

Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC)

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Naprostad® 250 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 250 mg Naproxen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Filmtablette enthält 2,11 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Braungelbe, oblonge, bikonvexe Tablette mit der Prägung „Px250“ auf der einen Seite und „Grünenthal“-Logo auf der anderen Seite.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei

- akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall),
- chronischen Arthritiden, insbesondere rheumatoider Arthritis/chronischer Polyarthritis,
- Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen,
- Reizzuständen bei Arthrosen und Spondylarthrosen,
- entzündlichen weichteilrheumatischen Erkrankungen,
- schmerzhaften Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Dosierung für Erwachsene

Der empfohlene Tagesdosisbereich liegt für Erwachsene, je nach Art und Schwere der Erkrankung (siehe unten), zwischen 500 und 1250 mg Naproxen pro Tag, verteilt auf 1 – 3 Einzelgaben. Die Einzeldosis sollte höchstens 1000 mg Naproxen betragen.

Dosierung für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren

Der empfohlene Tagesdosisbereich liegt für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren, je nach Art und Schwere der Erkrankung (siehe unten), 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.

Soweit nicht anders verordnet, werden folgende Dosierungsrichtlinien empfohlen:

Rheumatische Erkrankungen

Die tägliche Dosis beträgt im Allgemeinen 2 – 3 Filmtabletten Naprostad® 250 mg (entsprechend 500 – 750 mg Naproxen).

Bei Behandlungsbeginn, bei akuten Reizphasen und bei Wechsel von einem anderen hoch dosierten Antiphlogistikum auf Naprostad® 250 mg wird eine Dosis von täglich 3 Filmtabletten Naprostad® 250 mg (entsprechend 750 mg Naproxen) empfohlen, aufgeteilt in zwei Einzelgaben (morgens 2, abends 1 Filmtablette Naprostad® 250 mg oder umgekehrt) oder auch als einmalige Gabe (entweder morgens oder abends).

In Einzelfällen kann bei Bedarf die Tagesdosis auf 4 Filmtabletten Naprostad® 250 mg (entsprechend 1000 mg Naproxen) erhöht werden.

Die Erhaltungsdosis beträgt 2 Filmtabletten Naprostad® 250 mg (entsprechend 500 mg Naproxen pro Tag), die aufgeteilt in zwei Einzelgaben (morgens und abends) zu je 1 Filmtablette Naprostad® 250 mg oder auf einmal (entweder morgens oder abends) verabreicht werden kann.

Akuter Gichtanfall

Behandlungsbeginn mit einer einmaligen Einnahme von 3 Filmtabletten Naprostad® 250 mg (entsprechend 750 mg Naproxen), danach alle 8 Stunden 1 Filmtablette Naprostad® 250 mg (entsprechend 250 mg Naproxen) bis zum Abklingen der Beschwerden.

Schwellungen und Schmerzen nach Verletzungen

Behandlungsbeginn mit einer einmaligen Einnahme von 2 Filmtabletten Naprostad® 250 mg (entsprechend 500 mg Naproxen), danach alle 6 bis 8 Stunden 1 Filmtablette Naprostad® 250 mg (entsprechend 250 mg Naproxen).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Clearance ist bei älteren Patienten reduziert. Daher wird die Anwendung des unteren Dosisbereichs empfohlen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisreduktion erforderlich (Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisreduktion erforderlich (Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Naprostad® 250 mg darf zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 12 Jahren wegen des zu hohen Wirkstoffgehaltes nicht angewendet.

Die Dosierung von Naproxen bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren sollte entsprechend den oben angegebenen Dosierungsempfehlungen gewählt werden.

Art und Dauer der Anwendung

Naprostad® wird unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit und möglichst vor den Mahlzeiten (bei akuten Beschwerden auch auf nüchternen Magen) eingenommen. Die Einnahme zu den Mahlzeiten kann zu einer verzögerten Resorption führen.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Bei rheumatischen Erkrankungen kann die Einnahme von Naprostad® über einen längeren Zeitraum erforderlich sein.

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Naprostad® darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bekannten Reaktionen von Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis oder Urtikaria nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern in der Vergangenheit. Solche Reaktionen können potentiell tödlich verlaufen. Bei betroffenen Patienten sind über schwere, einem anaphylaktischen Schock ähnliche Reaktionen auf Naproxen berichtet worden,
- ungeklärten Blutbildungsstörungen,
- bestehenden oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretenen peptischen Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung),

- gastrointestinalen Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR),
- zerebrovaskulären oder anderen aktiven Blutungen,
- schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen,
- schwerer Herzinsuffizienz,
- Schwangerschaft, im letzten Drittel (siehe Abschnitt 4.6).

Kinder und Jugendliche unter 12 Jahren dürfen Naprostat® 250 mg nicht einnehmen, da der Wirkstoffgehalt zu hoch ist.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gastrointestinale Sicherheit

Die Anwendung von Naprostat® in Kombination mit NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2 Hemmer, sollte vermieden werden.

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2 und gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken weiter unten).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 4.2).

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera und Perforationen

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen NSAR berichtet. Sie traten mit oder ohne vorherige Warnsymptome bzw. schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese zu jedem Zeitpunkt der Therapie auf.

Das Risiko gastrointestinaler Blutung, Ulzeration oder Perforation ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3), und bei älteren und geschwächten Patienten. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen.

Für diese Patienten sowie für Patienten, die eine begleitende Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) oder anderen Arzneimitteln, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, benötigen (siehe Abschnitt 4.5), sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z.B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (siehe unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollten jegliche ungewöhnliche Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen) insbesondere am Anfang der Therapie melden.

Vorsicht ist angeraten, wenn die Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z.B. orale Kortikosteroide, Antikoagulanzen wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn es bei Patienten unter Naprostad® zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung abzusetzen.

NSAR sollten bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Anamnese (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) nur mit Vorsicht angewendet werden, da sich ihr Zustand verschlechtern kann (siehe Abschnitt 4.8).

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer dekompensierter Herzinsuffizienz in der Anamnese sind erforderlich, da Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme in Verbindung mit NSAR-Therapie berichtet wurden.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von Coxiben und manchen NSAR (insbesondere bei einer hohen Dosis und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z.B. Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Obwohl Daten darauf hinweisen, dass die Anwendung von Naproxen (1000 mg täglich) möglicherweise mit einem niedrigeren Risiko verbunden ist, ist ein gewisses derartiges Risiko nicht auszuschließen.

Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, bestehender ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollten mit Naproxen nur nach sorgfältiger Abwägung behandelt werden. Vergleichbare Abwägungen sollten auch vor Initiierung einer länger dauernden Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Hochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) gemacht werden.

Hautreaktionen

Unter NSAR-Therapie wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für derartige Reaktionen scheint zu Beginn der Therapie zu bestehen, da diese Reaktionen in der Mehrzahl der

Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Naprostad® abgesetzt werden.

Einfluss auf die Niere

Mit Vorsicht sollten Patienten behandelt werden, bei denen das Krankheitsbild zu einer Verminderung des Blutvolumens und/oder der renalen Durchblutung führt, da renale Prostaglandine eine unterstützende Funktion in der Aufrechterhaltung der renalen Perfusion besitzen. Bei diesen Patienten kann daher die Verabreichung von Naprostad® oder anderen NSAR eine dosisabhängige Verminderung der Bildung renaler Prostaglandine bewirken und eine offenkundige Nierenfunktionsstörung oder -versagen auslösen.

Das größte Risiko für diese renale Reaktion besteht bei Patienten:

- mit verschlechterter Nierenfunktion,
- mit Hypovolämie,
- mit kongestiver Herzinsuffizienz,
- mit Leberfunktionsstörungen,
- mit Salzverlust,
- die Diuretika einnehmen,
- und älteren Patienten.

Ein Absetzen der Behandlung mit Naprostad® führt normalerweise zur Wiederherstellung des Zustandes vor Behandlungsbeginn. Die Anwendung von Naprostad® sollte bei diesen Patienten mit großer Vorsicht durchgeführt werden und eine Kontrolle des Serumkreatinins und/oder der Kreatinin-Clearance wird empfohlen. Eine Reduktion der täglichen Dosis zur Vermeidung einer übermäßigen Akkumulation an Naproxen-Metaboliten bei diesen Patienten sollte in Betracht gezogen werden.

Hämodialyse erniedrigt nicht die Konzentration von Naproxen im Plasma, da es in hohem Maße an Serumproteine bindet.

Einfluss auf die Leber

Wie bei anderen NSAR kann es auch unter Gabe von Naprostad® zur Erhöhung eines oder mehrerer Parametern bei Leberfunktionstests kommen.

Leberanomalien können ein Ergebnis von Überempfindlichkeitsreaktionen anstelle einer direkten Toxizität sein. Schwere Leberfunktionsstörungen, inklusive Ikterus und Hepatitis (einige Fälle von Hepatitis verliefen tödlich), wurden für Naprostad® ebenso wie für andere NSAR beschrieben. Über Kreuzreaktionen wurde berichtet.

Sonstige Hinweise

Naprostad® sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden:

- bei induzierbaren Porphyrien,
- bei systemischem Lupus erythematodes (SLE) sowie Mischkollagenosen (mixed connective tissue disease) (siehe Abschnitt 4.8).

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich:

- bei Magen-Darm-Störungen oder bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) in der Vorgeschichte,
- bei Bluthochdruck oder Herzinsuffizienz,
- bei eingeschränkter Nierenfunktion,
- bei Leberfunktionsstörungen,
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen,
- bei Patienten, die an Heuschnupfen, Nasenpolypen oder chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen leiden, da für sie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen besteht. Diese können sich äußern als Asthmaanfälle (sog. Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria.
- bei Patienten, die auf andere Stoffe allergisch reagieren, da für sie bei der Anwendung von Naprostad® ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht sowie
- bei gleichzeitiger Einnahme von mehr als 15 mg Methotrexat pro Woche.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. anaphylaktischer Schock) werden sehr selten beobachtet. Anaphylaktische (anaphylaktoide) Reaktionen können bei Patienten mit und ohne Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte oder unter Einnahme von Aspirin oder anderen NSAR auftreten. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach Einnahme/Verabreichung von Naprostad® muss die Therapie abgebrochen werden. Der Symptomatik entsprechende, medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

Bei längerem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen.

Ganz allgemein kann die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen. Über akute interstitielle Nephritis, Hämaturie, Proteinurie, papilläre Nierennekrose und gelegentlich nephrotisches Syndrom in Verbindung mit Naproxen wurde berichtet.

Patienten, bei denen während der Behandlung mit Naproxen Sehstörungen auftreten, sollten augenärztlich untersucht werden.

Bei Anwendung von NSAR können durch gleichzeitigen Genuss von Alkohol Wirkstoff-bedingte Nebenwirkungen, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen, verstärkt werden.

Bezüglich weiblicher Fertilität siehe Abschnitt 4.6.

Naproxen, der Wirkstoff in Naprostad®, kann vorübergehend die Blutplättchenfunktion (Thrombozytenaggregation) hemmen. Patienten mit Gerinnungsstörungen sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Naprostad® und Lithiumpräparaten (Mittel zur Behandlung geistig-seelischer Erkrankungen) oder bestimmten Mitteln zur Entwässerung (kaliumsparenden Diuretika) ist eine Kontrolle der Lithium- und Kaliumkonzentration im Blut nötig (siehe Abschnitt 4.5).

Bei länger dauernder Gabe von Naprostad® ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte, der Nierenfunktion sowie des Blutbildes erforderlich.

Fiebersenkender Einfluss

Die fiebersenkenden und entzündungshemmenden Eigenschaften von Naproxen können Fieber senken und Entzündungen reduzieren und so deren Nutzen als diagnostische Signale verringern.

Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Naprostad® mit Digoxin-, Phenytoin- oder Lithiumpräparaten kann den Serumspiegel dieser Arzneimittel erhöhen. Eine Kontrolle der Serum-Lithium-Spiegel ist nötig.

Patienten, die gleichzeitig Naproxen und ein Hydantoin oder Sulfonamide einnehmen, müssen auf eine möglicherweise notwendige Anpassung der Dosierung beobachtet werden.

Andere NSAR einschließlich Salicylate

Die gleichzeitige Gabe mehrerer NSAR kann das Risiko gastrointestinaler Ulcera und Blutungen auf Grund eines synergistischen Effekts erhöhen. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Naproxen mit anderen NSAR nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Diuretika, ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Antagonisten

NSAR (nicht-steroidale Antirheumatika) können die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva abschwächen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z.B. exsikkierte Patienten oder ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Einnahme eines ACE-Hemmers oder Angiotensin-II-Antagonisten mit einem Arzneimittel, dass die Cyclooxygenase hemmt, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, führen, was gewöhnlich reversibel ist. Daher sollte eine Kombination nur mit Vorsicht

angewendet werden, vor allem bei älteren Patienten. Die Patienten müssen zu einer adäquaten Flüssigkeitseinnahme aufgefordert werden und eine regelmäßige Kontrolle der Nierenwerte sollte nach Beginn einer Kombinationstherapie in Erwägung gezogen werden. Die gleichzeitige Gabe von Naprostat® und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen. Daher ist eine Kontrolle der Kaliumwerte im Blut erforderlich.

Glucocorticoide

Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Ulzera oder Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 4.4.).

Acetylsalicylsäure

Klinische pharmakodynamische Daten deuten darauf hin, dass eine gleichzeitige Anwendung von Naproxen, die über einen Tag hinausgeht, den Effekt von niedrig-dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation verhindern kann. Diese Inhibition kann bis zu mehrere Tage nach Beendigung der Einnahme von Naproxen anhalten. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt.

Die Gabe von Naprostat® und anderen die Prostaglandinsynthese hemmenden Arzneimitteln innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat im Blut und einer Zunahme seiner toxischen Wirkung führen.

Nichtsteroidale Antiphlogistika (wie Naproxen) können die Nierentoxizität von Ciclosporin erhöhen.

Arzneimittel, die Probenecid oder Sulfinpyrazon enthalten, können die Ausscheidung von Naproxen verzögern. Zur Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit Probenecid wird geraten, da über Anstiege der Plasmakonzentration und verlängerter Halbwertszeit von Naproxen bei dieser Kombination berichtet wurde.

Die Einnahme von Antacida oder Cholestyramin kann zu einer verringerten Resorptionsrate von Naprostat® führen, ohne die Höhe zu beeinflussen.

NSAR können die Wirkung von blutgerinnungshemmenden Mitteln wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Bei gleichzeitiger Therapie wird eine Kontrolle der Gerinnungswerte empfohlen.

Bisher zeigten klinische Untersuchungen keine Wechselwirkungen zwischen Naproxen und oralen Antidiabetika. Trotzdem wird bei gleichzeitiger Therapie

vorsichtshalber eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen, da NSAR den Effekt von antidiabetischen Sulfonylharnstoffen steigern können.

Hinweis zu labordiagnostischen Kontrollen

Durch Naprostad® kann es zu einer Beeinflussung der Plättchenaggregation mit verlängerter Blutungszeit kommen. Dieser Effekt sollte bei der Bestimmung der Blutungszeit beachtet werden.

Eine temporäre Unterbrechung der Therapie mit Naprostad® vor Untersuchungen der Nebennierenfunktion wird empfohlen, da Naproxen die Tests auf 17-ketogene Steroide künstlich beeinträchtigen kann. In gleicher Weise kann die Therapie mit Naprostad® einige Untersuchungen des Harns auf 5-Hydroxyindolessigsäure (5HIAA) beeinflussen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fetale 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 post-implantärem 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 Schwangerschaftstrimesters 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 Schwangerschaftstrimesters angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters 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 Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert.

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

Stillzeit

Das Naproxenanion wurde in der Milch stillender Mütter in einer Konzentration von ca. 1% im Plasma gefunden. Eine Anwendung von Naprostad® während der Stillzeit sollte vorsichtshalber vermieden werden.

Fertilität

Die Anwendung von Naprostad® kann, wie die Anwendung anderer Arzneimittel, die bekanntermaßen die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, die Fertilität beeinträchtigen und wird daher bei Frauen, die schwanger werden möchten, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben, schwanger zu werden, oder bei denen Untersuchungen zur Infertilität durchgeführt werden, sollte das Absetzen von Naprostad® in Betracht gezogen werden.

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

Da bei der Anwendung von Naprostad® in höherer Dosierung zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, kann im Einzelfall die Reaktionszeit verändert und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt im verstärkten Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: 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).

Bei den folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen muss berücksichtigt werden, dass sie überwiegend dosisabhängig und interindividuell 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, Diarrhoe, Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulcerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (siehe 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 einiger NSAR (insbesondere bei einer hohen Dosis und im Rahmen der Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z.B. Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist (siehe Abschnitt 4.4).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr selten: Symptomatik einer aseptischen Meningitis mit starken Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Nackensteifigkeit oder Bewusstseinstörung.

Sehr selten ist im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von nicht-steroidalen Antiphlogistika eine Verschlechterung infektiöser Erkrankungen (z.B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden.

Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der nicht-steroidalen Antiphlogistika.

Wenn während der Anwendung von Naprostad® Zeichen einer Infektion neu auftreten oder sich verschlimmern, wird daher dem Patienten empfohlen, unverzüglich den Arzt aufzusuchen. Es ist zu prüfen, ob die Indikation für eine antiinfektiöse/antibiotische Therapie vorliegt.

Prädisponiert scheinen Patienten mit Autoimmunerkrankungen (SLE, mixed connective tissue disease) zu sein.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Störungen des Blutbildes, Eosinophilie.

Sehr selten: Störungen der Blutbildung (aplastische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose). Erste Symptome können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen. Bei der Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

Hämolytische Anämie.

Erkrankungen des Immunsystems

- Häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen mit Exanthem, Pruritus, Purpura oder Ekchymosen.
- Sehr selten: Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. angioneurotisches Syndrom). Anzeichen hierfür können sein: Anschwellen von Gesicht, Zunge und Kehlkopf (Ödeme), Atemnot, Tachykardie, schwere Kreislaufstörungen bis zum lebensbedrohlichen Schock.

Bei Auftreten dieser Erscheinungen ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

- Nicht bekannt: Hyperkaliämie.

Psychiatrische Erkrankungen

- Häufig: Depressionen, Traumveränderungen, Schlaflosigkeit.

Erkrankungen des Nervensystems

- Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Erregung, Reizbarkeit oder Müdigkeit.
- Nicht bekannt: Krampfanfälle, Wahrnehmungsstörung und Konzentrationsstörung, Retrobulbärneuritis.

Augenerkrankungen

- Häufig: Sehstörungen.
- Nicht bekannt: Scheibenödem, Papillenödem, Hornhauttrübung.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

- Häufig: Hörstörungen, Tinnitus, Vertigo.

Herzerkrankungen

- Häufig: Herzklopfen.
- Sehr selten: Herzinsuffizienz, Hypertonie.

Gefäßerkrankungen

- Nicht bekannt: Vaskulitis.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

- Häufig: Dyspnoe.
- Gelegentlich: Asthmaanfälle (eventuell mit Blutdruckabfall), Bronchospasmen, eosinophile Pneumonie.
- Nicht bekannt: Lungenödem.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

- Sehr häufig: Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen, Magenschmerzen, Völlegefühl, Obstipation oder

Diarrhoe und geringfügige Blutverluste im Magen-Darm-Trakt, die in Ausnahmefällen eine Anämie verursachen können.

Häufig: Gastrointestinale Ulzera (unter Umständen mit Blutung und Durchbruch).

Gelegentlich: Hämatemesis, Melaena oder blutiger Durchfall, Beschwerden im Unterbauch (z.B. blutende Colitiden oder Verstärkung eines Morbus Crohn/einer Colitis ulcerosa), Stomatitis, Ösophagusläsionen.

Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten dieser Symptome das Arzneimittel abzusetzen und sofort einen Arzt aufzusuchen.

Nicht bekannt: Pankreatitis.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Leberfunktionsstörungen.

Sehr selten: Leberschäden, insbesondere bei Langzeittherapie.

Nicht bekannt: Hepatitis, Ikterus.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Schwitzen.

Gelegentlich: Erhöhte Lichtempfindlichkeit (einschließlich Blasenbildung), Alopezie (meist reversibel).

Sehr selten: Bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom).

Nicht bekannt: Erythema nodosum, Lichen planus, SLE, Urtikaria.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Myalgie, Muskelschwäche.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Periphere Ödeme, besonders bei Patienten mit Hypertonie.

Gelegentlich: Verminderung der Harnausscheidung. Akutes Nierenversagen, nephrotisches Syndrom oder interstitielle Nephritis.

Sehr selten: Nierenschäden (Papillennekrosen), insbesondere bei Langzeittherapie, Hyperurikämie.

Nicht bekannt: Hämaturie.

Die Nierenfunktion sollte regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Nicht bekannt: weibliche Infertilität.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Durst.

Gelegentlich: Fieber, Unwohlsein.

Nicht bekannt: Papillitis.

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

*Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de*

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Als Symptome einer Überdosierung können zentralnervöse Störungen mit Kopfschmerzen, Schwindel oder Benommenheit auftreten, sowie Oberbauchschmerzen und Unwohlsein im Abdomen, Verdauungsstörungen, Übelkeit, Erbrechen, vorübergehende Veränderung der Leberfunktion, Hypoprothrombinämie, Dysfunktion der Nieren, metabolische Azidose, Apnoe und Desorientiertheit. Des Weiteren ist das Auftreten von gastrointestinalen Blutungen möglich. Ferner kann es zu Hypertension, Hypotension, akutem Nierenversagen, Atemdepression, Zyanose und Koma kommen.

Anaphylaktische Reaktionen sind nach der Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika beschrieben worden und können möglicherweise auch nach einer Überdosierung auftreten.

Naproxen-Natrium kann schnell absorbiert werden. Mit hohen und frühen Wirkstoffkonzentrationen im Blut sollte gerechnet werden. Bei einigen Patienten sind Krampfanfälle aufgetreten, allerdings blieb unklar, ob diese durch die Naproxenbehandlung verursacht wurden.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Ein spezifisches Antidot existiert nicht. Es sollte eine symptomatische Therapie erfolgen. Vorbeugende Maßnahmen zur Verhinderung einer weiteren Absorption (z.B. durch Aktivkohle) können bei Patienten innerhalb von vier Stunden nach Einnahme oder in Folge einer großen Überdosis angezeigt sein. Eine erzwungene Diurese, die Alkalisierung des Urins, Hämodialyse oder Hämo-perfusion eignen sich aufgrund der hohen Proteinbindung von Naproxen wahrscheinlich nicht.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Propionsäurederivate
ATC-Code M01A E02

Naproxen ist ein nicht-steroidales Antiphlogistikum-Analgetikum, das sich über die Prostaglandinsynthesehemmung in den üblichen tierexperimentellen Entzündungsmodellen als wirksam erwies. Beim Menschen reduziert Naproxen entzündlich bedingte Schmerzen, Schwellungen und Fieber.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Applikation wird Naproxen zum Teil schon im Magen und anschließend vollständig aus dem Dünndarm resorbiert. Nach einer oralen Dosis von 250 mg Naproxen in einer normal freisetzenden Arzneiform werden maximale Plasmaspiegel von etwa 35 – 40 µg/ml im Mittel nach 2 bis 4 Stunden erreicht. Die erforderliche therapeutisch wirksame Plasmakonzentration dürfte 15 µg/ml sein. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 0,09 l/kg.

Die Plasmaproteinbindung liegt etwa bei 99%.

Naproxen passiert die Plazentaschranke und wird auch in die Muttermilch sezerniert.

Nach hepatischer Metabolisierung erfolgt die Elimination hauptsächlich renal. Das Ausmaß der biliären Ausscheidung ist nicht bekannt.

Nach i.v. Gabe von 100 mg Naproxen werden etwa 10% der verabreichten Dosis unverändert und etwa 60% in konjugierter Form als Glucuronid renal ausgeschieden.

Etwa 28% werden demethyliert zu inaktivem 6-Oxydesmethylnaproxen, davon erscheinen 5% unverändert und 22% in konjugierter Form im Urin, nur 0,1 – 3% finden sich in den Fäzes.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt beim Gesunden und Nierenkranken 10 – 18 Stunden, unterliegt allerdings bei fortschreitender Nierenfunktionsstörung individuell erheblichen Schwankungen. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion neigen zu niedrigerer Plasmakonzentration als Nierengesunde. Bei ausgeprägter Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance 1 bis 10 ml/min) ist die AUC (Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve) um etwa 50% vermindert.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Clearance des nicht an Eiweiß gebundenen Naproxen-Anteils um etwa 60% vermindert, die Eliminationshalbwertszeit verlängert, die Plasmakonzentration im Vergleich zu Lebergesunden erhöht.

Die absolute Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe ist größer als 90%.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die Prüfung auf akute Toxizität an verschiedenen Tierspezies hat keine besondere Empfindlichkeit ergeben. Vergiftungssymptome siehe 4.9.

Chronische Toxizität

Die Prüfung der subchronischen und chronischen Toxizität von Naproxen erfolgte an Mäusen, Ratten, Kaninchen, Hunden, Zwergschweinen und Affen bei täglicher oraler Verabfolgung in Versuchen von 2 Wochen bis 24 Monaten Dauer. Im toxischen Bereich traten Ulcerationen im Magen-Darm-Trakt auf. Nierenschädigungen wurden bei einigen Tierspezies bei extrem hoher Dosierung in Form von kristallinen Ablagerungen in den Nierentubuli hervorgerufen.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Eine ausführliche Mutagenitätsprüfung auf ein mutagenes Potential liegt nicht vor; bisherige Tests verliefen negativ.

Eine Langzeitstudie an der Ratte ergab keinen Hinweis auf ein tumorerzeugendes Potential von Naproxen.

Reproduktionstoxizität

Untersuchungen an 3 Tierspezies (Ratte, Maus, Kaninchen) haben keine Hinweise auf teratogenes Potential ergeben

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke,
Povidon K 30,
Magnesiumstearat (Ph.Eur.),
Hypromellose,
Lactose-Monohydrat,
Macrogol 6000,
Propylenglycol,
Talkum,
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172),
Titandioxid (E 171),
Simeticon-alpha-Hydro-omega-octadecyloxypoly(oxyethylen)-5-(E,E)-Hexa-2,4-diensäure-Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Aluminium Blister.

Originalpackung mit 20 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

STADA Arzneimittel AG

Stadastraße 2-18

61118 Bad Vilbel

Telefon: 06101 603-0

Telefax: 06101 603-259

Internet: www.stada.de

Vertrieb

Hemopharm GmbH

Theodor-Heuss-Str. 52

61118 Bad Vilbel

Internet: www.hemopharm.de

8. Zulassungsnummer

904.01.01

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 10.09.1980

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02.07.2007

10. Stand der Information

Juli 2018

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig