

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Naprobene 500 mg - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 500 mg Naproxen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Gelbe, längliche Filmtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung von leichten bis mittelschweren Schmerzen wie

- Entzündliche und degenerative Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises
- Akuter Gichtanfall
- Posttraumatische und postoperative Schmerz- und Schwellungszustände (z.B. nach Prellungen, Zerrungen, Verstauchungen oder Zahnextraktionen)
- Primäre Dysmenorrhoe

Gastrointestinale Schmerzen stellen keine Indikation für Naproxen dar.

Naprobene wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten werden möglichst zu den Mahlzeiten mit reichlich Flüssigkeit unzerkaut eingenommen.

Bei akuten Schmerzen entfaltet Naproxen seine Wirksamkeit rascher, wenn es auf nüchternen Magen eingenommen wird. Für Personen, die einen empfindlichen Magen haben, empfiehlt es sich allerdings, Naproxen während der Mahlzeiten einzunehmen.

Dosierung

Erwachsene (18 bis 65 Jahre) über 50 kg Körpergewicht

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 1000 mg Naproxen.

(Ausnahme: akuter Gichtanfall: 1250 mg am 1. Tag - siehe Dosierungsanleitung).

Rheumatische Erkrankungen:

Die tägliche Dosis beträgt 500 - 1000 mg Naproxen. Bei akuten Reizphasen und starken Beschwerden sowie beim Wechsel von einem anderen hochdosierten NSAR auf Naproxen wird eine Dosis von täglich 750 mg empfohlen, die in zwei Tagesgaben aufgeteilt wird (morgens 500 mg und abends 250 mg oder umgekehrt, je nach dem Zeitpunkt der stärksten Beschwerden).

Bei Bedarf kann die Tagesdosis auf 1000 mg erhöht werden (morgens und abends je 500 mg).

Bei weniger starken Beschwerden bzw. wenn der Entzündungsprozess weitgehend abgeklungen ist, beträgt die Erhaltungsdosis 500 mg täglich, die auf einmal oder ebenfalls aufgeteilt in zwei Tagesgaben verabfolgt werden kann.

Akuter Gichtanfall:

Initial werden einmal 750 mg verabfolgt, danach alle 8 Stunden 250 mg bis zum Abklingen der Beschwerden.

Posttraumatische und postoperative Schmerzen und Schwellungen:

Initial werden einmal 500 mg verabfolgt, danach alle 6-8 Stunden 250 mg.

Primäre Dysmenorrhoe:

Initial werden bei Einsetzen der Menstruation einmal 500 mg verabfolgt, danach alle 6-8 Stunden 250 mg über einen Zeitraum von 3 - 5 Tagen.

Jugendliche (Personen ab dem vollendeten 12 Lebensjahr)

Der empfohlene Tagesdosisbereich liegt für Jugendliche, je nach Art und Schwere der Erkrankung, zwischen 10 - 15 mg Naproxen/kg Körpergewicht pro Tag, verteilt auf 2 Einzelgaben. Eine Höchstdosis von 15 mg Naproxen/kg Körpergewicht und Tag darf nicht überschritten werden.

Kinder bis 12 Jahre sowie Personen unter 50 kg Körpergewicht

Auf Grund des hohen Wirkstoffgehaltes ist Naproxen für die Anwendung bei diesen Patientengruppen nicht geeignet, da nicht nach Körpergewicht dosiert werden kann.

Ältere Personen (über 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung erforderlich: es muss mit einer Überdosierung auf Grund geringerer Elimination und eines erhöhten freien -

nicht an Plasmaprotein gebundenen - Anteils gerechnet werden, weshalb die geringste noch wirksame Dosis anzuwenden ist (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Leberinsuffizienz

Gefahr der Überdosierung von Naproxen durch einen erhöhten freien - nicht an Plasmaprotein gebundenen - Anteil besteht bei Lebererkrankungen und Hypoproteinämie. Es soll die niedrigste noch effektive Dosis angewendet werden und eine Überwachung erfolgen. Bei schwerer Leberinsuffizienz ist Naproxen kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Patienten mit Niereninsuffizienz

Dosisreduktion ist bei Niereninsuffizienz mit Kreatininclearance-Werten über 30 ml pro Minute erforderlich, um eine Metaboliten-Akkumulation zu vermeiden. Naproxen soll ab einer Kreatininclearance von weniger als 30 ml pro Minute nicht verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Naproxen darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile
- Asthmaanfällen, Hautreaktionen oder akuter Rhinitis nach Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) in der Anamnese. Diese Reaktionen können tödlich verlaufen. Schwere anaphylaktoide Reaktionen nach Einnahme von Naproxen wurden in einigen Fällen berichtet (siehe Abschnitt 4.4)
- Hämatologischen Erkrankungen (z.B. Blutbildungsstörungen, Porphyrie, hämorrhagische Diathese)
- Schwerer Herzinsuffizienz
- Aktiven gastrointestinalen Ulcera oder Blutungen
- wiederkehrenden gastrointestinalen Ulcera oder Blutungen (zwei oder mehr Episoden nachgewiesener Ulceration oder Blutung in der Anamnese)
- gastrointestinaler Blutung oder Perforation in der Anamnese, bedingt durch vorangegangene Therapie mit NSAR
- Hirnblutung (zerebrovaskuläre Blutung)
- akuten Blutungen
- schwerer Leberinsuffizienz
- schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min)
- einer Schwangerschaft vom 6. Monat an und während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Kindern bis zum 12. Lebensjahr, bzw. Personen unter 50 kg Körpergewicht, da eine körperlgeichtsbezogene Dosierung mit Naprobene nicht möglich ist

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gleichzeitige Anwendung von Naproxen mit anderen nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) einschließlich der COX-2-selektiven Inhibitoren soll vermieden werden.

Bei Auftreten von gastrointestinalen Blutungen sowie von Seh- und Hörstörungen muss Naproxen sofort abgesetzt werden.

Das Auftreten unerwünschter Wirkungen kann durch eine Anwendung der niedrigsten effektiven Dosis über den kürzesten Zeitraum, der für die Erreichung der Beschwerdefreiheit notwendig ist, minimiert werden.

Natrium-/Flüssigkeitsretention bei kardiovaskulären Zuständen und peripheren Ödemen

Vorsicht ist geboten in der Anwendung bei Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer dekompensierter Herzinsuffizienz in der Anamnese, da Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme in Verbindung mit NSAR - Therapie berichtet wurden.

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Effekte

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von einigen NSAR, insbesondere bei einer hohen Dosis und im Rahmen einer Langzeitbehandlung, möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z.B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Obwohl Daten aus epidemiologischen Studien darauf hinweisen, dass Naproxen (1000 mg/Tag) ein geringeres Risiko aufweist, kann ein gewisses derartiges Risiko jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden. Über die Wirkung von niedrig dosiertem Naproxen sind zu wenige Daten vorhanden, um aussagekräftige Rückschlüsse auf mögliche thrombotische Risiken zu ziehen.

Patienten mit schwer einstellbarer Hypertonie, Herzinsuffizienz, bestehender ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Gefäßerkrankung und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollten erst nach sorgfältiger Abwägung mit Naproxen behandelt werden. Vergleichbare Abwägungen sollten auch vor Initiierung einer längerdauernden Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) gemacht werden.

Respirationstrakt

Besondere Vorsicht (sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung) ist erforderlich bei Patienten, die an Asthma und allergischen Erkrankungen wie z.B. Heuschnupfen, chronischer Nasenschleimhautschwellung, Quincke-Ödem, Urtikaria (auch anamnestisch!) oder chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen leiden, da ein Bronchospasmus (Asthmaanfall) ausgelöst werden kann. Dies gilt ganz besonders dann, wenn andere NSAR diese Reaktion bereits einmal verursacht haben. In diesem Fall soll Naprobene nicht verabreicht werden.

Gastrointestinaltrakt

Im Zusammenhang mit allen NSAR wurden gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen und Perforationen, die tödlich verlaufen können, insbesondere bei älteren Patienten, gemeldet. Diese können jederzeit während der Therapie mit Warnsymptomen aber auch ohne Warnsymptome und mit oder ohne Vorgeschichte von schwerwiegenden gastrointestinalen Ereignissen auftreten.

Das Risiko gastrointestinaler Blutungen, Ulzerationen und Perforationen ist erhöht bei steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulkusanamnese, insbesondere mit Komplikationen wie Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3) und bei älteren Patienten. Bei diesen Patientengruppen muss die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis begonnen werden. (siehe Abschnitt 4.2).

Für diese Patienten und für Patienten, die einer gleichzeitigen Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure oder mit anderen Substanzen, die möglicherweise das gastrointestinale Risiko erhöhen (siehe unten und Abschnitt 4.5) bedürfen, sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Substanzen (z.B. Misoprostol oder Protonenpumpeninhibitoren) in Betracht gezogen werden.

Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden in der Vorgeschichte - insbesondere, wenn sie älter sind - sind darüber zu informieren, dass jedes ungewöhnliche abdominale Symptom (vor allem gastrointestinale Blutungen) dem Arzt sofort gemeldet werden muss; dies gilt in besonderem Maße für die Anfangsphase der Therapie.

Wenn unter Naproxen-Therapie gastrointestinale Blutungen oder Ulzerationen auftreten, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit einer gleichzeitigen Medikation, die das Ulzervations- und Blutungsrisiko erhöhen könnte - wie orale Kortikosteroide, Antikoagulantien, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie z.B. Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

NSAR dürfen Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) in der Vorgeschichte nur mit Vorsicht gegeben werden, da diese Erkrankungen verschlimmert werden können (siehe Abschnitt 4.8).

Niere, Urogenitaltrakt

Da Naproxen und seine Metaboliten zu einem großen Anteil (95 %) über glomeruläre Filtration mit dem Harn ausgeschieden werden, sollte Naproxen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (bei einer Kreatinin-Clearance von über 30 ml pro Minute) mit großer Vorsicht angewendet werden. Zusätzlich ist die Überwachung des Serumkreatinins und/oder der Kreatininclearance bei diesen Patienten angezeigt.

Unmittelbar nach größeren chirurgischen Eingriffen wird eine sorgfältige Überwachung auf Grund von möglichen Veränderungen im Wasser- und Elektrolythaushalt empfohlen.

Bei bestimmten Patienten, besonders bei solchen mit beeinträchtigter Nierendurchblutung, wie bei Verminderung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens, Lebererkrankungen, Natriumretention, kongestiven Herzerkrankungen und bestehenden Nierenerkrankungen, sollte die Nierenfunktion vor und während der Naproxen -Behandlung überprüft werden.

Ältere Patienten mit vermutlich eingeschränkter Nierenfunktion sind genauso wie Patienten mit diuretischer Behandlung dieser Gruppe hinzuzurechnen. Um die Möglichkeit einer übermäßigen Kumulation der Naproxen-Metaboliten bei diesen Patienten zu vermeiden, sollte eine Verminderung der Tagesdosis in Betracht gezogen werden.

Haut

Schwere, manchmal tödlich verlaufende Hautreaktionen, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von NSAR sehr selten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Es scheint, dass die Patienten das höchste Risiko für diese Reaktionen früh im Therapieverlauf haben - der Beginn solcher Reaktionen trat in der Mehrzahl der Fälle innerhalb des ersten Behandlungsmonats ein. Naproxen muss beim ersten Auftreten von Exanthem, Schleimhautläsionen oder bei jedem anderen Anzeichen von Überempfindlichkeit abgesetzt werden.

Uterus

Wegen möglicher Verzögerung der Uterusrückbildung sollte Naproxen nicht postpartal angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6). Bei krankhaft verstärkten Menstruationsblutungen (z.B. Menorrhagie, Metrorrhagie) ist Vorsicht geboten.

Autoimmunerkrankungen

Vorsicht ist auch erforderlich bei systemischem Lupus erythematoses und anderen Autoimmunerkrankungen - es wurden aseptische Meningitiden und Nierenfunktionsstörungen beschrieben.

Anaphylaktische (anaphylaktoide) Reaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktische (anaphylaktoide) Reaktionen können sowohl bei Patienten mit oder ohne bekannter Überempfindlichkeit bei Kontakt mit Acetylsalicylsäure, Naproxen-haltigen Medikamenten oder anderen NSAR, ebenso bei Patienten mit Angioödem, Bronchospasmus (Asthma), Rhinitis, Nasalpolypen, allergischen Erkrankungen oder chronisch respiratorischen Erkrankungen auftreten. Dies gilt auch für Patienten mit allergischen Reaktionen (z.B. Hautreaktionen, juckende Urtikaria) auf Naproxen oder anderen NSAR. Anaphylaktoide Reaktionen (wie Anaphylaxis) können einen tödlichen Ausgang nehmen.

Hepatische Effekte

Schwere Leberreaktionen, einschließlich Gelbsucht und Hepatitis (einige davon mit tödlichem Ausgang) wurden im Zusammenhang mit der Einnahme von Naproxen und anderen NSAR berichtet. Kreuzreaktionen wurden berichtet.

Fertilität

Arzneimittel, die die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, können einen Effekt auf die weibliche Fertilität haben, der nach Absetzen der Behandlung reversibel ist (siehe Abschnitt 4.6).

Porphyrie

Bei induzierbaren Porphyrien darf Naproxen nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

haben eine erhöhte Häufigkeit von unerwünschten NSAR-Nebenwirkungen, insbesondere von gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, die tödlich verlaufen können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Allgemeine Hinweise:

Weiterbestehen einer Grunderkrankung

Aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften könnte Naproxen - wie auch andere NSAR - durch die Schmerzlinderung und Entzündungshemmung die Symptome einer Grundkrankheit verschleiern. Die Patienten sollten darüber informiert werden, bei Weiterbestehen oder Verschlimmerung von Symptomen wie Schmerzen oder anderer Entzündungszeichen wie z.B. bei einer Verschlechterung des Allgemeinbefindens oder beim Auftreten von Fieber unter der Therapie, unverzüglich ärztlichen Rat einzuholen.

Analgetikainduzierter Kopfschmerz

Bei längerem hochdosierten, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen. Die Patienten sollten gegebenenfalls entsprechend informiert werden.

Nierenschäden bei Langzeitanwendung

Die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln kann zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens führen. Die Patienten sollten gegebenenfalls entsprechend informiert werden.

Befundkontrollen

Bei Langzeitbehandlung bzw. hoher Dosierung sollten unbedingt regelmäßige Kontrollen des Blutbildes sowie der Leber- und Nierenfunktion und augenärztliche Kontrollen durchgeführt werden. Dies gilt insbesondere bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen, Herzinsuffizienz, Bluthochdruck oder Nierenschäden.

Mögliche Beeinflussung von Laborwerten

- Anstieg von Transaminasen, alkalische Phosphatase, Serum-Kalium, Harnstoff
- Senkung von Hämoglobin, Hämatokrit, Serum-Calcium, Kreatinin Clearance
- Blutungszeit: es sollte berücksichtigt werden, dass es unter der Behandlung mit Naproxen und bis zu 4 Tage danach zu einer reversiblen Verminderung der Thrombozytenaggregation und Verlängerung der Blutungszeit kommen kann.
- Mögliche Interferenzen mit 17-Ketosteroiden bei Nebennierenfunktionstests und 5-Hydroxyindolessigsäure bei Harntests: es wird empfohlen, Naproxen mindestens 72 Stunden vor der Durchführung entsprechender Tests abzusetzen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kombination Naproxen mit:	Mögliche Reaktionen:
Andere NSAR einschließlich Salicylate und COX 2 Hemmer	Erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen, bes. gastrointestinales Blutungsrisiko und Ulzera (Kombination wird nicht empfohlen, siehe Abschnitt 4.4)
Herzglycoside	Erhöhung von deren Blutspiegel - entsprechende Kontrolle und gegebenenfalls Dosisanpassung wird empfohlen (bei Langzeitanwendung)
Korticosteroide	Erhöhung des Risikos einer gastrointestinalen Ulzeration oder Blutung, (siehe Abschnitt 4.4)
Thrombozytenaggregationshemmende Arzneimittel	Erhöhung des Risikos einer gastrointestinalen Blutung (siehe Abschnitt 4.4)
Antikoagulantien	NSAR können die Wirkung von Antikoagulantien verstärken - erhöhtes Blutungsrisiko ist möglich. (Kontrolle des Gerinnungsstatus empfohlen)
Lithium	Erhöhung der Lithium-Blutspiegel (ev. mit Übelkeit, Polydipsie, Polyurie, Tremor, Verwirrungszuständen) - Kontrolle und gegebenenfalls Dosisanpassung wird empfohlen
Chinolone	Es wurden Krämpfe berichtet (sehr selten)
Zidovudine	Erhöhung des Hämatoxizitätsrisikos durch Erhöhung der Plasmaspiegel von Zidovudin
Phenytoin	Erhöhung des Phenytoin-Blutspiegels möglich - entsprechende Kontrolle und gegebenenfalls Dosisanpassung wird empfohlen
Selektive Serotonin-Wieder-aufnahmehemmer	Erhöhung des Risikos einer gastrointestinalen Blutung
Triamteren	Nierenversagen
Probenecid	Verzögerung der Naproxen-Ausscheidung
Diuretika	Abschwächung von deren blutdrucksenkender Wirkung, erhöhte Gefahr einer Nierenschädigung - insbesondere bei Patienten mit einer vorbestehenden Nephropathie - (Blutdruckkontrollen und Nierenfunktionskontrollen empfohlen, auf ausreichende Hydrierung achten)
Kaliumsparende Diuretika	Wirkungsverstärkung möglich (Kaliumspiegelkontrolle wird empfohlen)
Antihypertensiva	Abschwächung von deren blutdrucksenkender Wirkung (Blutdruckkontrollen empfohlen)
ACE-Hemmer Angiotensin-II-Antagonisten	Verstärkung des Risikos der Nephrotoxizität durch die Hemmung der Cyclooxygenase (akutes Nierenversagen ist möglich, bes. bei älteren bzw. bei exsikkierten Personen) und erhöhtes Risiko einer Hyperkaliämie. (Kontrolle der Nierenfunktion und des Kaliumspiegels empfohlen, auf ausreichende Hydrierung achten)
Methotrexat	Die Konzentration an Methotrexat steigt bei gleichzeitiger Anwendung und erhöht die Toxizität von Methotrexat.
Ciclosporin	Verstärkung des Risikos gastrointestinaler Schäden, Nephrotoxizität (Kombination vermeiden bzw. Naproxen

	niedriger dosieren; Kontrolle der Nierenfunktion empfohlen)
Tacrolimus	Nierenversagen durch Kombination mit NSAR möglich
Orale Antidiabetika	Bei längerdauernder Anwendung: Blutzuckerschwankungen sind möglich (vermehrte Blutzuckerkontrollen empfohlen)
Alkohol	Erhöhte Gefahr des Auftretens und der Verstärkung von gastrointestinalen Blutungen (Kombination soll vermieden werden)

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Beim Menschen wurde von keinen besonderen fehlbildenden Wirkungen berichtet. Es besteht allerdings nur beschränkte klinische Erfahrung bei der Anwendung von Naproxen in der Schwangerschaft.

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryofetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und postimplantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenon sollte Naproxen nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Naproxen von einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden oder wenn es während des ersten oder zweiten Schwangerschaftstrimenon angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenon können alle Prostaglandinsynthesehemmer

- **den Fetus folgenden Risiken aussetzen:**
 - kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie);
 - Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramniose fortschreiten kann;
- **die Mutter und das Kind, am Ende der Schwangerschaft, folgenden Risiken aussetzen:**
 - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann;

- Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Daher ist Naproxen während des dritten Schwangerschaftsdrittels kontraindiziert.

Naproxen sollte wegen möglicher Rückbildungsverzögerung des Uterus und Verstärkung der postpartalen Blutung nicht im Wochenbett angewandt werden.

Stillzeit:

Da NSAR in geringen Mengen in die Muttermilch übergehen, ist die Anwendung von Naproxen während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität:

Da Prostaglandine eine wichtige Rolle bei der Ovulation, der Implantation und Plazentavaskularisation spielen, sollen NSAR als Prostaglandinsynthesehemmer von Frauen, die schwanger werden wollen, nicht eingenommen werden. Wenn bei Frauen unter NSAR-Therapie Fertilitätsprobleme auftreten, sollte das Absetzen dieser Therapie erwogen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Es wurde jedoch über Nebenwirkungen wie Benommenheit, Schwindel und Schlafstörungen berichtet. Bei Eintreten dieser Nebenwirkungen ist Vorsicht im Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Die Aufzählung der folgenden unerwünschten Wirkungen umfasst alle bekannt gewordenen Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Naproxen, auch solche unter hoch dosierter Langzeittherapie bei Rheumapatienten. Die Häufigkeitsangaben, die über sehr seltene Meldungen hinausgehen, beziehen sich auf die kurzzeitige Anwendung bis zu Tagesdosen von maximal 750 mg Naproxen für orale Darreichungsformen.

Bei den folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen muss berücksichtigt werden, dass sie überwiegend dosisabhängig und von Patient zu Patient unterschiedlich sind.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis und Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (s. Abschnitt 4.4) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.

Insbesondere das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer.

Ödeme, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von manchen NSAR (insbesondere bei hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (zum Beispiel Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist (s. Abschnitt 4.4).

Nebenwirkungshäufigkeiten:

Sehr häufig: ($\geq 1/10$)

Häufig: ($\geq 1/100, < 1/10$)

Gelegentlich: ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Selten: ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Sehr selten: ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr selten: ist in zeitlichem Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von NSAR eine Verschlechterung infektiöser Erkrankungen (z.B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der NSAR.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Hämatologische Störungen (Aplastische oder hämolytische Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Panzytopenie, Agranulozytose Eosinophilie)

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen mit Exanthem, Pruritus, Purpura oder Ekchymosen, angioneurotisches Ödem.

Sehr selten: Anaphylaxis/anaphylaktoide Reaktionen einschließlich Schockzuständen mit tödlichem Ausgang, Asthmaanfälle (eventuell mit Blutdruckabfall); Bronchospasmen; eosinophile Pneumonie; Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Schlaflosigkeit, Erregung, Reizbarkeit, Müdigkeit

Sehr selten: Psychiatrische Störungen, Depression, Albträume, Konzentrationsstörungen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit

Gelegentlich: Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Somnolenz

Sehr selten: Krampfanfälle

Aseptische Meningitis bei PatientInnen mit Autoimmunerkrankungen (SLE, mixed connective tissue disease), kognitive Dysfunktion, Konvulsionen

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen
Sehr selten: Papillitis, Retrobulbärneuritis
Nicht bekannt: Linsen- und Papillenödem, Hornhauttrübung

Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths

Sehr selten: Tinnitus, Hörstörungen, Schwindel

Herzkrankungen

Sehr selten: Herzinsuffizienz, Lungenödem, Herzklopfen

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Hypertonie, Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums

Sehr selten: Bronchospasmus, Asthmaanfälle (mit und ohne Blutdruckabfall), Dyspnoe, eosinophile Pneumonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Häufig: Dyspepsie, Übelkeit, Sodbrennen, Magenschmerzen
Gelegentlich: Gastrointestinale Ulzera (unter Umständen mit Blutung und Durchbruch), Hämatemesis, Melaena oder blutiger Durchfall; Obstipation, Diarrhoe, Völlegefühl
Selten: Erbrechen, gastrointestinale Blutungen
Sehr selten: Pankreatitis, Kolitis, aphtöse Ulzera, Stomatitis, Ösophagitis, intestinale Ulzeration

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Leberschädigung besonders nach Langzeittherapie
Hepatitis (auch mit tödlichem Ausgang), Ikterus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Exanthem (Ausschlag), Pruritus, Urtikaria
Selten: Angioneurotisches Ödem, erhöhte Lichtempfindlichkeit
Sehr selten: Alopezie (meist reversibel); Pseudoporphyrie, Erythema multiforme, bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) Erythema nodosum, Arzneimittelexanthem, Knötchenflechte, pustuläre Reaktionen, Hautausschläge, systemischer Lupus Erythematosus, photosensitive Reaktionen einschließlich Porphyrie cutanea tarda oder bullöse Epidermololyse, Ekchymosen, Purpura, Schwitzen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

- Gelegentlich: Muskelschmerzen, Muskelschwäche
Sehr selten: ist im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von NSAR eine Verschlechterung infektiöser Entzündungen (z.B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasziiitis) beschrieben worden.

Erkrankungen der Niere und Harnwege

- Selten: Verminderung der Harnausscheidung. Ausbildung von Ödemen (besonders bei Patienten mit Bluthochdruck oder Nierenversagen)
Sehr selten: Nierenschäden (Papillennekrosen), insbesondere bei Langzeittherapie; Hyperurikämie; Periphere Ödeme, Akutes Nierenversagen, nephrotisches Syndrom, interstitielle Nephritis, renale Hämaturie, Proteinurie

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

- Sehr selten: Einsetzen der Wehen (siehe Abschnitt 4.6)

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

- Sehr selten: Weibliche Unfruchtbarkeit (siehe Abschnitt 4.6)

Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen

- Sehr selten: Verschluss des Ductus arteriosus (siehe Abschnitt 4.6)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

- Selten: Pyrexie (mit Fieber und Kältegefühl)
Sehr selten: Ödeme, Durst, Krankheitsgefühl

Untersuchungen

- Nicht bekannt: Naproxen kann Laborbefunde beeinflussen - siehe Abschnitt 4.4.

Die Patienten sollten gegebenenfalls darauf aufmerksam gemacht werden, dass sie beim Auftreten dieser Symptome die Anwendung des Arzneimittels unterbrechen und unverzüglich ärztlichen Rat suchen müssen:

- Atemnot
- Starker Blutdruckabfall
- Beeinträchtigungen des Bewusstseins oder starke bzw. zunehmende Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens
- Schwellungen im Gesicht oder Rachen, Schluckbeschwerden
- (Juckende) Hautausschläge, Rötung, Bläschen oder Blutungen der Haut
- Lokale schmerzhafte, überwärmte Rötung und Schwellung, ev. mit Fieber
- Starke Kopf- oder Bauchschmerzen - insbesondere bei plötzlichem Auftreten
- Bluterbrechen oder kaffeefarbiges Erbrechen
- Blutiger oder schwarzer Stuhl
- Herzbeschwerden (Schmerzen in der Brust)

- Starke Abgeschlagenheit mit Appetitlosigkeit, mit oder ohne Gelbfärbung von Haut und Augen
- Nackensteifigkeit mit Kopfschmerzen
- Sehstörungen oder Hörstörungen
- Grippeartige Beschwerden, Wunden im Mund, Halsentzündung und Nasenbluten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Inst. Pharmakovigilanz
Traisengasse 5
AT-1200 WIEN
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Bei Überdosierung von Naproxen wurden beobachtet: Müdigkeit, Sodbrennen, Verdauungsstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Hypernatriämie, metabolische Azidose und Krämpfe. Die Höhe der Dosis, die lebensbedrohlich ist, ist nicht bekannt.

Therapie

Sollte ein Patient eine große Menge an Naproxen eingenommen haben, ist eine Magenentleerung mit den üblichen begleitenden Maßnahmen durchzuführen. Sofortige ausreichende Gabe von Aktivkohle kann sinnvoll sein. Hämodialyse beeinflusst wegen der hohen Naproxen-Plasmaproteinbindung den Naproxen-Plasmaspiegel nicht

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nicht steroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Propionsäurederivate, Naproxen.
ATC-Code: M01AE02.

Naproxen gehört zu der Gruppe der nicht steroidal antiinflammatorischen Arzneimittel, die über reversible Hemmung der Prostaglandinsynthese schmerzstillend, fiebersenkend und entzündungshemmend wirken.

Ferner hemmt Naproxen reversibel die Plättchenaggregation.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Applikation wird Naproxen zum Teil schon im Magen und anschließend vollständig aus dem Dünndarm resorbiert.

Verteilung

Maximale Plasmaspiegel werden innerhalb 1 - 2 Stunden nach Einnahme erreicht. Die therapeutisch wirksame Plasmakonzentration liegt oberhalb 15 µg/ml, die Plasmaproteinbindung liegt bei 99 % und das Verteilungsvolumen beträgt etwa 0,1 l/kg.

Biotransformation und Elimination

Nach hepatischer Metabolisierung erfolgt die Elimination hauptsächlich renal. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt beim Gesunden und Nierenkranken 10 - 18 Stunden.

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion ist die Plasmakonzentration ungebundenen Naproxens erhöht. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist die renale Ausscheidung von Naproxen und dessen Metaboliten vermindert.

Naproxen passiert die Plazentaschranke und geht auch in die Muttermilch über (1 %).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Studien zur chronischen Toxizität hat Naproxen das typische, toxikologische Profil von NSAR aufgewiesen, d.h. gastrointestinale Toxizität und - in hohen Dosen - Nierenschädigung.

Bei Naproxen wurden keine teratogenen Wirkungen festgestellt. Aufgrund der Hemmung der Prostaglandinsynthese kann Naproxen bei Verabreichung während der letzten Schwangerschaftsmonate die Entbindung verzögern und toxische Wirkungen auf den Fetus haben.

Im Rahmen einer zweijährigen Studie an Ratten sind keine Hinweise auf ein karzinogenes Potential festgestellt worden.

Mutagenitätsstudien mit Naproxen haben negative Resultate ergeben.

Naproxen wies an Ratte und Kaninchen embryotoxische Wirkungen auf. Untersuchungen an drei Tierspezies (Ratte, Maus, Kaninchen) haben jedoch keine Hinweise auf ein teratogenes Potential ergeben. An der Ratte wurde bis zu einer Dosis von 30 mg/kg pro Tag keine nachteilige Wirkung auf die männliche und weibliche Fertilität festgestellt. Hohe Naproxen-Dosen führten jedoch zu einer Hemmung der Ovulation beim Kaninchen. In einer peri/postnatalen Studie an der Ratte führte Naproxen-Gabe zu Störungen des Geburtsvorgangs (Wehenhemmung, Blutungen), hatte jedoch keine nachteilige Wirkung auf die postnatale Entwicklung der Nachkommen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Filmüberzug

Hypromellose
Macrogol 6000
Glycerol 85%
Titandioxid E 171
Eisenoxid gelb E 172

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Maisstärke
Gelatine
Carboxymethylstärke-Natrium
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus PVC-/PVDC-/Aluminiumfolie zu 30 und 50 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande
Tel.Nr.: +43/1/97007-0
Fax-Nr.: +43/1/97007-66

e-mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-20173

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. September 1993

10. STAND DER INFORMATION

März 2014

REZEPTPFLICHTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.