ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Naprobene 500 mg - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 500 mg Naproxen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Gelbe, längliche Filmtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Naprobene 500 mg - Filmtabletten werden angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

Symptomatische Behandlung bei:

- Extraartikulär-rheumatischen Beschwerden
- Bursitis, Tendinitis, Tendovaginitis, Periarthritis, Lumbago
- Chronischer Polyarthritis, Osteoarthrose, ankylosierender Spondylitis und Spondylarthrose
- akutem Gichtanfall
- Schmerzen und Schwellungen nach chirurgischen Eingriffen, Zahnextraktionen und Muskel-Skelett-Verletzungen
- primärer Dysmenorrhoe

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

<u>Dosierung</u>

Kinder bis 12 Jahre und Personen unter 50 kg Körpergewicht

Naprobene 500 mg - Filmtabletten dürfen bei Kindern unter 12 Jahren sowie bei Personen unter 50 kg Körpergewicht nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Erwachsene

Die folgenden Dosierungsempfehlungen gelten für Erwachsene bis 65 Jahre und Jugendliche (ab dem vollendeten 12 Lebensjahr und über 50 kg Körpergewicht)

Der empfohlene Dosisbereich liegt zwischen 500 mg und maximal 1000 mg Naproxen pro Tag (1 – 2 Filmtabletten).
Die Dosierung ist dem Krankheitsbild individuell anzupassen. Eine einmalige Dosis von 1000 mg Naproxen soll nicht überschritten werden.

Milde bis mäßige Schmerzzustände, extraartikulärer Rheumatismus, posttraumatische und postoperative Schmerzen und Schwellungen
Es werden 500 mg (1 Filmtablette) als Anfangsdosis empfohlen, bei Bedarf können alle 6 – 8 Stunden weitere 250 mg (½ Filmtablette) eingenommen werden. Die Tagesdosis soll 1000 mg nicht überschreiten.

Rheumatische Erkrankungen (z. B. chronische Polyarthritis, Osteoarthrose, Spondylarthrose, ankylosierende Spondylitis)
Die tägliche Dosis beträgt im Allgemeinen 500 – 750 mg Naproxen (1 – 1½ Filmtabletten). Bei Behandlungsbeginn, akuten Reizphasen und bei einem Wechsel von einem anderen hochdosierten NSAR auf Naprobene wird eine Dosis von täglich 750 mg Naproxen (1½ Filmtabletten) empfohlen, aufgeteilt in zwei Einzelgaben pro Tag (morgens 1, abends ½ Filmtablette oder umgekehrt) oder auch als einmalige Gabe (entweder morgens oder abends). In Einzelfällen kann bei Bedarf die Tagesdosis auf 1000 mg Naproxen (2 Filmtabletten) erhöht werden.

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

Akute Gicht
Als Initialdosis werden 750 mg (1½ Filmtabletten) empfohlen, danach alle 8 Stunden 250 mg (½ Filmtablette) – bis die Attacke vorbei ist (In diesem Fall ist das einmalige Überschreiten der Tagesmaximaldosis von 1000 mg gerechtfertigt).

Primäre Dysmenorrhoe
Es werden 500 mg (1 Filmtablette) als Anfangsdosis empfohlen, bei Bedarf können alle 6 – 8 Stunden über einen Zeitraum von 3 – 5 Tage weitere 250 mg (½ Filmtablette) eingenommen werden. Die Tagesdosis soll 1000 mg (2 Filmtabletten) nicht überschreiten.

Besondere Patientengruppen

Ältere Personen (über 65 Jahre)
Bei älteren Patienten ist eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung erforderlich: es muss mit einer Überdosierung auf Grund geringerer Elimination und eines erhöhten freien – nicht an Plasmaprotein gebundenen – Anteils gerechnet werden, weshalb die geringste noch wirksame Dosis anzuwenden ist (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Die Filmtabletten werden möglichst zu den Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit unzerkaut eingenommen.
Bei akuten Schmerzen entfaltet Naprobene seine Wirksamkeit rascher, wenn es auf nüchternen Magen eingenommen wird. Bei Bedarf kann die Filmtablette in 2 gleiche Teile gebrochen werden (Bruchkerbe).

4.3 Gegenanzeigen

Naprobene 500 mg - Filmtabletten dürfen nicht angewendet werden bei

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gleichzeitige Anwendung von Naprobene 500 mg - Filmtabletten mit anderen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) einschließlich der COX-2-selektiven Inhibitoren ist zu vermeiden.

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

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

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

Angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer kongestiver 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 einigen NSAR, insbesondere bei einer hohen Dosis und im Rahmen einer Langzeitbehandlung, möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z. B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Obwohl Daten aus epidemiologischen Studien darauf hinweisen, dass Naprobene (1000 mg/Tag) ein geringeres Risiko aufweist, kann ein gewisses derartiges Risiko jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden.

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

Respirationstrakt
Besondere Vorsicht (sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung) ist erforderlich bei Patienten, die an Asthma und allergischen Erkrankungen wie z. B. Heuschnupfen, chronischer Nasenschleimhautschwellung, Angioödem, Urtikaria (auch anamnestisch!) oder chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen leiden, da ein Bronchospasmus (Asthmaanfall) ausgelöst werden kann. Dies gilt ganz besonders dann, wenn andere NSAR diese Reaktion bereits einmal verursacht haben. In diesem Fall dürfen Naprobene 500 mg - Filmtabletten nicht verabreicht werden.

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

Das Risiko gastrointestinaler Blutungen, Ulzerationen und Perforationen ist erhöht bei steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulkusanamnese, insbesondere mit Komplikationen wie Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3) und bei älteren Patienten. Bei diesen Patientengruppen muss die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis begonnen werden (siehe Abschnitt 4.2).
Für diese Patienten und für Patienten, die einer gleichzeitigen Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure oder mit anderen Substanzen, die möglicherweise das gastrointestinale Risiko erhöhen (siehe unten und Abschnitt 4.5) bedürfen, ist eine Kombinationstherapie mit protektiven Substanzen (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpeninhibitoren) in Betracht zu ziehen.

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

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

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

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

Niere, Urogenitaltrakt
Da Naproxen und seine Metaboliten zu einem großen Anteil (95 %) über glomeruläre Filtration mit dem Harn ausgeschieden werden, ist Naprobene bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (bei einer Kreatinin-Clearance von über 30 ml pro Minute) mit großer Vorsicht anzuwenden.

Bei Patienten, deren Erkrankung zu einer Verringerung des Blutvolumens und/oder der Nierendurchblutung führt und bei denen die renalen Prostaglandine eine unterstützende Funktion bezüglich der Nierenperfusion haben, kann die Verabreichung Naproxen-haltiger Produkte und anderer NSAR zu einer dosisabhängigen Verminderung der Prostaglandinbildung in den Nieren führen und eine manifeste renale Dekompensation oder ein Nierenversagen auslösen.
Am meisten gefährdet sind diesbezüglich Patienten, die an Nierenfunktionsstörungen, Hypovolämie, Herzinsuffizienz, Leberfunktionsstörungen oder Salzverlustsyndrom leiden, mit Diuretika, ACE-Hemmer oder Angiotensin Rezeptoren-Blocker behandelt werden sowie ältere Patienten. Naproxen-haltige Produkte sind bei diesen Patienten mit größter Vorsicht zu verwenden, eine Überprüfung der Serumkreatininwerte und/oder der Kreatinin-Clearance vor und während der Behandlung wird empfohlen, und die Patienten müssen ausreichend hydriert werden.
Um die Möglichkeit einer übermäßigen Kumulation der Naproxen-Metaboliten bei diesen Patienten zu vermeiden, ist eine Verminderung der Tagesdosis in Betracht zu ziehen. Auch wegen möglicher Veränderungen im Wasser- und Elektrolythaushalt unmittelbar nach größeren chirurgischen Eingriffen ist sorgfältige Überwachung empfohlen.

Die Plasmakonzentration von Naproxen wird bei einer Hämodialyse aufgrund des hohen Grades der Proteinbindung nicht verändert.

Steroide
Wird die Steroiddosis während der Therapie reduziert oder eliminiert, muss die Steroiddosis langsam reduziert werden und die Patienten müssen engmaschig auf Anzeichen von Nebenwirkungen, einschließlich Nebenniereninsuffizienz und Exazerbation von Arthritissymptomen, beobachtet werden.

Schwere Hautreaktionen
Schwere Hautreaktionen, einschließlich 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 Naprobene berichtet. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hinweisen, sollte Naprobene unverzüglich abgesetzt werden. Wenn der Patient unter der Anwendung von Naprobene SJS, TEN oder DRESS entwickelt hat, darf die Behandlung mit Naprobene nicht wieder aufgenommen werden und sollte dauerhaft beendet werden.

Anaphylaktische (anaphylaktoide) Reaktionen
Überempfindlichkeitsreaktionen können bei empfindlichen Personen auftreten. Anaphylaktische (anaphylaktoide) Reaktionen können sowohl bei Patienten mit oder ohne vorbestehender Überempfindlichkeit oder Gefährdungsrisiko durch Acetylsalicylsäure, andere NSAR oder Naproxen-haltigen Arzneimitteln auftreten. Sie können auch bei Patienten mit Angioödemen, bronchospastischen Reaktionen (z. B. Asthma), Rhinitis oder Nasenpolypen in der Anamnese auftreten. Anaphylaktoide Reaktionen, wie Anaphylaxie, können tödlich verlaufen. Bei Patienten mit Asthma, Asthma in der Anamnese, allergischen Erkrankungen oder einer Überempfindlichkeit gegenüber Acetylsalicylsäure können Bronchospasmen ausgelöst werden (siehe Abschnitt 4.3).

Augen
Studien haben keine Augenveränderungen gezeigt, die auf die Verabreichung von Naprobene zurückzuführen waren. In seltenen Fällen wurde von okulären Nebenwirkungen wie Papillitis, retrobulbäre optische Neuritis und Papillenödem bei Anwendern von NSAR einschließlich Naprobene berichtet, obwohl ein gesicherter Zusammenhang nicht hergestellt werden konnte.
Daher sollten Patienten, bei denen während der Behandlung mit Naprobene Sehstörungen auftreten, augenärztlich untersucht werden.

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

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

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

Ältere Patienten (über 65 Jahre)
haben eine erhöhte Häufigkeit von NSAR-Nebenwirkungen, insbesondere von gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, die tödlich verlaufen können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Leber
Wie auch unter Einnahme anderer NSAR können sich ein oder mehrere Leberwerte erhöhen, wobei dies eher auf eine Überempfindlichkeit als auf Toxizität zurückzuführen ist. Schwere Reaktionen der Leber, wie Gelbsucht und Hepatitis – welche in einigen Fällen tödlich verliefen – wurden sowohl mit Naprobene wie auch mit anderen NSAR berichtet. Kreuzreaktionen wurden berichtet.

Allgemeine Hinweise

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

Analgetikainduzierter Kopfschmerz
Bei längerem hochdosiertem, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen. Die Patienten sind gegebenenfalls entsprechend zu informieren.

Analgetikanephropathie
Die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln kann – insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe – zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens führen. Die Patienten sind gegebenenfalls entsprechend zu informieren.

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

Wenn Diabetiker, die mit blutzuckersenkenden Sulfonylharnstoffderivaten behandelt werden, zusätzlich Naproxen erhalten, ist der Blutzucker besonders sorgfältig zu kontrollieren, damit eine möglicherweise verstärkte Blutzuckersenkung nicht übersehen wird.

Bei Patienten mit gleichzeitiger Antikoagulanzientherapie wird auch eine Kontrolle des Gerinnungsstatus empfohlen, sowie die Kontrolle des Kalium-Spiegels (bei Therapie mit kaliumsparenden Diuretika), gegebenenfalls Kontrolle des Lithiumspiegels bei Lithiumtherapie oder des Herzglykosidspiegels bei entsprechender Therapie (siehe Abschnitt 4.5)

Beeinflussung von Laborwerten

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

Natrium-/Flüssigkeitsretention bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen und peripheren Ödemen
Obwohl in Stoffwechselstudien mit Naprobene keine Natriumretention berichtet wurde, können Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion bei Einnahme von Naprobene einem höheren Risiko ausgesetzt sein. Vorsicht ist bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Hypertonie und/oder Herzinsuffizienz geboten, da hier Flüssigkeitsretention und Ödeme im Zusammenhang mit einer NSAR-Therapie berichtet wurden.

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Nicht empfohlene Kombinationen:

Kombination Naprobene und:	**Mögliche Reaktionen:**
Andere NSAR einschließlich Salicylate und COX 2 Hemmer	Erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen, bes. gastrointestinales Blutungsrisiko (Kombination wird nicht empfohlen, siehe Abschnitt 4.4)
Acetylsalicylsäure	Klinische pharmakodynamische Daten deuten darauf hin, dass eine gleichzeitige Anwendung von Naprobene, 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 Naprobene anhalten. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt.
Kortikosteroide	Erhöhung des Risikos einer gastrointestinalen Ulzeration oder Blutung. Kombination wird nicht empfohlen
Thrombozytenaggregations-hemmende Arzneimittel	Erhöhung des Risikos einer gastrointestinalen Blutung. Kombination wird nicht empfohlen
Antikoagulanzien	NSAR können die Wirkung von Antikoagulanzien verstärken – erhöhtes Blutungsrisiko ist möglich (Kontrolle des Gerinnungsstatus empfohlen)
Lithium	Erhöhung der Lithium-Blutspiegel – Kontrolle und gegebenenfalls Dosisanpassung wird empfohlen
Alkohol	Erhöhte Gefahr des Auftretens und der Verstärkung von gastrointestinalen Blutungen (Kombination soll vermieden werden)

Kombinationen, bei denen besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind:

Kombination Naprobene und:	**Mögliche Reaktionen:**
Herzglykoside	Erhöhung von deren Blutspiegel – entsprechende Kontrolle und gegebenenfalls Dosisanpassung wird empfohlen
Chinolone	Es wurden Krämpfe berichtet (sehr selten)
Sulfonamide	Beeinflussung der Naproxen Plasmaspiegel
Zidovudin	Erhöhung des Hämatotoxizitätsrisikos durch Erhöhung der Plasmaspiegel von Zidovudin
Phenytoin	Erhöhung des Phenytoin-Blutspiegels möglich – entsprechende Kontrolle und gegebenenfalls Dosisanpassung wird empfohlen
Selektive Serotonin-Wieder-aufnahmehemmer	Erhöhung des Risikos einer gastrointestinalen Blutung
Probenecid Sulfinpyrazon	Verzögerung der Ausscheidung von Naproxen-(Dosisreduktion von Naprobene und besondere Überwachung empfohlen)
Diuretika	Abschwächung von deren blutdrucksenkender Wirkung, erhöhte Gefahr einer Nierenschädigung (Blutdruckkontrollen und Nierenfunktionskontrollen empfohlen, auf ausreichende Hydrierung achten)
Kaliumsparende Diuretika	Wirkungsverstärkung möglich (Kaliumspiegelkontrolle wird empfohlen)
Antihypertensiva	Abschwächung von deren blutdrucksenkender Wirkung (Blutdruckkontrollen empfohlen)
ACE-Hemmer Angiotensin-II-Antagonisten	Verstärkung des Risikos der Nephrotoxizität durch die Hemmung der Cyclooxigenase (akutes Nierenversagen ist möglich, bes. bei älteren bzw. bei exsikkierten Personen) und erhöhtes Risiko einer Hyperkaliämie (Kontrolle der Nierenfunktion und des Kaliumspiegels empfohlen, auf ausreichende Hydrierung achten)
Methotrexat	Gabe von Naprobene innerhalb 24 Stunden vor oder nach der Behandlung mit Methotrexat kann zu einem Anstieg der Blutspiegel von Methotrexat führen und in der Folge die Toxizität dieser Substanz verstärken (Kombination ist zu

	vermeiden – alternativ strikte Kontrolle von Blutbild, Leber- und Nierenfunktion empfohlen)
Ciclosporin	Verstärkung des Risikos gastrointestinaler Schäden, Nephrotoxizität (Kombination vermeiden bzw. Naprobene niedriger dosieren; Kontrolle der Nierenfunktion empfohlen)
Tacrolimus	Nierenversagen (Kombination sollte vermieden werden)
Orale Antidiabetika	Blutzuckerschwankungen sind möglich (vermehrte Blutzuckerkontrollen empfohlen)
Antazida	Verringerte Resorption von Naproxen

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 postimplantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Während der ersten 5 Schwangerschaftsmonate dürfen Naprobene 500 mg - Filmtabletten nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Naprobene ein durch eine fetale 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. Falls Naprobene von einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden oder wenn es während der ersten 5 Schwangerschaftsmonate angewendet wird, ist die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten. Nach einer mehrtägigen Einnahme von Naprobene ab der 20. Schwangerschaftswoche ist eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht zu ziehen. Naprobene ist abzusetzen, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthese-Hemmer

– **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 thrombozyten-aggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
  - Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Daher ist Naprobene vom 6. Schwangerschaftsmonat an kontraindiziert.

Stillzeit
Da NSAR in geringen Mengen in die Muttermilch übergehen, ist die Anwendung von Naprobene 500 mg - Filmtabletten während der Stillzeit kontraindiziert.

Fertilität
Da Prostaglandine eine wichtige Rolle bei der Ovulation, der Implantation und Plazentavaskularisation spielen, sollen NSAR als Prostaglandinsynthese-Hemmer von Frauen, die schwanger werden wollen, nicht eingenommen werden. Wenn bei Frauen unter NSAR-Therapie Fertilitätsprobleme auftreten, ist das Absetzen dieser Therapie zu erwägen.

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

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

Falls Nebenwirkungen wie z. B. Sehstörungen, Schwindel, Müdigkeit oder andere zentralnervöse Störungen auftreten, sind Tätigkeiten zu unterlassen, die erhöhte Aufmerksamkeit erfordern – z. B. die Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen. Die Patienten sind dahingehend zu informieren.

4.8 Nebenwirkungen

Am häufigsten wurden gastrointestinale Nebenwirkungen beobachtet. Peptische Ulzera, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen, manchmal tödlich – insbesondere bei älteren Patienten – kommen vor (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Meteorismus, Obstipation, Verdauungsstörungen, abdominelle Schmerzen, Meläna, Hämatemesis, ulzeröse Stomatitis und Exazerbation von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn wurden nach der Anwendung gemeldet, weniger häufig wird Gastritis beobachtet.

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

Klinische Studien und epidemiologische Daten deuten darauf hin, dass die Anwendung von Naproxen und einigen NSAR (insbesondere bei hoher Dosierung und im Rahmen einer Langzeittherapie) mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z. B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Obwohl die Daten darauf hindeuten, dass die Anwendung von Naproxen (1000 mg/Tag) ein geringes Risiko aufweist, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1 000, < 1/100
Selten	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Sehr selten	< 1/10 000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Wie andere NSAR, kann Naproxen folgende Nebenwirkungen hervorrufen:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Gelegentlich: Veränderungen des Blutbildes, Eosinophilie
Sehr selten: aplastische oder hämolytische Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Panzytopenie, Agranulozytose

Folgende Prodromi könnten auftreten: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Mundschleimhautentzündungen, grippeähnliche Symptome wie Abgeschlagenheit, Blutungen der Nase und Haut. Bei Langzeitapplikation ist das Blutbild regelmäßig zu überprüfen.

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Exanthem, Pruritus, Purpura, Ekchymosen

Sehr selten: anaphylaktische oder anaphylaktoide systemische Reaktionen – schwere und plötzliche Hypotonie, Beschleunigung oder Verlangsamung der Herzfrequenz, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche, Angstzustand, Erregung, Bewusstlosigkeit, Atem- oder Schluckbeschwerden, Juckreiz, Urtikaria mit oder ohne Angioödem, Hautrötungen, Übelkeit, Erbrechen, krampfartige Abdominalschmerzen oder Diarrhö bis zum lebensbedrohlichen Schock (vor allem – aber nicht ausschließlich – bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Acetylsalicylsäure und NSAR)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Hyperkaliämie

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Depressionen, Traumveränderungen, Schlaflosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, zentralnervöse Störungen wie Erregung, Reizbarkeit, Schlafstörungen, Müdigkeit, Wahrnehmungsstörungen, kognitive Dysfunktion

Sehr selten: Krampfanfälle, aseptische Meningitis bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen (SLE, mixed connective tissue disease), Neuritis

Augenerkrankungen

Sehr selten: Sehstörungen

Nicht bekannt: Linsen- und Papillenödem, Hornhauttrübung, Papillitis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Tinnitus, Hörstörungen, Schwindel

Herzerkrankungen

Sehr selten: Tachykardie, Palpitationen, Herzinsuffizienz

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Blutdruckanstieg, Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Dyspnoe

Gelegentlich: Bronchospasmus, Asthmaanfälle (mit und ohne Blutdruckabfall), eosinophile Pneumonie

Nicht bekannt: Lungenödem

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen, Magenschmerzen, Völlegefühl, Obstipation oder Diarrhö und geringfügige Blutverluste im Magen-Darm-Trakt, die in Ausnahmefällen eine Anämie verursachen können.

Häufig: Entzündungen, Perforation oder gastrointestinale Blutungen, die – insbesondere bei älteren Patienten- manchmal letal verliefen, Ulzerationen, Perforation und Obstruktion des oberen oder unteren Gastrointestinaltrakts (siehe Abschnitt 4.4)

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

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich:	Veränderungen der Leberfunktion mit Transaminasenerhöhung
Sehr selten:	Leberschädigung besonders nach Langzeittherapie, Hepatitis, Gelbsucht

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufig:	Schwitzen
Gelegentlich:	Alopezie (meist reversibel), Photodermatitis (auch mit Blasenbildung)
Sehr selten:	Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag, Erythema multiforme, in Einzelfällen mit schweren Verlaufsformen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)
Nicht bekannt:	Erythema nodosum, Lichen planus, SLE (mixed connective tissue disease), Urticaria, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4), fixes Arzneimittelexanthem

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

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

Erkrankungen der Niere und Harnwege

Häufig:	periphere Ödeme, besonders bei Patienten mit Hypertonie
Gelegentlich:	akutes Nierenversagen, nephrotisches Syndrom oder interstitielle Nephritis
Sehr selten:	Nierenschäden (Papillennekrosen), insbesondere bei Langzeittherapie, Hyperurikämie
Nicht bekannt:	Hämaturie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Nicht bekannt:	weibliche Infertilität

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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

Untersuchungen

Nicht bekannt:	erhöhtes Serumkreatinin, Naproxen kann Laborbefunde beeinflussen – siehe Abschnitt 4.4.

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

- Atemnot
- starker Blutdruckabfall
- Beeinträchtigungen des Bewusstseins oder starke bzw. zunehmende Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens

- Schwellungen im Gesicht oder Rachen, Schluckbeschwerden
- (juckende) Hautausschläge, Rötung, Bläschen oder Blutungen der Haut
- lokale schmerzhafte, überwärmte Rötung und Schwellung, evtl. mit Fieber
- starke Kopf- oder Bauchschmerzen – insbesondere bei plötzlichem Auftreten
- Bluterbrechen oder kaffeesatzartiges Erbrechen
- Blutiger oder schwarzer Stuhl
- Herzbeschwerden (Schmerzen in der Brust)
- starke Abgeschlagenheit mit Appetitlosigkeit, mit oder ohne Gelbfärbung von Haut und Skleren
- Nackensteifigkeit mit Kopfschmerzen
- Sehstörungen oder Hörstörungen
- grippeartige Beschwerden, Wunden im Mund, Halsentzündung und Nasenbluten.

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

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.
Naproxen kann schnell absorbiert werden. Mit hohen und frühen Wirkstoffkonzentrationen im Blut ist zu rechnen. Bei einigen Patienten sind Krampfanfälle aufgetreten, allerdings blieb unklar, ob diese durch die Naproxenbehandlung verursacht wurden. Des Weiteren ist das Auftreten von gastrointestinalen Blutungen möglich.
Hypertension, akutes Nierenversagen, Atemdepression und Koma können vorkommen, sind aber selten. Anaphylaktische Reaktionen sind nach der Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika beschrieben worden und können möglicherweise auch nach einer Überdosierung auftreten.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung
Es sollte eine symptomatische Therapie erfolgen. Ein spezifisches Antidot existiert nicht. 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 Hämoperfusion eignen sich aufgrund der hohen Proteinbindung von Naproxen wahrscheinlich nicht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiphlogistika und Antirheumatika, nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Propionsäurederivate, ATC-Code: M01AE02.

Naproxen verringert die Prostaglandinsynthese durch Hemmung der Cyclooxygenase.
Darauf beruhen vermutlich auch dessen Wirkungen, wie: Analgesie (nicht narkotischer Natur), Entzündungshemmung, Antipyrese, Thrombozytenaggregationshemmung, Stabilisierung der Lysosomenmembran, Bradykininhemmung und antikomplementäre Wirkung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach oraler Applikation wird Naproxen zum Teil schon im Magen und anschließend vollständig aus dem Dünndarm resorbiert und erreicht therapeutische Plasmakonzentrationen etwa 2 – 4 Stunden nach Verabreichung.

Verteilung
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion neigen zu niedrigeren, solche mit Leberfunktionsstörungen zu höheren Plasmaspiegeln.

Die Halbwertszeit beim Gesunden und Nierenkranken beträgt 10 – 18 Stunden. Ältere Personen zeigten keine Veränderung der Halbwertszeit, bei leberinsuffizienten Patienten kommt es zu einer Verlängerung.

Über 99 % des Naproxen werden reversibel an Plasmaproteine gebunden.

Die absolute Bioverfügbarkeit bei oraler Gabe liegt über 90 %.

Biotransformation und Elimination
95 % der verabreichten Dosis wird zum Teil unverändert und zum Teil als 6-O-Desmethylnaproxen frei oder konjugiert mit dem Harn ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

Mutagenitätsstudien mit Naproxen haben negative Resultate ergeben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
mikrokristalline Cellulose
Maisstärke
Gelatine
Carboxymethylstärke-Natrium
Magnesiumstearat
hochdisperses Siliciumdioxid

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande
Tel.-Nr.: + 43 (0) 1 97007 0
Fax-Nr.: + 43 (0) 1 97007 66
E-Mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-20173

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. September 1993
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Oktober 2013

10. STAND DER INFORMATION

05.2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig