

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Naproxen 500 - 1 A Pharma
500 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 500 mg Naproxen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Tablette enthält 133 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Gelbe, leicht gesprenkelte, längliche, bikonvexe Tablette mit beidseitiger Bruchkerbe.

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 oder Operationen
- krampfartigen, schmerzhaften Beschwerden während der Regelblutung (primäre Dysmenorrhoe) und nach Einlage einer Spirale (Intrauterinpressar).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Dosierung für Erwachsene

Der empfohlene Dosisbereich liegt für Erwachsene, je nach Art und Schwere der Erkrankung (siehe unten), zwischen 500 und 1.250 mg Naproxen pro Tag, verteilt auf 1-3 Einzelgaben. Die Einzeldosis sollte höchstens 1.000 mg Naproxen betragen.

Soweit nicht anders verordnet, werden folgende Dosierungsrichtlinien empfohlen:

Rheumatische Erkrankungen

Die tägliche Dosis beträgt im Allgemeinen 1-1½ Tabletten Naproxen 500 - 1 A Pharma (entsprechend 500-750 mg Naproxen).

Bei Behandlungsbeginn, bei akuten Reizphasen und bei Wechsel von einem anderen hochdosierten Antiphlogistikum auf Naproxen 500 - 1 A Pharma wird eine Dosis von täglich 1½ Tabletten Naproxen 500 - 1 A Pharma (entsprechend 750 mg Naproxen) empfohlen, aufgeteilt in zwei Einzelgaben pro Tag (morgens 1 Tablette, abends ½ Tablette Naproxen 500 - 1 A Pharma oder umgekehrt) oder auch als einmalige Gabe (entweder morgens oder abends).

In Einzelfällen kann bei Bedarf die Tagesdosis auf 2 Tabletten Naproxen 500 - 1 A Pharma (entsprechend 1.000 mg Naproxen) erhöht werden.

Die Erhaltungsdosis beträgt 1 Tablette Naproxen 500 - 1 A Pharma (entsprechend 500 mg Naproxen pro Tag), die aufgeteilt in zwei Einzelgaben (morgens und abends je ½ Tablette Naproxen 500 - 1 A Pharma) oder auf einmal (entweder morgens oder abends) verabreicht werden kann.

Akuter Gichtanfall

Behandlungsbeginn mit einer einmaligen Einnahme von 1½ Tabletten Naproxen 500 - 1 A Pharma (entsprechend 750 mg Naproxen), danach alle 8 Stunden ½ Tablette Naproxen 500 - 1 A Pharma (entsprechend 250 mg Naproxen) bis zum Abklingen der Beschwerden.

Schwellungen und Schmerzen nach Verletzungen bzw. Operationen

Behandlungsbeginn mit einer einmaligen Einnahme von 1 Tablette Naproxen 500 - 1 A Pharma (entsprechend 500 mg Naproxen), danach alle 6 bis 8 Stunden ½ Tablette Naproxen 500 - 1 A Pharma (entsprechend 250 mg Naproxen).

Schmerzhafte Beschwerden während der Menstruation oder nach Einsetzen der Spirale

Behandlungsbeginn bei Einsetzen der Beschwerden (z. B. der Regelblutung) mit einer einmaligen Einnahme von 1 Tablette Naproxen 500 - 1 A Pharma (entsprechend 500 mg Naproxen), danach - je nach Stärke der Beschwerden - alle 6 bis 8 Stunden ½ Tablette Naproxen 500 - 1 A Pharma (entsprechend 250 mg Naproxen). Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem jeweiligen Beschwerdebild.

Über die Dauer der Einnahme entscheidet der behandelnde Arzt.

Bei rheumatischen Erkrankungen kann die Einnahme von Naproxen 500 - 1 A Pharma 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).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich. Wegen des möglichen Nebenwirkungsprofils sollten ältere Menschen besonders sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisreduktion erforderlich (Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz 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

Naproxen 500 - 1 A Pharma ist zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen wegen des zu hohen Wirkstoffgehaltes nicht geeignet.

Art der Anwendung

Naproxen 500 - 1 A Pharma wird unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit und möglichst vor den Mahlzeiten (bei akuten Schmerzen auch auf nüchternen Magen) eingenommen. Die Einnahme zu den Mahlzeiten kann zu einer verzögerten Resorption führen.

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 Entzündungshemmern in der Vergangenheit
- ungeklärte Blutbildungsstörungen
- bestehende oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene peptische Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung)
- gastrointestinale Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR)
- zerebrovaskuläre oder andere aktive Blutungen
- schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
- schwere Herzinsuffizienz
- Schwangerschaft, im letzten Drittel (siehe Abschnitt 4.6)

Kinder und Jugendliche dürfen Naproxen 500 - 1 A Pharma nicht einnehmen, da der Wirkstoffgehalt zu hoch ist.

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).

Gastrointestinale Sicherheit

Die Anwendung von Naproxen 500 - 1 A Pharma in Kombination mit NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer, sollte vermieden 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 (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 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 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 Naproxen 500 - 1 A Pharma 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 (1.000 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 längerdauernden Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Hochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) gemacht werden.

Naproxen kann den plättchenhemmenden Effekt von Acetylsalicylsäure abschwächen. Patienten sollten mit Ihrem Arzt sprechen, falls sie niedrig-dosierte Acetylsalicylsäure einnehmen und vorhaben Naproxen einzunehmen.

Schwere Hautreaktionen

Schwere Hautreaktionen, einschließlich exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden nach der Zulassung im Zusammenhang mit der Anwendung von Naproxen 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. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hinweisen, sollte Naproxen 500 - 1 A Pharma unverzüglich abgesetzt werden. Wenn der Patient unter der Anwendung von Naproxen 500 - 1 A Pharma SJS, TEN oder DRESS entwickelt hat, darf die Behandlung mit Naproxen 500 - 1 A Pharma nicht wieder aufgenommen werden und sollte dauerhaft beendet werden.

Sonstige Hinweise

Naproxen 500 - 1 A Pharma sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden

- bei induzierbaren Porphyrien
- bei systemischem Lupus erythematodes (SLE) sowie Mischkollagenose (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 (sogenanntes Analgetika-Asthma), Angioödem oder Urtikaria.

- bei Patienten, die auf andere Stoffe allergisch reagieren, da für sie bei der Anwendung von Naproxen 500 - 1 A Pharma ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock) werden sehr selten beobachtet. Diese Reaktionen können bei Patienten mit oder ohne Überempfindlichkeiten in der Vorgeschichte nach Einnahme von Acetylsalicylsäure, anderen nicht-steroidalen Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR) oder Naproxen-haltigen Arzneimitteln auftreten. Patienten mit Angioödem, Neigung zu Bronchospasmen (z. B. Asthma), Rhinitis, Nasenpolypen, Allergien, chronischen Atemwegserkrankungen oder ASS-Sensitivität in der Anamnese können diese Reaktionen ebenfalls zeigen. Hiervon können ebenfalls Patienten mit Allergien (z. B. Hautreaktionen, Urtikaria) auf Naproxen oder andere NSAR betroffen sein. Anaphylaktische Reaktionen können tödlich sein. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach Einnahme von Naproxen 500 - 1 A Pharma 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.

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

Naproxen kann vorübergehend die Blutplättchenfunktion (Thrombozytenaggregation) hemmen. Patienten mit Gerinnungsstörungen sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Bei länger dauernder Anwendung von Naproxen 500 - 1 A Pharma ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte, der Nierenfunktion sowie des Blutbildes erforderlich.

NSAR können Symptome einer Infektion oder von Fieber maskieren.

Wechselwirkung mit Labortests: Naproxen kann bestimmte Tests der 5-Hydroxyindolessigsäure im Urin stören. Eine temporäre Unterbrechung der Therapie mit Naproxen 500 - 1 A Pharma vor Untersuchungen der Nebennierenfunktion wird empfohlen, da Naproxen die Tests auf 17-ketogene Steroide künstlich beeinträchtigen kann.

Bezüglich weiblicher Fertilität siehe Abschnitt 4.6.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Naproxen 500 - 1 A Pharma nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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 Anwendung mehrerer NSAR kann das Risiko gastrointestinaler Ulzera und Blutungen aufgrund eines synergistischen Effekts erhöhen. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Naproxen mit anderen NSAR nicht empfohlen (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.

Digoxin, Phenytoin, Lithium

Die gleichzeitige Anwendung von Naproxen 500 - 1 A Pharma mit Digoxin-, Phenytoin- oder Lithiumpräparaten kann den Serumspiegel dieser Arzneimittel erhöhen. Eine Kontrolle der Serum-Lithiumspiegel ist nötig.

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. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Einnahme eines ACE-Hemmers oder Angiotensin-II-Antagonisten mit einem Arzneimittel, das die Cyclooxygenase hemmt, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, führen, was gewöhnlich reversibel ist. Daher sollte eine solche 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 Anwendung von Naproxen 500 - 1 A Pharma und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen. Daher ist eine Kontrolle der Kaliumwerte im Blut erforderlich.

Glukokortikoide

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).

Methotrexat

Die Anwendung von Naproxen 500 - 1 A Pharma innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Anwendung von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat im Blut und einer Zunahme seiner toxischen Wirkung führen.

Ciclosporin

NSAR (wie Naproxen) können die Nierentoxizität von Ciclosporin erhöhen.

Antikoagulanzen

NSAR können die Wirkung von Antikoagulanzen wie Warfarin und anderen die Hämostase beeinflussenden Arzneimitteln verstärken und das Blutungsrisiko erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Bei gleichzeitiger Therapie wird eine Kontrolle der Gerinnungswerte empfohlen.

Tacrolimus

NSAR können die Nierentoxizität von Tacrolimus erhöhen.

Probenecid und Sulfinpyrazon

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

Antazida und Cholestyramin

Die Einnahme von Antazida oder Cholestyramin kann zu einer verringerten Resorptionsrate von Naproxen führen ohne die Höhe zu beeinflussen.

Antidiabetika

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.

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.

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. Somit sollte Naproxen während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters 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.

Nach einer mehrtägigen Einnahme 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 Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthesehemmer

- den Fetus folgenden Risiken aussetzen:
 - kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie)
 - Nierenfunktionsstörung (siehe oben)
- 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.

Naproxen 500 - 1 A Pharma sollte wegen möglicher Rückbildungsverzögerung des Uterus und Verstärkung der postpartalen Blutung nicht im Wochenbett angewendet werden.

Stillzeit

Naproxen und seine Abbauprodukte gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Eine Anwendung von Naproxen 500 - 1 A Pharma während der Stillzeit sollte vorsichtshalber vermieden werden.

Fertilität

Die Anwendung von Naproxen 500 - 1 A Pharma kann die weibliche Fertilität beeinträchtigen und wird für Frauen, die versuchen, schwanger zu werden, nicht empfohlen. Für Frauen, die Probleme haben, schwanger zu werden oder bei denen eine Untersuchung wegen Unfruchtbarkeit durchgeführt wird, sollte das Absetzen von Naproxen 500 - 1 A Pharma in Betracht gezogen werden.

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

Da bei der Anwendung von Naproxen 500 - 1 A Pharma in höherer Dosierung zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, kann im Einzelfall die Reaktionsfähigkeit verändert und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem 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, Diarrhö, Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulzerative 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 ist im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von nicht-steroidalen Antiphlogistika eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Faszitis) beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der nicht-steroidalen Antiphlogistika.

Wenn während der Einnahme von Naproxen 500 - 1 A Pharma 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.

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

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Störungen der Blutbildung (aplastische oder hämolytische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose, Eosinophilie). 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.

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen mit Exanthem, Pruritus, Purpura, Ekchymosen, Angioödem oder Urtikaria
Sehr selten: schwere Überempfindlichkeitsreaktionen.

Anzeichen hierfür können sein: Gesichts-, Zungen- und Kehlkopfödeme, Atemnot, Tachykardie, Blutdruckabfall bis hin zum tödlichen Schock. Bei Auftreten dieser Symptome, die schon bei Erstanwendungen auftreten können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Erregung, Reizbarkeit, Müdigkeit

Sehr selten: Depression, Traumabnormität, Konzentrationsunfähigkeit

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Zentralknervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Ohnmachtsgefühl, Schlaflosigkeit

Gelegentlich: Benommenheit, Schläfrigkeit

Sehr selten: aseptische Meningitis, kognitive Dysfunktion, Konvulsionen

Augenerkrankungen

Häufig: Sehstörungen. In diesem Fall wird der Patient angewiesen, die Anwendung von Naproxen 500 - 1 A Pharma abzubrechen und umgehend den Arzt zu informieren.

Sehr selten: retrobulbäre optische Neuritis, Papillenödem, Hornhauttrübung, Papillitis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Hörstörungen, Tinnitus

Selten: Vertigo

Sehr selten: Beeinträchtigung des Hörens

Herzerkrankungen

Sehr selten: kongestive Herzinsuffizienz, Lungenödem, Palpitationen

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Hypertonie, Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Dyspnoe

Gelegentlich: Asthmaanfälle (eventuell mit Blutdruckabfall), Bronchospasmen, eosinophile Pneumonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Magen-Darm-Beschwerden wie Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen, Magenschmerzen, Blähungen, Völlegefühl, Obstipation oder Diarrhö 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, Meläna oder blutiger Durchfall, Beschwerden im Unterbauch (z. B. blutende Colitiden oder Verstärkung eines Morbus Crohn/einer Colitis ulcerosa), Stomatitis, Ösophagusläsionen

Nicht bekannt: Pankreatitis

Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten von stärkeren Schmerzen im Oberbauch oder bei Meläna bzw. Hämatemesis Naproxen 500 - 1 A Pharma abzusetzen und sofort einen Arzt aufzusuchen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Leberfunktionsstörungen

Sehr selten: Leberschäden, insbesondere bei Langzeittherapie, Hepatitis (einschließlich Todesfälle) und Gelbsucht

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufig: Schwitzen

Gelegentlich: Alopezie (meist reversibel), Photodermatitis (auch mit Blasenbildung)

Selten: Reaktionen ähnlich einer Epidermolysis bullosa

Sehr selten: Erythema multiforme, bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse

Nicht bekannt: Fixes Arzneimittelexanthem, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4), Erythema nodosum, Lichen planus, SLE (systemischer Lupus erythematodes), pustulöse Reaktion

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: akutes Nierenversagen, nephrotisches Syndrom oder interstitielle Nephritis

Sehr selten: Nierenschäden (renale Papillennekrose), insbesondere bei Langzeittherapie, Hyperurikämie

Nicht bekannt: Hämaturie, Glomerulonephritis

Die Nierenfunktion sollte bei längerer Anwendung regelmäßig kontrolliert werden.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: periphere Ödeme, insbesondere bei Patienten mit Hypertonie oder Niereninsuffizienz

Gelegentlich: Fieber, Schüttelfrost

Untersuchungen

Sehr selten: Erhöhung des Kreatinins im Serum, veränderte Leberwerte, Hyperkaliämie.

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: <https://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Als signifikante Symptome einer Überdosierung können zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit und Bewusstlosigkeit, sowie epigastrische Schmerzen, abdominale Beschwerden, Sodbrennen, Verdauungsstörung, Übelkeit und Erbrechen bis hin zu gastrointestinalen Blutungen auftreten. Vorübergehende Leberfunktionsstörungen, Hypoprothrombinämie, Nierenfunktionsstörungen sowie einige Fälle eines akuten reversiblen Nierenversagens sind beschrieben worden. Ferner kann es zu Hypotension, Atemdepression und Zyanose kommen. Da Naproxen schnell resorbiert werden kann, sind frühzeitig hohe Blutspiegel zu erwarten. Bei einigen Patienten traten Krampfanfälle auf, jedoch ist unklar, ob diese Naproxen-bedingt waren oder nicht. Die lebensbedrohliche Dosierung ist nicht bekannt.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Im Falle einer großen Einnahmemenge von Naproxen sollten eine, zur Überdosierung von Naproxen zeitnahe, Magenentleerung sowie die üblichen symptomatischen Maßnahmen, wie die Verabreichung von Aktivkohle, erfolgen. Aufgrund der hohen Plasmaeiweißbindung führt eine Hämodialyse nicht zur Verringerung der Plasmakonzentration von Naproxen.

Es existiert kein spezifisches Antidot.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Naproxen ist ein nicht-steroidales Antirheumatikum/Antiphlogistikum, 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 Mikrogramm/ml im Mittel nach 2-4 Stunden erreicht. Die erforderliche therapeutisch wirksame Plasmakonzentration dürfte ≥ 15 Mikrogramm/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 1-10 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

Die subchronische und chronische Toxizität von Naproxen zeigte sich in Tierversuchen vor allem in Form von Läsionen und Ulzera im Magen-Darm-Trakt sowie, bei hohen Dosen, Nierenschädigungen.

In-vitro- und *In-vivo*-Studien haben keinen Hinweis auf ein mutagenes Potenzial von Naproxen ergeben.

Eine Zweijahresstudie an der Ratte erbrachte keinen Hinweis auf ein kanzerogenes Potenzial von Naproxen.

Naproxen wies an Ratte und Kaninchen embryotoxische Wirkungen auf. Untersuchungen an drei Tierspezies (Ratte, Maus, Kaninchen) haben jedoch keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial 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 die 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

- Crospovidon
- Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.)
- Lactose-Monohydrat
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
- Maisstärke
- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu/PVC-Blisterpackungen mit 20, 50 und 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-3030
E-Mail: medwiss@1apharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

35876.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. Juli 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03. Juni 2002

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig