

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Naproxen 123 Acurae Pharma 500 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 500 mg Naproxen-Natrium, entsprechend 500 mg Naproxen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

- Natrium 2,17 mmol (50 mg) pro Filmtablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Ovale, leicht bikonvexe, blaue Filmtabletten mit einseitiger Bruchkerbe.

Abmessungen: 18 x 8 mm

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Naproxen 123 Acurae Pharma wird angewendet bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung von Schmerz und Entzündung bei

- rheumatoider Arthritis, Reizzuständen bei Arthrosen, akutem Gichtanfall und Spondylitis ankylosans,
- krampfartigen, schmerzhaften Beschwerden während der Regelblutung (primäre Dysmenorrhoe) und nach Einsetzen einer Spirale (IUP, Intrauterinpeessar).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Erwachsene

Der empfohlene Dosisbereich liegt zwischen 500 mg (1 Tablette) und maximal 1000 mg (2 Tabletten) Naproxen. Die Dosierung sollte entsprechend dem Krankheitsbild individuell angepasst werden. Eine Einzeldosis von 1000 mg (2 Tabletten) sollte nicht überschritten werden.

Rheumatoide Arthritis, Reizzustände bei Arthrosen, Spondylitis ankylosans

Die übliche Tagesdosis beträgt 500 bis 750 mg Naproxen (1 bis 1½ Tabletten).

Zu Beginn der Therapie, während akuter Entzündungsphasen oder beim Wechsel von einem anderen hochdosierten nichtsteroidalen Antirheumatikum (NSAR) auf Naproxen liegt die empfohlene

Tagesdosis bei 750 mg Naproxen (1½ Tabletten) eingenommen als zwei Teildosen täglich (eine Tablette am Morgen und eine halbe Tablette am Abend oder umgekehrt) oder als Einzeldosis (entweder morgens oder abends).

In Einzelfällen kann die tägliche Dosis auf 1000 mg Naproxen (2 Tabletten) erhöht werden.

Die Erhaltungsdosis beträgt 500 mg Naproxen (1 Tablette) täglich und kann entweder in zwei Teildosen (eine halbe Tablette am Morgen und eine halbe Tablette am Abend) oder als Einzeldosis (entweder morgens oder abends) eingenommen werden.

Akuter Gichtanfall

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 750 mg Naproxen (1½ Tabletten), gefolgt von 250 mg Naproxen (eine halbe Tablette) alle 8 Stunden, bis zum Abklingen der Beschwerden. (In diesem Fall ist das einmalige Überschreiten der Tageshöchstdosis von 1000 mg Naproxen (2 Tabletten) gerechtfertigt).

Schmerzhafte Beschwerden während der Menstruation oder nach Einsetzen eines Intrauterinpessars (IUP)

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 500 mg Naproxen (1 Tablette) als Einzeldosis, gefolgt von 250 mg Naproxen (eine halbe Tablette) alle 6 - 8 Stunden, falls erforderlich. Eine Tagesdosis von 1000 mg Naproxen (2 Tabletten) sollte nicht überschritten werden.

Dauer der Anwendung

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

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

Bei primärer Dysmenorrhoe und nach Einsetzen eines Intrauterinpessars (IUP) richtet sich die Behandlungsdauer nach dem jeweiligen Beschwerdebild. Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte jedoch wenige Tage nicht überschreiten. Bestehen die Beschwerden über diesen Zeitraum hinaus, ist deren Abklärung durch einen Arzt erforderlich.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Ältere Patienten haben ein erhöhtes Risiko für die schwerwiegenden Folgen von Nebenwirkungen. Wenn ein NSAR als notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum angewendet werden. Der Patient sollte während der NSAR-Therapie regelmäßig hinsichtlich gastrointestinaler Blutungen überwacht werden. Ältere Patienten benötigen eine besonders sorgfältige medizinische Überwachung: Eine Überdosierung ist zu erwarten infolge einer verminderten Ausscheidung und eines erhöhten Anteils an freiem - nicht an Plasmaproteine gebundenem - Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Für Patienten mit Lebererkrankungen und Hypoproteinämie besteht ebenfalls das Risiko einer Naproxen-Überdosierung infolge eines erhöhten Anteils an freiem - nicht an Plasmaproteine gebundenem - Wirkstoff. Diese Patienten sollten die niedrigste noch wirksame Dosis erhalten und überwacht werden. Naproxen ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen und einer Kreatinin-Clearance von mehr als 30 ml pro Minute ist, sollte eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden, um eine Akkumulation von Metaboliten zu vermeiden.

Naproxen darf nicht bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml pro Minute angewendet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen bestimmt.

Art der Anwendung

Naproxen 123 Acurae Pharma ist zum Einnehmen.

Die Tabletten sollten im Ganzen oder halbiert mit ausreichend Flüssigkeit und vorzugsweise während oder nach den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bekannte Reaktionen von Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis, Urtikaria oder Angioödem nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Antiphlogistika/Antirheumatika (NSAR) in der Vergangenheit.

Bestehende oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene peptische Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung)

Gastrointestinale Blutungen oder Perforationen im Zusammenhang mit einer vorherigen NSAR-Therapie.

Ungeklärte Blutbildungsstörungen.

Zerebrovaskuläre oder andere aktive Blutungen.

Schwere Herzinsuffizienz.

Innerhalb des letzten Schwangerschaftsdrittels (siehe Abschnitt 4.6).

Schwere Leberfunktionsstörung oder schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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).

Bei Patienten, die über einen längeren Zeitraum mit Naproxen 123 Acurae Pharma behandelt werden, sind regelmäßige Kontrollen des Blutbildes sowie Leber- und Nierenfunktionstests durchzuführen.

Eine sorgfältige Überwachung unmittelbar nach größeren chirurgischen Eingriffen wird empfohlen, wegen möglicher Veränderungen im Wasser- und Elektrolythaushalt.

Gastrointestinale Wirkungen

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder 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 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, 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 ungewöhnlichen 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 Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn es bei Patienten unter Naproxen 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 Vorgeschichte sind erforderlich, da Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme in Verbindung mit NSAR-Therapie berichtet wurden.

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 (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 Naproxen 123 Acurae Pharma abgesetzt werden.

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.

Anaphylaktische Reaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen können bei anfälligen Personen auftreten. Anaphylaktische (anaphylaktoide) Reaktionen können bei Patienten mit oder ohne anamnestisch bekannter Überempfindlichkeit oder früherer Exposition gegenüber Acetylsalicylsäure, anderen NSAR oder Naproxen-haltigen Arzneimitteln, auftreten. Sie können auch bei Patienten mit Angioödem, bronchospastischen Reaktionen (z. B. Asthma), Rhinitis oder Nasenpolypen in der Vorgeschichte auftreten. Diese Reaktionen können lebensbedrohlich sein.

Ein Bronchospasmus kann bei Patienten ausgelöst werden, die an Asthma, einer allergischen Erkrankung oder einer Überempfindlichkeit gegenüber Acetylsalicylsäure leiden oder in der Vergangenheit daran gelitten haben (siehe Abschnitt 4.3).

Auswirkungen auf die Nieren

Fälle von anormaler Nierenfunktion, Nierenversagen, akuter interstitieller Nephritis, Hämaturie, Proteinurie, Papillennekrose und gelegentlich auftretendem nephrotischen Syndrom wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Naproxen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Naproxen sollte bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder einer Nierenerkrankung in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden, da es die Synthese von Prostaglandinen hemmt. Ebenso ist Vorsicht geboten bei Erkrankungen, die zu einer Abnahme des Blutvolumens und/oder des Blutflusses in den Nieren führen, bei denen renale Prostaglandine zur Aufrechterhaltung der Nierendurchblutung beitragen. Bei solchen Patienten kann die Anwendung von Naproxen oder anderen NSAR eine dosisabhängige Verringerung der renalen Prostaglandinsynthese bewirken und damit eine Dekompensation oder ein manifestes Nierenversagen auslösen. Ein erhöhtes Risiko für diese Reaktion besteht bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion, Hypovolämie, Herzinsuffizienz, Leberfunktionsstörung oder Salzverlust, sowie bei Patienten, die mit Diuretika, ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptorblockern behandelt werden, sowie bei älteren Patienten. In der Regel wird der Ausgangszustand wiederhergestellt, nachdem Naproxen abgesetzt wurde. Bei diesen Patienten muss Naproxen mit großer Vorsicht angewendet werden, und es ist ratsam, die Serumkreatinin-Konzentration und/oder die Kreatinin-Clearance zu überwachen und sicherzustellen, dass die Patienten ausreichend hydriert sind. Die Möglichkeit einer Verringerung der Tagesdosis sollte geprüft werden, um zu verhindern, dass sich zu viele Naproxen-Metabolite anreichern.

Auswirkungen auf die Leber

Wie andere NSAR kann Naproxen einige Leberfunktionswerte erhöhen. Leberanomalien können eher auf eine Überempfindlichkeit als auf eine direkte toxische Wirkung zurückzuführen sein. Wie bei anderen NSAR wurden auch bei Naproxen schwere Leberreaktionen, einschließlich Gelbsucht und Hepatitis (einige Fälle von Hepatitis verliefen tödlich), berichtet. Es wurde auch eine Kreuzreaktivität beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Hämatologische Wirkungen

Naproxen verringert die Thrombozytenaggregation und verlängert die Blutungszeit. Dieser Effekt muss bei der Bestimmung der Blutungszeit berücksichtigt werden.

Die Behandlung mit Naproxen erfordert eine engmaschige Überwachung von Patienten mit Gerinnungsstörungen oder in Behandlung mit hämostaseverändernden Arzneimitteln. Bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko oder unter Behandlung mit Antikoagulantien (z. B. Dicoumarol-Derivaten) kann sich das Blutungsrisiko bei gleichzeitiger Anwendung von Naproxen erhöhen.

Fiebersenkende Wirkung

Aufgrund der fiebersenkenden und entzündungshemmenden Wirkung von Naproxen können Fieber und Entzündungen teilweise ihren diagnostischen Nutzen verlieren.

Auswirkungen auf die Augen

Die durchgeführten Studien haben keine ophthalmologischen Veränderungen ergeben, die auf die Anwendung von Naproxen zurückgeführt werden können. In seltenen Fällen wurde bei Patienten, die mit NSAR, einschließlich Naproxen, behandelt wurden, über schwerwiegende Augenerkrankungen wie Papillitis, retrobulbäre Neuritis und Papillenödem berichtet, obwohl ein kausaler Zusammenhang nicht nachgewiesen werden konnte. Daher sollte in Fällen von Sehstörungen während der Behandlung mit Naproxen eine augenärztliche Untersuchung durchgeführt werden.

Uterus

Vorsicht ist geboten bei Frauen mit ungewöhnlich starker Menstruationsblutung (z.B. Menorrhagie, Metrorrhagie).

Lupus erythematodes (SLE) und Mischkollagenose

Bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes und Mischkollagenose kann ein erhöhtes Risiko für eine aseptische Meningitis bestehen (siehe Abschnitt 4.8).

Porphyrie

Bei Patienten mit induzierbarer Porphyrie sollte Naproxen nur nach sehr strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Kombination mit anderen NSAR

Die gleichzeitige Anwendung von Naproxen mit anderen NSAR, einschließlich selektiven Cyclooxygenase-2-Hemmern (COX-2-Hemmer), sollte vermieden werden.

Analgetika-induzierte Kopfschmerzen

Bei längerdauernder hochdosierter, nicht bestimmungsgemäßer Anwendung von Analgetika können Kopfschmerzen auftreten, die nicht mit erhöhten Dosen dieses Arzneimittels behandelt werden dürfen. Die Patienten sollten gegebenenfalls entsprechend informiert werden.

Analgetika-Nephropathie

Die gewohnheitsmäßige Einnahme von Analgetika kann - insbesondere bei Kombination mehrerer Analgetika - zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens führen. Die Patienten sollten gegebenenfalls entsprechend informiert werden.

Wechselwirkungen mit Labortests

Mögliche Wechselwirkungen mit 17-ketogenen Steroiden bei Nebennierenfunktionstests: Es wird empfohlen, Naproxen vorübergehend für 72 Stunden abzusetzen, bevor ein solcher Test durchgeführt wird.

Naproxen kann auch einige Urinuntersuchungen von 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) stören.

Wichtige Informationen über sonstige Bestandteile von Naproxen 123 Acurae Pharma

Dieses Arzneimittel enthält 50 mg Natrium pro Filmtablette, was 2,5 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Andere NSAR einschließlich Salicylate und COX-2-Hemmer

Erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen, insbesondere gastrointestinales Blutungsrisiko (Kombination wird nicht empfohlen, siehe Abschnitt 4.4).

Antikoagulanzen

NSAR können die Wirkung von Antikoagulanzen wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Acetylsalicylsäure

Klinische pharmakodynamische Daten deuten darauf hin, dass eine gleichzeitige Anwendung von Naproxen, die über einen Tag hinausgeht, die Wirkung 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.

Thrombozytenaggregationshemmer und selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)

Es besteht ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen bei gleichzeitiger Anwendung mit NSAR (siehe Abschnitt 4.4).

Kortikosteroide

Die gleichzeitige Anwendung mit NSAR kann das Risiko von gastrointestinalen Ulzerationen oder Blutungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.4)

Cholestyramin

Die gleichzeitige Anwendung von Cholestyramin kann die Resorption von Naproxen verzögern, hat aber keinen Einfluss auf den Grad der Resorption.

Hydantoinderivate oder Sulfonylharnstoffderivate

Da Naproxen fast vollständig an Plasmaproteine gebunden ist, ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Hydantoinderivaten oder Sulfonylharnstoffderivaten Vorsicht geboten, da diese Arzneimittel ebenfalls an Plasmaproteine binden. Patienten, die gleichzeitig mit Naproxen und einem Hydantoin, Sulfonamid oder Sulfonylharnstoff behandelt werden, sollten überwacht werden, um die Dosis gegebenenfalls anzupassen.

Probenecid

Bei gleichzeitiger Anwendung von Probenecid wird die biologische Halbwertszeit von Naproxen verlängert und seine Plasmakonzentration erhöht.

Methotrexat

Naproxen reduziert die tubuläre Sekretion von Methotrexat; daher kann die Methotrexat-Toxizität bei gleichzeitiger Anwendung verstärkt werden.

Lithium

Die Lithium-Plasmakonzentrationen steigen bei gleichzeitiger Anwendung an (Überwachung und gegebenenfalls eine Dosisanpassung werden empfohlen).

Digoxin

Ein Anstieg des Blutspiegels ist möglich (eine angemessene Überwachung und, falls erforderlich, eine Dosisanpassung werden empfohlen).

Antihypertensiva (Betarezeptorenblocker, ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten) und Diuretika

NASR können die Wirkung dieser Arzneimittel abschwächen. Diuretika können das Risiko einer Nephrotoxizität von NASR erhöhen.

Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers, Betarezeptorenblockers oder Angiotensin-II-Antagonisten und Wirkstoffen, die die Cyclooxygenase hemmen, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, führen, was gewöhnlich reversibel ist. Daher sollte die Kombination mit Vorsicht angewendet werden, vor allem bei älteren Menschen. Die Patienten sollten ausreichend hydriert sein, und die Überwachung der Nierenfunktion sollte nach Beginn der Kombinationstherapie und danach in regelmäßigen Abständen in Erwägung gezogen werden. Insbesondere die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika kann das Risiko einer Hyperkaliämie erhöhen.

Tacrolimus

Die gleichzeitige Anwendung von NSAR mit Tacrolimus kann das Risiko einer Nephrotoxizität erhöhen.

Chinolone

Es wurde über Krampfanfälle berichtet (sehr selten).

Zidovudin

Erhöhtes Risiko einer Hämatotoxizität infolge erhöhter Plasmaspiegel von Zidovudin.

Orale Antidiabetika

Blutzuckerschwankungen sind möglich (häufigere Blutzuckerkontrollen werden empfohlen).

Alkohol

Durch die gleichzeitige Einnahme von Alkohol können wirkstoffbedingte Nebenwirkungen, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen, bei der Anwendung von NSAR verstärkt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fötale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Fehlbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandin-Synthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildungen war von weniger als 1 % auf etwa 1,5 % erhöht. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt. Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandin-Synthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-fötaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Fehlbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Fehlbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandin-Synthesehemmer erhielten.

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Naproxen ein durch eine fötale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat. Daher sollte Naproxen während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig. Wenn Naproxen bei einer Frau angewendet wird, die versucht, schwanger zu werden oder sich im ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenon befindet, sollte die Dosis so gering wie möglich und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehrtägigen Anwendung von Naproxen ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Naproxen sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthesehemmer

- den Fötus folgenden Risiken aussetzen:
 - Kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie)
 - Nierenfunktionsstörung (siehe oben)
- die Mutter und das Neugeborene am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken aussetzen:
 - Mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der auch bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
 - Hemmung der Uteruskontraktionen, was zu verzögerten Wehen oder einem verlängerten Geburtsvorgang führen kann.

Daher ist Naproxen im dritten Schwangerschaftstrimenon kontraindiziert.

Naproxen sollte nach der Geburt nicht angewendet werden, da es die Rückbildung der Gebärmutter verzögern kann.

Stillzeit

Geringe Mengen von Naproxen werden in die Muttermilch ausgeschieden. Eine Anwendung dieses Arzneimittels während der Stillzeit sollte vorsichtshalber vermieden werden.

Fertilität

Es gibt Hinweise darauf, dass Wirkstoffe, die die Cyclooxygenase/Prostaglandin-Synthese hemmen, die weibliche Fertilität durch eine Wirkung auf die Ovulation beeinträchtigen können. Dies ist nach

Absetzen der Behandlung reversibel.

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

Naproxen hat einen geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Schwindel, Vertigo, Schlaflosigkeit und Sehstörungen oder Depression während der Behandlung mit diesem Arzneimittel können auftreten. Wenn der Patient diese oder ähnliche Nebenwirkungen bemerkt, sollte er kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Naproxen auftreten können, werden in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit in die folgenden Gruppen eingeteilt:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$)
- Sehr selten ($< 1/10\,000$)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Entzündungen, Blutungen (in einigen Fällen tödlich, insbesondere bei älteren Patienten), peptische Ulcera, Perforationen und Obstruktionen des oberen oder unteren Magen-Darm-Trakts können auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Fälle von Ösophagitis, Gastritis, Pankreatitis, Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4). Es sind auch Fälle von Sodbrennen, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Blähungen, Verstopfung, Hämatemesis und Melaena aufgetreten.

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

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung einiger NSAR, insbesondere in hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung, möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse (z. B. Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist.

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind nach System-Organ-Klassen aufgeführt:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

- Gelegentlich: Blutbildveränderungen, Eosinophilie
- Sehr selten: Aplastische oder hämolytische Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Panzytopenie, Agranulozytose
Erste Symptome können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Entzündung der Mundschleimhaut, grippeähnliche Symptome wie Müdigkeit, Nasenbluten und Hautblutungen.

Bei Langzeitanwendung sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

- Nicht bekannt: Neutropenie

Erkrankungen des Immunsystems

- Gelegentlich: Hautausschlag, Pruritus
- Sehr selten: Anaphylaktische oder anaphylaktoide systemische Reaktionen - schwere

und plötzliche Hypotonie, Beschleunigung oder Verlangsamung der Herzfrequenz, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche, Angst, Erregung, Bewusstlosigkeit, Atem- oder Schluckbeschwerden, Juckreiz, Urtikaria mit oder ohne Angioödem, Hautrötung, Übelkeit, Erbrechen, krampfartige Bauchschmerzen oder Durchfall bis hin zum lebensbedrohlichen Schock

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

- Nicht bekannt: Hyperkaliämie

Psychiatrische Erkrankungen

- Gelegentlich: Depression, abnorme Träume, Schlaflosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems

- Gelegentlich: Kopfschmerzen, Schwindel, zentralnervöse Störungen wie Erregung, Reizbarkeit, Schlafstörungen, Müdigkeit, Wahrnehmungsstörungen, kognitive Dysfunktion
- Sehr selten: Krampfanfälle
Aseptische Meningitis bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen (SLE, Mischkollagenose), Neuritis
- Nicht bekannt: Parästhesie

Augenerkrankungen

- Sehr selten: Sehstörungen
- Nicht bekannt: Linsenschwellung und Papillenödem, Hornhauttrübung, Papillitis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

- Gelegentlich: Tinnitus, Hörstörungen, Schwindelgefühl

Herzerkrankungen

- Sehr selten: Hypertonie, Tachykardie, Palpitationen, Herzinsuffizienz

Gefäßerkrankungen

- Sehr selten: Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

- Häufig: Dyspnoe
- Gelegentlich: Bronchospasmus, Asthmaanfälle (mit und ohne Blutdruckabfall), eosinophile Lungenentzündung
- Nicht bekannt: Lungenödem

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

- Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen, Magenschmerzen, Völlegefühl, Verstopfung oder Durchfall 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 Kolitis oder Verschlimmerung von Morbus Crohn/Colitis ulcerosa), Stomatitis, Ösophagusläsionen, Flatulenz, Gastritis
- Nicht bekannt: Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

- Gelegentlich: Veränderungen der Leberfunktion mit Transaminasenerhöhung
- Sehr selten: Hepatitis (mit oder ohne Gelbsucht, kann in Einzelfällen fulminant)

verlaufen), Leberschäden insbesondere bei Langzeittherapie

- Nicht bekannt: Gelbsucht

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

- Häufig: Schwitzen, Ekchymose, Purpura
- Gelegentlich: Alopezie (meist reversibel), Photodermatitis (auch mit Blasenbildung)
- Selten: Reaktionen ähnlich einer Epidermolysis bullosa
- Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag, Erythema multiforme, in Einzelfällen mit schweren Verlaufsformen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)
- Nicht bekannt: Erythema nodosum, Lichen planus, SLE (systemischer Lupus erythematodes), Urtikaria, pustulöse Reaktion, FAE (Fixes Arzneimittlexanthem)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

- Gelegentlich: Myalgie, Muskelschwäche
- Sehr selten: Im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von NSAR ist eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Faszitis) beschrieben worden.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

- Häufig: Periphere Ödeme, besonders bei Patienten mit Hypertonie.
- Gelegentlich: Akutes Nierenversagen, nephrotisches Syndrom oder interstitielle Nephritis.
- Sehr selten: Nierenschäden (Papillennekrose), insbesondere bei Langzeittherapie, Hyperurikämie
- Nicht bekannt: Hämaturie, Glomerulonephritis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

- Nicht bekannt: Weibliche Unfruchtbarkeit

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

- Häufig: Durst
- Gelegentlich: Pyrexie (Fieber und Schüttelfrost), Unwohlsein
- Nicht bekannt: Ödem

Untersuchungen

- Nicht bekannt: Erhöhtes Serumkreatinin. Naproxen kann Labortests beeinflussen – siehe Abschnitt 4.4.

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

4.9 Überdosierung

Symptome

Zu den Symptomen einer Überdosierung von Naproxen können Schwindel, Schläfrigkeit, Benommenheit, epigastrische Schmerzen, abdominale Beschwerden, Verdauungsstörungen, Übelkeit, vorübergehende Leberfunktionsstörungen, Hypoprotrombinämie, Nierenfunktionsstörungen, metabolische Azidose, Atemstillstand, Desorientierung und Erbrechen gehören. Da Naproxen-Natrium

schnell resorbiert wird, ist zu bedenken, dass in kurzer Zeit hohe Blutspiegel von Naproxen erreicht werden können. Bei einigen Patienten sind Krampfanfälle aufgetreten, aber der Zusammenhang mit dem Arzneimittel ist nicht bekannt.

Es können gastrointestinale Blutungen auftreten. Hypertonie, akutes Nierenversagen, Atemdepression oder Koma können nach Einnahme von NSAR auftreten, sind jedoch selten.

Anaphylaktische Reaktionen sind bei therapeutischer Einnahme von NSAR berichtet worden und können auch nach einer Überdosierung auftreten.

Behandlung

Nach einer Überdosierung mit NSAR sollten die Symptome der Patienten behandelt und unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Ein spezifisches Antidot existiert nicht. Vorbeugende Maßnahmen zur Vermeidung einer größeren Resorption (z. B. Aktivkohle) können bei Patienten angezeigt sein, die innerhalb von 4 Stunden nach Einnahme mit Symptomen oder nach einer erheblichen Überdosierung behandelt werden. Forcierte Diurese, Alkalisierung des Urins, Hämodialyse und Hämo-perfusion sind aufgrund der hohen Proteinbindung möglicherweise nicht geeignet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Propionsäure-Derivate ATC-Code: M01AE02

Wirkmechanismus

Naproxen ist ein nicht-steroidales Antirheumatikum/Antiphlogistikum (NSAR), 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

Resorption

Naproxen wird praktisch vollständig resorbiert. Die Resorption erfolgt im Magen-Darm-Trakt und die maximalen Plasmaspiegel werden nach 1-2 Stunden erreicht. Die gleichzeitige Einnahme von Nahrung kann die Resorption von Naproxen verzögern, hat aber keinen Einfluss auf den Grad der Resorption.

Verteilung

Naproxen hat ein Verteilungsvolumen von 0,16 l/kg und bindet bei therapeutischen Dosen zu mehr als 99 % an Serumalbumin. Bei Dosen von mehr als 500 mg/Tag geht die Proportionalität infolge einer Erhöhung der Clearance, die durch die Sättigung der Proteinbindung bei hohen Dosen verursacht wird, verloren. Die Konzentration von ungebundenem Naproxen nimmt jedoch weiterhin proportional zur Dosis zu.

Ein Gleichgewichtszustand wird nach 3-4 Tagen erreicht.

Naproxen dringt in die Synovialflüssigkeit ein, passiert die Plazenta und ist in der Milch stillender Mütter in einer Konzentration von etwa 1 % der Plasmakonzentration nachweisbar.

Biotransformation

Naproxen wird in der Leber weitgehend zu 6-O-Desmethylnaproxen metabolisiert.

Elimination

Etwa 95 % der Naproxen-Dosis werden unverändert im Urin (< 1 %), als 6-O-Desmethylnaproxen (< 1 %) oder seine Konjugate (66 %-92 %) ausgeschieden. Die Geschwindigkeit der Ausscheidung der Metaboliten und Konjugate entspricht fast vollständig der Geschwindigkeit der Plasma-Elimination

des Wirkstoffs. Nur 3 % oder weniger werden mit den Faeces ausgeschieden. Die Clearance von Naproxen beträgt etwa 0,13 ml/min/kg. Seine Eliminationshalbwertszeit beträgt unabhängig von der chemischen Form oder der Formulierung etwa 14 Stunden.

Pharmakokinetik in besonderen Situationen:

Niereninsuffizienz

Da sowohl Naproxen als auch seine Metaboliten weitgehend über die Nieren ausgeschieden werden, kann es bei Niereninsuffizienz zu einer Akkumulation kommen. Die Ausscheidung von Naproxen ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz reduziert. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) ist die Naproxen-Clearance größer, als es allein anhand des Grades der Nierenfunktionsstörung zu erwarten wäre.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Tieren hat die Verabreichung eines Prostaglandinsynthese-Hemmers einen Anstieg der Verluste vor und nach der Implantation sowie der embryofötalen Mortalität gezeigt. Darüber hinaus wurde bei Tieren, die während der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten, eine Zunahme verschiedener Fehlbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Fehlbildungen, festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose

Povidon K30

Talkum

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Macrogol 8000

Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Einzelosis-Blisterpackung (Al//PVC)

Packungen mit 10 x 1, 16 x 1, 30 x 1, 40 x 1 und 60 x 1 Filmtablette in einem Umkarton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

123 Acurae Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Str. 1
27472 Cuxhaven
Tel.: (04721) 590910
E-Mail: info@123Acurae.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

7012886.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

21. März 2024

10. STAND DER INFORMATION

März 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig