

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AKSEN FORT 550 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 comprimat conține:

*substanța activă*: naproxen de sodiu – 550 mg;

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate

Comprimate ovale, de culoare albă, cu incizie pe o parte și netede pe altă parte a comprimatului.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

AKSEN FORT este indicat în următoarele condiții atunci când este necesar tratamentul pe cale orală:

Neurologie: tratamentul acceselor acute de migrenă, nevralgie, sciatică, mialgie.

Ginecologie: dismenoree și aplicarea dispozitivului intrauterin (cu scop de analgezie).

Stomatologie: dureri dentare, în calitate de antiinflamator și analgezic după extracție dentară.

Chirurgie și traumatologie: accidente sportive, precum entorse și în durerea postoperatorie.

Maladii ale sistemului musculo-scheletic: bursite, tendinite, sinovite, tenosinovite, lumbago.

Boli reumatice: în calitate de antiinflamator și analgezic în boli reumatice precum artrită reumatoidă, osteoartrită, spondilită anchilozantă, artrită reumatoidă juvenilă și gută acută.

Tratamentul durerii (cu excepția perioadei inițiale a durerii acute).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze/frecvența și durata administrării

Tratamentul durerii, dismenoreei primare, tendinitei și bursitei acute: doza inițială recomandată constituie 550 mg și ulterior se va administra câte 550 mg de 2 ori pe zi sau 275 mg cu interval de 6-8 ore. Doza inițială zilnică constituie 1375 mg, și ulterior nu trebuie să depășească 1100 mg.

Guta acută: doza inițială recomandată constituie 1½ comprimat (825 mg), după ce se va continua cu doza de ½ comprimat (275 mg) cu interval de 8 ore.

Tratamentul artritei reumatoide juvenile: doza totală zilnică constituie 10 mg/kg și poate fi administrată în două prize egale.

Tratamentul migrenei: câte 1½ comprimat (în total 825 mg) se va administra în cazul primelor simptome de acces. La necesitate, 275-550 mg pot de asemenea administrate în aceeași zi peste 30 min după prima doză.

În timpul tratamentului îndelungat, doza poate fi ajustată în funcție de răspunsul clinic obținut la pacient.

La necesitate, în scopul de a asigura un nivel mai ridicat de acțiune antiinflamatoare / analgezică, doza zilnică poate fi crescută până la 1500 mg până la 6 luni pentru pacienții care pot tolera mai bine doze mai mici. În doze mai mari, cum ar fi acestea,

medicul trebuie să ia în considerare faptul că beneficiile clinice depășesc riscurile sporite.

#### Mod de administrare

Comprimatele se administrează pe calea orală cu o cantitate suficientă de apă.

### **Informație suplimentară pentru grupe speciale de pacienți**

#### Insuficiență hepatică/renală

Preparatul nu se va administra în caz de tulburări ale funcției renale. Se recomandă administrarea cu precauție la pacienții cu tulburarea funcției hepatice. La administrarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene, poate să apară creștere unuia sau mai multor teste funcționale hepatice.

#### Copii

Studiile de siguranță și eficacitate nu sunt complete, AKSEN FORT nu se va administra la copii cu vârsta sub 16 ani. Totuși, se va administra numai în artrită reumatoidă juvenilă la copii cu vârsta peste 5 ani câte 10 mg/kg/zi la intervale de 12 ore.

#### Vârstnici

Deoarece eliminarea medicamentului poate fi redusă la vârstnici, la această categorie de pacienți preparatul se va administra în cea mai mică doză eficientă

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la naproxen, naproxen de sodiu sau la oricare dintre excipienți. Astm bronșic, rinită sau polipi nazali asociate cu utilizarea acidului acetilsalicilic sau altor medicamente antiinflamatorii nesteroidiene. Ambele tipuri de reacții pot fi letale. În cazul unor asemenea pacienți au fost raportate reacții anafilactice severe la naproxen.

Sângerări gastrointestinale în antecedente sau perforații, corelate cu terapia anterioară cu AINS, ulcer peptic / sângerări gastrointestinale active sau în antecedente (două sau mai multe episoade distincte de ulcer dovedit sau sângerare).

Insuficiență renală, hepatică sau cardiacă severă. Nu se va administra înainte sau după operația de bypass coronarian.

Copii cu vârsta sub 2 ani, deoarece nu a fost stabilită siguranța la această categorie de pacienți.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale de utilizare**

#### Precauții generale

Trebuie evitată utilizarea concomitentă de AKSEN FORT și AINS, incluzând inhibitorii selectivi de ciclooxygenază 2.

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin utilizarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor.

#### Sângerare, ulceratie și perforatie gastro-intestinală

La utilizarea oricărui AINS, în oricare moment al tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau antecedente de evenimente gastro-intestinale severe, au fost raportate sângerări, ulceratii și perforatie gastro-intestinală, care pot fi letale. În studiile care au fost efectuate până în prezent, prezența de dezvoltare a ulcerului peptic și risc hemoragic nu au fost elucidate în orice subgrup de pacient.

La vârstnici există o frecvență mai mare a reacțiilor adverse la utilizarea AINS, în special sângerarea și perforația gastro-intestinală, care pot fi letale. Pacienții cu dizabilități mai puțin tolerează ulceratiile sau sângerările decât alte grupe de pacienți. Pacienții vârstnici și/sau cu dizabilități sunt în mod particular susceptibili la reacții adverse la AINS, în special sângerări gastrointestinale și perforații care pot fi letale. Riscul de sângerări gastro-intestinale, ulceratii sau perforații este mai mare odată cu creșterea dozelor de AINS, la pacienții cu antecedente de ulcer, mai ales dacă acesta a fost complicat cu hemoragie sau perforații (vezi compartimentul „Contraindicații”) și la vârstnici. Acești pacienți trebuie să înceapă tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă. Terapia asociată cu medicamente protectoare (de exemplu misoprostol

sau inhibitori de pompă de protoni) ar trebui să fie luată în considerare pentru acești pacienți, și de asemenea, pentru pacienții care necesită o doză mică de acid acetilsalicilic, sau alte medicamente ce pot crește riscul de sângerare gastro-intestinală.

Antiinflamatoarele nesteroidiene trebuie administrate cu precauție la pacienții cu antecedente de afecțiuni gastro-intestinale (colită ulceroasă, boala Crohn), deoarece aceste afecțiuni pot fi exacerbate. Pacienții cu antecedente de toxicitate gastro-intestinală, în mod particular vârstnicii, trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (în special sângerare gastro-intestinală) mai ales în etapele inițiale ale tratamentului. Atunci când apar hemoragii gastro-intestinale sau ulcerații la pacienții tratați cu AKSEN FORT, tratamentul trebuie întrerupt.

La pacienții cu antecedente de afecțiuni gastrointestinale, AKSEN FORT se va administra cu precauție deosebită. Studiile deschise efectuate pe pacienți cu tulburare a funcției tractului gastro-intestinal superior și/sau în artrita reumatoidă au demonstrat că pacienții care nu pot tolera AINS utilizate frecvent, în general tolerează bine AKSEN FORT.

Ca și în cazul altor antiinflamatoare nesteroidiene, frecvența și severitatea complicațiilor gastro-intestinale poate crește odată cu creșterea dozei și duratei tratamentului cu AKSEN FORT.

Se recomandă prudență la pacienții tratați concomitent cu medicamente care ar putea crește riscul de ulcerare sau sângerare, cum sunt corticosteroizii administrați pe cale orală, anticoagulantele de tipul warfarină, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei sau antiagreganții plachetari de tipul acidului acetilsalicilic.

#### Vârstnici

La vârstnici există o frecvență mai mare a reacțiilor adverse la utilizarea AINS, în special sângerarea și perforație gastro-intestinală, care pot fi letale. Clearance-ul este scăzut la vârstnici. Se recomandă utilizarea celor mai mici doze.

#### Reacții cutanate

La utilizarea AINS au fost raportate foarte rar reacții cutanate grave, unele cu risc letal, incluzând dermatita exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroliză toxică epidermică. Riscul este cel mai crescut în fazele inițiale ale terapiei, debutul reacției adverse apărând în majoritatea cazurilor în decursul primei luni de tratament. La prima apariție a unei erupții cutanate tranzitorii, leziuni ale mucoaselor sau a oricărui semn de hipersensibilitate, tratamentul cu naproxen sodic trebuie întrerupt.

#### Reacții anafilactice (anafilactoid)

La pacienții sensibili pot să se dezvolte reacții de hipersensibilitate. La pacienții cu sau fără antecedente de hipersensibilitate la acidul acetilsalicilic, alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, sau medicamente ce conțin naproxen de sodiu pot să apară reacții de hipersensibilitate (inclusiv reacții anafilactoid). Acestea pot, de asemenea, să apară la persoanele cu antecedente de angioedem, bronhospasm (de exemplu, astm bronșic), rinită, polipi nazali. Reacțiile anafilactoid, inclusiv anafilaxia, pot fi letale.

Dezvoltarea de bronhospasm poate fi accelerată la pacienții care prezintă astm bronșic sau boli alergice sau sensibilitate la acid acetilsalicilic.

#### Efecte renale

Au fost raportate cazuri de afectare a funcției renale, insuficiență renală, nefrită acută interstițială, hematurie, proteinurie, necroză renală papilară și, rar, sindrom nefrotic asociat tratamentului cu naproxen. Ca și în cazul altor AINS, AKSEN FORT trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu boală renală sau antecedente de boli renale, deoarece naproxen de sodiu este un inhibitor al sintezei de prostaglandine. Este necesară precauție la pacienții cu o boală care duce la scăderea volumului de sânge și / sau a fluxului sanguin la rinichi, deoarece prostaglandinele au rol de susținerea alimentării cu sânge a țesutului renal. Administrarea de AKSEN FORT sau altor AINS la acești pacienți poate duce la o scădere dependentă de doză a formării de

prostaglandine și poate accelera decompensarea renală semnificativă sau cauza insuficiență renală. Pacienții cu cel mai mare risc la această reacție sunt cei cu funcția renală afectată, hipovolemie, insuficiență cardiacă, disfuncții hepatice, depleție de sare, pacienții care utilizează diuretice și vârstnici. După întreruperea tratamentului cu AKSEN FORT, pacienții revin la starea înregistrată înainte de tratament. AKSEN FORT se va administra cu precauție la acești pacienții și se recomandă monitorizarea creatininei serice și/sau clearance-ul creatininei. La acești pacienți ar trebui luată în considerare o reducere a dozei zilnice pentru a evita posibila acumulare excesivă a metaboliților naproxenului. AKSEN FORT nu este recomandat la pacienții clearance-ul creatininei inițial sub 30 ml/min, deoarece metaboliții naproxenului de sodiu pot cumula la acești pacienți. Hemodializa nu reduce concentrația plasmatică a naproxenului din cauza gradului mare de legare de proteinele plasmaticice.

#### Efecte hepatice

La fel ca în cazul altor medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, poate să apară creștere unuia sau mai multor teste funcționale hepatice. Disfuncțiile hepatice pot fi datorate hipersensibilității decât a toxicității directe a naproxenului. Reacțiile hepatice severe, inclusiv icterul și hepatitele (unele cazuri de hepatite au fost fatale) au fost raportate la acest medicament cât și la alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene. A fost de asemenea raportată reactivitate încrucișată.

#### Efecte hematologice

Naproxenul reduce agregarea plachetară și prelungeste timpul de sângerare. Acest efect trebuie să fie luat în considerare atunci când se determină timpul de sângerare. Pacienții cu tulburări de coagulare sau care utilizează medicamente cu efect asupra hemostazei trebuie să fie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului cu AKSEN FORT. Dacă AKSEN FORT se administrează la concomitent pacienții cu risc înalt de sângerare și terapie anticoagulantă, riscul sângerării poate crește.

#### Efect antipiretic

Acțiunea antipiretică și antiinflamatoare a AKSEN FORT poate să reducă febra și inflamația, diminuând astfel utilitatea acestora ca semne diagnostice.

#### Efecte oculare

Modificările oculare datorate administrării de AKSEN FORT nu au fost demonstrate. În cazuri rare, tulburări oculare nedorite, cum ar fi papilita, nevrita optică retrobulbară și edem papilar sunt raportate la administrarea de AINS, inclusiv AKSEN FORT, totuși nu a fost determinată corelația cauză-efect; prin urmare, examenul oftalmologic trebuie efectuat la pacienții care prezintă tulburări de vedere în timpul tratamentului cu AKSEN FORT.

#### Retenție de sodiu/lichide în tulburări cardiovasculare și edem periferic

Preparatul se va administra cu precauție la pacienții cu restricție de sodiu din cauza tulburărilor cum ar fi insuficiență cardiacă, tulburări ale funcției cardiace, tulburări ale funcției hepatice și hipertensiune arterială. Acest risc crește după utilizarea timp de 10 zile.

La unii pacienți care administrează AKSEN FORT sau alte AINS a fost înregistrat edem periferic.

#### Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare

La pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară până la moderată sunt necesare monitorizare și recomandări adecvate, deoarece raportările au arătat că tratamentul cu AINS se asociază cu retenție lichidiană și edem.

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea de coxibi și unele AINS (în special în doze mari și în tratament de lungă durată) se poate asocia cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu: infarct miocardic sau accident vascular cerebral). Deși datele existente sugerează că utilizarea naproxenului (1000 mg zilnic) poate fi asociată cu un risc mai mic, acesta nu poate fi exclus.

Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă, boală cardiacă ischemică, arteriopatie periferică și/sau boală cerebrovasculară trebuie tratați cu naproxen numai după o evaluare atentă. O evaluare similară trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului de lungă durată la pacienții cu factori de risc în ceea ce privește apariția evenimentelor cardiovasculare (de exemplu: hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat).

Preparatul se va administra cu precauție la pacienții cu risc de boala Alzheimer.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Administrarea concomitentă de antiacide sau colestiramină poate întârzia absorbția de naproxen de sodiu, dar nu afectează gradul absorbției.

Administrarea concomitentă de AKSEN FORT cu alimente poate întârzia absorbția de naproxen de sodiu, dar nu afectează gradul absorbției.

Naproxen de sodiu se leagă în proporție mare de albuminele plasmatică; prin urmare, preparatul are un potențial teoretic pentru a interacționa cu anticoagulante de tip cumarinic, sulfoniluree, hidantoine, alte AINS și acid acetilsalicilic. Pacienții cărora li s-a administrat concomitent AKSEN FORT și o hidantoină, sulfonamidă sau sulfoniluree ar trebui să fie monitorizați pentru ajustarea dozei dacă este necesar.

Deși în studiile clinice nu se observă interacțiune semnificativă între naproxen de sodiu și anticoagulante cumarinice, AINS pot crește efectele anticoagulantelor precum warfarina. Naproxenul reduce agregarea plachetară și prelungeste timpul de sângerare. Acest efect trebuie să fie luat în considerare atunci când se determină timpul de sângerare.

Este necesară precauție la administrarea concomitentă cu probenecid, deoarece timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al naproxenului de sodiu este prelungit și concentrațiile plasmatică sunt crescute la administrarea lor concomitentă.

Este necesară precauție la administrarea concomitentă cu metotrexat, deoarece naproxenul de sodiu și alte preparate ce inhibă sinteza prostaglandinelor reduc clearance-ul metotrexatului; prin urmare, toxicitatea metotrexatului poate crește.

Ca în cazul tuturor AINS, trebuie respectată precauție ca urmare a riscului crescut de nefrotoxicitate atunci când este utilizat împreună cu ciclosporină.

AINS nu ar trebui să fie utilizate pentru o perioadă de 8-12 zile după administrarea mifepristonei, întrucât acestea pot reduce efectele mifepristonei.

AKSEN FORT poate reduce efectul antihipertensiv al beta-blocantelor.

Naproxenul de sodiu și alte AINS pot reduce efectul antihipertensiv al agenților antihipertensivi și pot crește riscul de afectare renală asociat cu utilizarea de inhibitori ai ECA.

AINS pot exacerba insuficiența cardiacă, pot reduce rata de filtrare glomerulară și pot crește concentrațiile plasmatică ale glicozidelor cardiace în cazul administrării concomitente cu acestea.

Ca și în cazul altor medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, AKSEN FORT poate inhiba efectele natriuretice ale furosemidului.

Există un posibil risc de nefrotoxicitate atunci când AINS sunt administrate concomitent cu tacrolimus. Există un risc crescut de toxicitate hematologică atunci când AINS sunt utilizate împreună cu zidovudină. Există dovezi în ceea ce privește un risc sporit de hemartroze și hematom la hemofilici HIV(+) care primesc tratament concomitent cu zidovudină și ibuprofen.

A fost raportată inhibarea clearance-ului renal al litiului ceea ce conduce la creșterea concentrațiilor plasmatică ale acestuia.

Este recomandabilă întreruperea temporară a tratamentului cu AKSEN FORT pe o perioadă de 48 de ore înainte de testarea funcției suprarenale, întrucât naproxenul poate interfera cu anumite teste pentru 17-cetosteroidi. În mod similar, naproxenul poate să interfereze cu anumite teste de dozare urinară a acidului 5-hidroxiindolacetic.

Există un risc crescut de sângerări gastro-intestinale atunci când sunt combinate AINS cu medicamente antiagregante plachetare și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS).

Din cauza riscurilor cumulative care aparține declanșarea evenimente adverse grave asociate cu AINS, nu este recomandată utilizarea cu AKSEN FORT și alte AINS.

Ca și în cazul altor AINS se recomandă precauție atunci când acestea se administrează concomitent cu corticosteroizi, întrucât există un risc crescut de ulceratii gastro-intestinale sau sângerări.

Dacă doza de steroizi este necesară de a fi redusă sau întreruptă în timpul tratamentului, doza de steroid trebuie scăzută treptat și pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru efecte adverse, cum ar fi agravarea în insuficiența suprarenală și simptomelor artritei.

Rezultatele obținute la animale indică faptul că AINS pot crește riscul de convulsii asociate cu antibioticele de tip chinolone. Pacienții care utilizează concomitent chinolone pot avea un risc crescut de apariție a convulsiilor.

### **Informație suplimentară pentru grupe speciale de pacienți**

Nu au fost efectuate studii de interacțiune la grupe speciale de pacienți.

#### **Populația pediatrică**

Nu au fost efectuate studii de interacțiune la populația pediatrică.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### **Recomandări generale**

Sarcina categoria C în trimestru I și II de sarcină și D în trimestru III.

#### Femeile aflate la vârsta fertilă / Contracepția

Nu există date suficiente privind administrarea preparatului în trimestru I și II de sarcină. Studiile pe animale au demonstrat că preparatul posedă toxicitate reproductivă. Riscul potențial direct asupra omului nu se cunoaște. Pentru naproxen de sodiu, efecte farmacologice periculoase pentru sarcină și / sau făt / nou-născut este prezent în al 3-lea trimestru de sarcină.

AKSEN FORT nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este necesar (cu excepția cazului în care medicul absolut consideră necesar).

Este necesară precauție la administrarea preparatului în sarcină. Nu se va administra la femeile care planifică sarcina.

#### Sarcina

Ca și în cazul altor medicamente de acest tip, naproxenul produce întârzieri ale nașterii la animale și afectează de asemenea sistemul cardiovascular uman fetal (închiderea canalului arterial). Prin urmare, AKSEN FORT nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

AKSEN FORT nu este recomandat în perioada travaliului, deoarece prin efectul lui de inhibare a sintezei de prostaglandine poate afecta negativ circulația fetală și poate inhiba contracțiile uterine, cu o tendință crescută la sângerare uterină.

#### Alăptarea

Anionii de naproxen se înregistrează în laptele mamelor care alăptează aproximativ 1% din concentrația plasmatică. Datorită efectelor nedorite probabile ale medicamentelor care inhibă prostaglandinele la nou-născuți, nu se recomandă de administrat în perioade de alăptare.

#### Reproducerea/fertilitatea

Ca în cazul oricărui medicament care inhibă ciclooxigenaza / sinteza de prostaglandine, utilizarea de AKSEN FORT poate afecta fertilitatea și nu trebuie utilizat la femeile care doresc să rămână gravide. Administrarea de AKSEN FORT trebuie întreruptă la femeile care au dificultăți de a concepe sau sunt examinate pentru infertilitate.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Unii pacienți pot prezenta somnolență, amețeli, vertij, insomnie sau depresie concomitent utilizării de AKSEN FORT. În cazul apariției acestor reacții, pacienții trebuie să respecte precauție la conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

#### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse sunt indicate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență: foarte frecvente (>1/10), frecvente (>1/100 și <1/10), mai puțin frecvente (>1/1000 și <1/100), rare (>1/10000 și <1/1000), foarte rare (<1/10000), cu frecvență necunoscută (nu pot fi estimate din datele disponibile).

*Infecții și infestări:* mai puțin frecvente – meningită aseptică.

*Tulburări hematologice și limfatice:* frecvente – anemie hemolitică; mai puțin frecvente – anemie aplastică, leucopenie, trombocitopenie, agranulocitoză, eozinofilie,

*Tulburări ale sistemului imunitar:* mai puțin frecvente – reacții anafilactoide.

*Tulburări metabolice și de nutriție:* mai puțin frecvente – hiperkaliemie.

*Tulburări psihice:* mai puțin frecvente – depresie, tulburări de somn, insomnie.

*Tulburări ale sistemului nervos:* frecvente – somnolență, letargie, cefalee, sensibilitate la lumină, nevrită optică retrobulbară, tulburarea concentrației; mai puțin frecvente – convulsii, disfuncție mintală.

*Tulburări oculare:* frecvente – vedere încețoșată, încețoșarea corneei; mai puțin frecvente – papilită, edem al papilei.

*Tulburări acustice și vestibulare:* mai puțin frecvente – tulburări de auz, tinitus, vertij.

*Tulburări cardiace:* frecvente – palpitație.

*Tulburări vasculare:* mai puțin frecvente – hipertensiune arterială, vasculită; foarte rare – infarct miocardic, ictus.

*Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:* frecvente – dispnee; mai puțin frecvente – edem pulmonar, astm bronșic, pneumonie eozinofilică.

*Tulburări gastrointestinale:* frecvente – ulcer peptic, perforare, sângerare cu probabilitate de a fi fatale la pacienții vârstnici, indigestie acidă, greață, esofagită, vărsături, diaree, flatulență, constipație, dispepsie, durere abdominală; mai puțin frecvente – ulcerăție gastrointestinală, melenă, hematemeză, stomatită, stomatită ulcerativă, colită ulcerativă și exacerbarea bolii Crohn, pancreatită, gastrită.

*Tulburări hepatobiliare:* rare – hepatită, icter.

*Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:* frecvente – prurit, erupții cutanate, erupții maculoase, purpură, hiperemie cutanată; mai puțin frecvente – transpirație, alopecie, necroliză epidermică, eritem multiform, erupții buloase datorită sindromului Stevens-Johnson, eritem nodos, lichen plan, erupție pustuloasă, urticarie, reacții de fotosensibilitate, edem angioneurotic.

*Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:* mai puțin frecvente – mialgie, atonie.

*Tulburări renale și ale căilor urinare:* frecvente – tulburări renale; mai puțin frecvente – hematurie, nefrită interstițială, sindrom nefritic, insuficiență renală, necroză papilară renală.

*Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală:* mai puțin frecvente – infertilitate la femei.

*Tulburări generale și la nivelul ocului de administrare:* frecvente – edem, sete; mai puțin frecvente – pirexie (senzație de frig și febră), depresie.

*Investigații diagnostice:* mai puțin frecvente – valori anormale ale testelor funcției hepatice, creșterea nivelelor creatininei serice.

#### **Raportarea reacțiilor adverse suspectate**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: [www.amed.md](http://www.amed.md) sau e-mail: [farmacovigilenta@amed.md](mailto:farmacovigilenta@amed.md)

#### **4.9 Supradozaj**

*Simptome:* cefalee, pirozis, greață, vărsături, dureri epigastrice, sângerări gastro-intestinale, rareori diaree, dezorientare, excitație, somnolență, amețeli, tinitus, leșin. În cazurile de intoxicație severă sunt posibile insuficiența renală acută și afectarea ficatului.

După ingestia de AINS pot să apară de asemenea deprimarea respiratorie și coma, dar aceste sunt reacții rare.

Într-un caz de supradozaj cu naproxen de sodiu, prelungirea tranzitorie a timpului de protrombină, datorită hipotrombinemiei ar fi putut fi datorată inhibării selective a sintezei de vitamina K dependent de factorii de coagulare.

Au existat cazuri de pacienți care au prezentat crize de epilepsie, dar nu s-a putut stabili dacă acestea au fost corelate cu administrarea de naproxen sau nu. Nu se cunoaște care este doza de medicament care ar pune viața în pericol.

*Tratament:*

Daca este necesar se aplică pacienților tratament simptomatic. În termen de o oră de la ingestia unei cantități potențial toxice se va lua în considerare administrarea de cărbune activat. Alternativ, la adulți se poate lua în considerare lavajul gastric în termen de o oră de la ingestia unei supradoze care poate pune viața în pericol. Se va asigura o eliminare adecvată a urinei. Funcția renală și hepatică trebuie atent monitorizate. Pacienții trebuie supravegheați timp de cel puțin patru ore după ingestia unor cantități potențial toxice din medicament. Convulsiile frecvente sau prelungite pot fi tratate cu diazepam intravenos.

Alte măsuri de precauție pot fi de asemenea indicate în funcție de starea clinică a pacientului. Hemodializa nu reduce concentrațiile plasmatice ale naproxenului din cauza gradului mare de legare de proteinele plasmatice. Cu toate acestea, hemodializa poate fi utilă în cazul pacienților cu insuficiență renală cărora le-a fost administrat naproxen.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene. Derivați de acid propionic, Codul ATC: M01AE02

Naproxen de sodiu este un antiinflamator nesteroidian cu acțiune antiinflamatoare și analgezică. Similar altor preparate antiinflamatoare nesteroidiene, naproxenul manifestă acțiune prin inhibiția enzimei ciclooxigenazei (COX-1 și COX-2), care catalizează formarea prostaglandinelor, astfel inhibă sinteza prostaglandinelor.

Naproxen de sodiu nu suprimă sistemului nervos central și nu activează metabolismul enzimatic.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### Absorbție

Naproxen de sodiu se dizolvă ușor în apă și se absoarbe rapid și complet din tractul gastrointestinal după administrarea pe cale orală. În rezultatul absorbției rapide și complete, acțiunea analgezică debutează peste 20 minute după administrare. Concentrația plasmatică maximă se realizează timp de 1-2 ore și devine stabilă după administrarea a 4-5 doze recomandate.

#### Distribuție



Timpu de înjumătățire plasmatic a naproxenului de sodiu constituie în medie aproximativ 13 ore. Se fixează de proteinele plasmatic în proporție de peste 99%.

#### Metabolizare

Naproxen frecvent se metabolizează în ficat până la 6-O-dimetil-naproxen.

#### Eliminare

95% din doza administrată se elimină prin urină sub formă nemodificată, 6-O-dimetil-naproxen sau sub formă de conjugați ai naproxenului. Excreția este în conformitate cu raportul ratei dispariției plasmatice a medicamentului.

### **Grupe speciale de pacienți**

#### Vârsta și sexul

Deoarece până în prezent nu au fost efectuate studii clinice la pacienții pediatrici cu naproxen de sodiu, de aceea siguranța naproxenului de sodiu nu a fost demonstrată la copii. Cu toate acestea, ar trebui să se administreze numai în artrita reumatoidă juvenilă la copii nu mai mici de 5 ani.

#### Insuficiență renală

Farmacocinetica naproxenului de sodiu nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență renală. Se cunoaște că naproxenul este metabolizat și metaboliții lui se elimină prin rinichi, nu se cunoaște dacă metaboliții naproxenului cumulează în caz de insuficiență renală. Eliminarea naproxenului se reduce la pacienții cu insuficiență renală severă. Preparatele care conțin naproxen nu se recomandă de administrat la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### *Carcinogenitate*

Naproxen a fost administrat cu hrana șoarecilor Sprague-Dawley pe o perioadă de 24 luni în doză de 8, 16 și 14 mg/kg/zi.

#### *Mutagenitate*

Mutagenitatea nu a fost înregistrată la Salmonella typhimurium, Sachharomyces cerevisiae și teste de limfom de șoarece.

#### *Fertilitate*

Naproxenul nu afectează fertilitatea în cazul administrării în doze orale de 30 mg/kg/zi la șobolani masculi și 20 mg/kg/zi la femelele de șobolan.

#### *Teratogenitate*

Teratogenicitatea nu a fost observată atunci când naproxen este administrat la șobolani și iepuri în perioada de organogeneză la doze orale de 20 mg/kg/zi.

#### *Reproducerea perinatală/postnatală*

Naproxen a determinat tulburări în timpul travaliului atunci când este administrat oral la șobolani gestante în al treilea trimestru cu doze de 2, 10 și 20 mg/kg/zi. Acestea sunt efectele cunoscute ale compușilor acestei clase și au fost, de asemenea, demonstrate la femele gestante cu acidul acetilsalicilic și indometacin.

Toxicitatea orală acută LD50: 248 mg/kg (la șobolani).

LD50 orală: 500 mg/kg (la șobolani).

LD50 orală: 1200 mg/kg (la șoareci).

LD50 orală: 4000 mg/kg (la hamsteri).

LD50 orală: >1000 mg/kg (la câini).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților:**

Celuloză microcristalină pH 101

Amidon de porumb

Croscarmeloză sodică

Polivinilpirolidonă (PVP K 30)

Stearat de magneziu

Alcool etilic.

## **6.2 Incompatibilități**

Nu au fost raportate.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

36 luni.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister PVC/AL colorat. Câte 10 comprimate în blister. Câte 1 blister în cutie de carton.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE INREGISTRARE**

Ali Raif İlaç San. A.Ş., Turcia  
Yeşilce Mahallesi  
Doğa Sokak No:4  
34418 Kağıthane/ ISTANBUL

## **8. NUMĂRUL(ELE) CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE**

22382

## **9. DATA AUTORIZĂRII**

10.05 2016

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Mai 2016

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amed.md/>.