

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Naproxen HCS 550 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 550 mg Naproxen-Natrium, äquivalent zu 500 mg Naproxen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Die Tabletten sind oval, leicht bikonvex, auf einer Seite mit Bruchkerbe und mit einem blauen Film überzogen. Dimensionen 18 x 8 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Naproxen HCS wird angewendet

- zur Behandlung von leichten bis mäßigen Schmerzen,
- zur symptomatischen Behandlung von rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis, akuten Gichtanfällen und Spondylitis ankylosans,
- zur Linderung von primären Dysmenorrhoe-Symptomen,
- zur symptomatischen Behandlung von akuten Migräne-Kopfschmerzen,
- zur symptomatischen Behandlung von primärer und sekundärer Menorrhagie nach Einlage einer Spirale (Intrauterinpeppar).

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Nebenwirkungen können durch eine Anwendung der niedrigsten wirksamen Dosis über den kürzesten Zeitraum, der für die Kontrolle der Symptome notwendig ist, minimiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren

Die übliche Tagesdosis zur Schmerzlinderung liegt zwischen 550 mg und 1100 mg Naproxen-Natrium. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 550 mg, danach 275 mg alle 6 bis 8 Stunden, abhängig von der Schwere der Erkrankung. Bei längerer Anwendung muss die Dosis in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen des Patienten angepasst werden.

Rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis ankylosans

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 1100 mg Naproxen-Natrium aufgeteilt in zwei Einzelgaben morgens und abends. Alternativ kann eine einzelne Tagesdosis von 550-1100 mg Naproxen-Natrium morgens oder abends eingenommen werden.

Akute Gicht

Als Anfangsdosis werden 825 mg Naproxen-Natrium empfohlen, danach 275 mg Naproxen-Natrium alle 8 Stunden bis die Attacke vorbei ist.

Dysmenorrhoe

Als Anfangsdosis werden 550 mg Naproxen-Natrium als Einzeldosierung empfohlen, danach 550 mg Naproxen-Natrium alle 12 Stunden oder 275 mg Naproxen-Natrium alle 6-8 Stunden, wenn notwendig.

Migräne-Kopfschmerzen

Als Anfangsdosis werden 825 mg Naproxen-Natrium bei Auftreten der ersten Symptome als Einzeldosis empfohlen und 275 mg Naproxen-Natrium nach einer halben Stunde.

Menorrhagie

Die empfohlene Dosis am ersten Tag beträgt 825-1375 mg Naproxen-Natrium aufgeteilt in zwei Einzelgaben, danach ist die Tagesdosis 550-1100 mg Naproxen-Natrium für maximal 4 Tage.

Besondere Patientengruppen

Ältere Personen

Die Dosis muss bei älteren Patienten reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4) und die niedrigste wirksame Dosis muss für die kürzest mögliche Dauer angewendet werden.

Patienten mit Nieren- und/oder Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nieren- oder Leberinsuffizienz muss die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4) und die niedrigste wirksame Dosis muss für die kürzest mögliche Dauer angewendet werden.

Dieses Arzneimittel wird bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min nicht empfohlen, da bei Patienten mit schwerem Nierenversagen und Dialysepatienten eine Anhäufung von Naproxen-Metaboliten beobachtet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Naproxen HCS wird nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren empfohlen.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Filmtabletten werden möglichst zu oder nach den Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit unzerkaut geschluckt.

4.3 Gegenanzeigen

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

Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis oder Urtikaria im Zusammenhang mit Acetylsalicylsäure oder anderen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) in der Anamnese.

Rezidivierende peptische Ulcera/Blutungen (zwei oder mehr unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzerationen oder Blutungen) derzeit bestehend oder in der Anamnese.

Gastrointestinale Blutungen oder Perforation, bedingt durch vorangegangene Therapie mit NSAR, in der Anamnese.

Schwere Herzinsuffizienz.

Schwangerschaft im dritten Trimenon (siehe Abschnitt 4.6).

Es darf nicht Patienten mit Colitis ulcerosa verabreicht werden.

Es darf nicht an Patienten verabreicht werden, die an schwerem Leber- oder Nierenversagen leiden.

Es darf nicht an Patienten verabreicht werden, die andere nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel einnehmen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kinder und Jugendliche

Naproxen HCS wird nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren empfohlen. Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Naproxen-Natrium bei Kindern unter 2 Jahren vor.

Gastrointestinale Effekte

Gastrointestinale Blutungen (GI), 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 für gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen 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 müssen die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen. Für diese Patienten sowie für Patienten, die eine begleitende Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure oder anderen Arzneimitteln, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, benötigen, muss eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (siehe unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit gastrointestinaler Toxizität in der Anamnese, insbesondere in höherem Alter, müssen 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, Antikoagulantien wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Aspirin (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn es bei Patienten unter Naproxen HCS zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung abzubrechen.

NSARs dürfen 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 - Nebenwirkungen).

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

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

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von manchen NSARs (insbesondere bei hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (zum Beispiel 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 Risiko nicht auszuschließen.

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

Hautreaktionen

Unter NSAR-Therapie wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit lebensbedrohlichem oder letalem Ausgang, einschließlich exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) berichtet und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (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 Überempfindlichkeit muss Naproxen HCS sofort abgesetzt werden. Wenn der Patient unter der Anwendung von Naproxen HCS SJS, TEN oder DRESS entwickelt hat, darf die Behandlung mit Naproxen Krka nicht wieder aufgenommen werden und soll dauerhaft beendet werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu Nebenwirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang. Die Clearance nimmt mit dem Alter ab. Daher ist es in dieser Patientengruppe sinnvoll, die Dosis auf die unterste Grenze des empfohlenen Dosierungsbereichs zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2).

Anaphylaktische (anaphylaktoide) Reaktionen

Bei empfindlichen Personen können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Anaphylaktische (anaphylaktoide) Reaktionen können bei Patienten sowohl mit als auch ohne anamnestisch bekannte Überempfindlichkeit oder frühere Exposition gegenüber Acetylsalicylsäure, anderen NSAR oder Naproxen-haltigen Arzneimitteln auftreten, die auf ein Risiko für derartige Reaktionen hindeuten würden. Sie können auch bei Patienten mit Angioödem, bronchospastischen Reaktionen (z. B. Asthma), Rhinitis oder Nasenpolypen in der Anamnese auftreten. Anaphylaktoide Reaktionen können ebenso wie Anaphylaxie zum Tod führen.

Bronchospasmen können bei Patienten ausgelöst werden, die unter Asthma, Allergien oder Überempfindlichkeit gegenüber Acetylsalicylsäure leiden oder zuvor gelitten haben.

Nieren

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Naproxen wurden Fälle von beeinträchtigter Nierenfunktion, Nierenversagen, akuter interstitieller Nephritis, Hämaturie, Proteinurie, renaler Papillennekrose und gelegentlich auftretendem nephrotischem Syndrom gemeldet (siehe Abschnitt 4.8).

Wie andere NSAR muss Naproxen HCS bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder einer Nierenerkrankung in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden, da es die Synthese von Prostaglandinen hemmt. Ebenso bei Erkrankungen, die zu einer Verringerung des Blutvolumens und/oder der Nierendurchblutung führen und bei denen die renalen Prostaglandine eine unterstützende Funktion bezüglich der Nierenperfusion haben. Bei diesen Patienten kann es durch die Behandlung von Naproxen HCS oder anderen NSAR zu einer dosisabhängigen Verminderung der Prostaglandinbildung in den Nieren führen und eine manifeste renale Dekompensation oder ein Nierenversagen auslösen. Hochrisikopatienten für eine solche Reaktion sind Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, Hypovolämie, Herzinsuffizienz, Leberfunktionsstörungen, Salzverlust sowie Patienten, die Diuretika, Angiotensin Converting Enzym (ACE)-Hemmer oder Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten einnehmen und ältere Patienten. Normalerweise kommt es nach Absetzen von Naproxen HCS zur Wiederherstellung des Zustandes vor Beginn der Behandlung). Naproxen HCS ist 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, muss eine Verminderung der Tagesdosis in Betracht gezogen werden.

Naproxen HCS wird bei Patienten mit einer basalen Serumkreatinin Clearance von weniger als 30 ml/Minute nicht empfohlen, da bei ihnen eine Akkumulation von Naproxen-Natrium-Metaboliten beobachtet wurde.

Da Naproxen und seine Metaboliten vorwiegend (95 %) über glomeruläre Filtration mit dem Harn ausgeschieden werden, darf Naproxen HCS bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nur mit größter Vorsicht angewendet werden. Darüber hinaus ist die Überwachung des Serumkreatinins und/oder der Kreatinin-Clearance bei diesen Patienten angezeigt.

Hämodialyse verringert die Plasmakonzentration von Naproxen aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung nicht.

Bei bestimmten Patienten, insbesondere solchen mit verminderter Nierendurchblutung, wie bei einer Verminderung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens, Lebererkrankungen, Natriumretention, kongestiver Herzinsuffizienz und vorbestehenden Nierenerkrankungen, muss die Nierenfunktion vor und während der Therapie mit Naproxen HCS kontrolliert werden. Unter diese Kategorie fallen ältere Patienten mit vermutlich eingeschränkter Nierenfunktion ebenso wie Patienten, die Diuretika erhalten. Um eine mögliche übermäßige Anreicherung der Metaboliten von Naproxen bei diesen Patienten zu vermeiden, ist die Verringerung der täglichen Dosis von Naproxen HCS zu erwägen.

Leber

Wie auch unter der Einnahme anderer NSAR können ein oder mehrere Leberfunktionstests erhöhte Werte ergeben, wobei dies eher auf eine Überempfindlichkeit als auf Toxizität zurückzuführen ist. Schwere hepatische Reaktionen einschließlich Ikterus und Hepatitis – in manchen Fällen mit tödlichem Ausgang – wurden für Naproxen ebenso wie für andere NSAR berichtet. Auch Kreuzreaktionen wurden beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Darüber hinaus muss berücksichtigt werden, dass nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel zu einer Erhöhung der Leberfunktionsparameter führen können.

Bei Patienten mit einer chronischen Erkrankung der Leber durch Alkohol und wahrscheinlich auch andere Formen der Leberzirrhose ist es ratsam, die geringste mögliche wirksame Dosis anzuwenden, da sich die Gesamtplasmakonzentration von Naproxen verringert, aber die Plasmakonzentration von ungebundenem Naproxen erhöht wird, obwohl die Konsequenzen dieser Befunde unbekannt sind.

Hämatologisch

Naproxen-Natrium vermindert die Aggregation der Blutplättchen und verlängert die Blutungszeiten. Dieser Effekt ist zu beachten, wenn Blutungszeiten bestimmt werden.

Patienten mit Gerinnungsstörungen oder Patienten, die Arzneimittel erhalten, die sich auf die Blutgerinnung auswirken, müssen nach Gabe von Naproxen-haltigen Arzneimitteln sorgfältig beobachtet werden. Für Patienten mit hohem Blutungsrisiko oder solche, die eine Therapie zur vollständigen Antikoagulation erhalten (z. B. mit Dicumarol-Derivaten), besteht bei gleichzeitiger Einnahme Naproxen-haltiger Arzneimittel möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Blutungen.

Fiebersenkender Einfluss

Die fiebersenkende und entzündungshemmende Wirkung von Naproxen führt zur Senkung von Fieber und anderen Anzeichen einer Entzündung, wodurch deren Nutzen als diagnostische Anzeichen vermindert wird.

Augen

Studien haben keine auf die Verabreichung von Naproxen zurückführbaren Veränderungen an den Augen ergeben. In seltenen Fällen wurden bei Anwendern von NSAR einschließlich Naproxen Nebenwirkungen am Auge wie Papillitis, retrobulbäre optische Neuritis und Papillenödem beobachtet, doch konnte kein Kausalzusammenhang hergestellt werden. Deshalb müssen Patienten, bei denen während der Behandlung mit Naproxen HCS Sehstörungen auftreten, augenärztlich untersucht werden.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen NSARs

Die gleichzeitige Anwendung von Naproxen HCS und anderen NSARs wird angesichts des erhöhten Risikos schwerer Nebenwirkungen in Zusammenhang mit NSARs, nicht empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung von Naproxen HCS mit NSAR einschließlich der selektiven Cyclooxygenase-2-Inhibitoren ist zu vermeiden. Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten Zeitraum, der für die Kontrolle der Symptome notwendig ist, angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2).

Wichtige Information über sonstige Bestandteile von Naproxen HCS

Dieses Arzneimittel enthält 50 mg Natrium pro Filmtablette, entsprechend 2,50 % 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

Antikoagulantien

NSARs können die Wirkung von Antikoagulantien, wie Warfarin, verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Acetylsalicylsäure

Klinische pharmakodynamische Daten zeigen, dass die gleichzeitige Einnahme von Naproxen, an mehr als einem aufeinander folgenden Tag, den Effekt von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation hemmen kann. Diese Hemmung kann bis zu mehrere Tage nach Beendigung der Einnahme von Naproxen anhalten. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt.

Thrombozytenaggregationshemmer und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs)

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

Kortikosteroide

Eine gleichzeitige Verabreichung mit NSARs kann das Risiko gastrointestinaler Ulcerationen oder Blutungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Antazida oder Cholestyramine

Die gleichzeitige Einnahme von Antazida oder Cholestyramin kann die Resorption von Naproxen verzögern, beeinträchtigt jedoch nicht den Resorptionsgrad. Die gleichzeitige Einnahme von Nahrungsmitteln kann die Resorption von Naproxen verzögern, beeinträchtigt jedoch nicht den Resorptionsgrad.

Hydantoin-Derivate oder Sulfonylharnstoff-Derivate

Da Naproxen-Natrium fast gänzlich an Plasmaproteine gebunden ist, muss die gleichzeitige Verabreichung von Hydantoin-Derivaten und Sulfonylharnstoff-Derivaten mit Vorsicht geschehen, da diese Arzneimittel ebenso an Plasmaproteine binden. Patienten unter gleichzeitiger Behandlung von Naproxen mit Hydantoin, Sulfonamiden oder Sulfonylharnstoffen müssen im Hinblick auf eine eventuelle Dosisanpassung sorgfältig überwacht werden.

Probenecid

Wenn Probenecid gleichzeitig verabreicht wird, wird die biologische Halbwertszeit von Naproxen-Natrium verlängert und die Plasmakonzentrationen erhöht.

Methotrexat

Naproxen-Natrium reduziert die tubuläre Sekretion von Methotrexat; daher kann während der gleichzeitigen Verabreichung die Methotrexattoxizität verstärkt sein.

Furosemid

Naproxen-Natrium kann den natriuretischen Effekt von Furosemid vermindern.

Lithium

Erhöhung der Lithium-Plasmakonzentrationen während gleichzeitiger Verabreichung von Lithium und Naproxen-Natrium.

Beta-Blocker, ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptor -Antagonisten

NSAR können die antihypertensive Wirkung von Beta-Blockern Angiotensin-Converting Enzym (ACE)-Hemmer und Angiotensinrezeptor -Antagonisten (ARA) vermindern.

Wie andere NSAR kann Naproxen-Natrium das Risiko für Nierenversagen im Zusammenhang mit der Anwendung von ACE-Hemmern oder ARAs erhöhen, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen in der Anamnese (siehe Abschnitt 4).

Steroide

Wenn die Steroidgabe während der Behandlung mit Naproxen reduziert oder beendet wird, muss die Steroiddosis langsam reduziert werden und die Patienten müssen engmaschig überwacht werden, um Anzeichen für Nebenwirkungen wie Nierenversagen oder eine Verschlimmerung von Arthritis-Symptomen festzustellen.

Naproxen kann zu einer Verminderung der Blutplättchenaggregation und einer Verlängerung der Blutungszeit führen. Dieser Effekt muss berücksichtigt werden, wenn die Blutungszeit bestimmt wird.

Die Einnahme von Naproxen kann zu erhöhten Werten von 17-ketogenen Steroiden im Harn führen, daher wird eine vorübergehende Unterbrechung der Naproxen Therapie für 48 Stunden empfohlen, bevor Nebennierenfunktionstests durchgeführt werden. Naproxen kann bei manchen Harntests mit 5-Hydroxyindollessigsäure (5HIAA) interferieren.

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 Laparochisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthese-Hemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiale Missbildungen war von weniger als 1 % bis zu ca. 1,5 % erhöht. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt. Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Naproxen Natrium zu Oligohydramnion führen, die auf eine Nierenfunktionsstörung des Fetus zurückzuführen ist. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Darüber hinaus wurde über eine Verengung des Ductus arteriosus nach einer Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon berichtet, die sich in den meisten Fällen nach Beendigung der Behandlung zurückbildete. Deshalb sollte während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons Naproxen-Natrium nur verabreicht werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Naproxen-Natrium von einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden oder wenn es während des ersten oder zweiten Schwangerschaftstrimenon angewendet wird, muss die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehrtägigen Exposition gegenüber Naproxen Natrium sollte ab der 20. Schwangerschaftswoche eine pränatale Überwachung auf Oligohydramnion und Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Naproxen Natrium sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthese-Hemmer den Fetus folgenden Risiken aussetzen:

- kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitiger Verengung/Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie)
- Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramniose fortschreiten kann (siehe oben)
- mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozyten-aggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann
- Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge verspäteter oder verlängerter Wehen

Daher ist Naproxen-Natrium während des dritten Schwangerschaftstrimenons kontraindiziert.

Die Anwendung dieses Arzneimittels wird bei Wehen nicht empfohlen, da es aufgrund seiner hemmenden Wirkung auf die Prostaglandinsynthese die fetale Zirkulation beeinträchtigen und Uteruskontraktionen hemmen kann, wodurch das Risiko einer Uterusblutung erhöht wird.

Stillzeit

Das Naproxen-Anion wurde in der Milch von stillenden Müttern in einer Konzentration von etwa 1 % der Plasmakonzentration nachgewiesen. In Anbetracht der möglichen Nebenwirkungen von Prostaglandin-Hemmern auf Neugeborene, wird die Anwendung bei stillenden Müttern nicht empfohlen.

Fertilität

Es gibt einige Belege, dass Arzneimittel, die die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, eine Störung der weiblichen Fertilität verursachen können durch einen Effekt auf die Ovulation.

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

Bei einigen Patienten treten während der Behandlung mit diesem Arzneimittel Schläfrigkeit, Benommenheit, Schwindel, Schlaflosigkeit oder Depression auf. Patienten mit diesen oder ähnlichen Nebenwirkungen müssen bei Aktivitäten, die eine große Achtsamkeit erfordern, vorsichtig sein.

Bei Patienten, deren Beruf Achtsamkeit erfordert und bei denen während der Behandlung mit diesem Arzneimittel Schwindel oder Sehstörungen aufgetreten sind, muss es mit Vorsicht angewendet werden.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Naproxen-Natrium auftreten können, werden in folgenden Gruppen nach ihrer Häufigkeit klassifiziert:

- 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)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Am häufigsten wurden gastrointestinale Ereignisse beobachtet. Entzündungen, gastrointestinale Blutungen (manchmal tödlich, insbesondere bei älteren Patienten), peptische Ulzera, Perforationen und Obstruktion des oberen und unteren Gastrointestinaltrakts können vorkommen (siehe Abschnitt 4.4.). Fälle von Ösophagitis, Gastritis, Pankreatitis, Stomatitis, Exazerbation von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Es gab auch Fälle von Sodbrennen, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Blähungen, Verstopfung, Hämatemesis und Meläna.

Häufigkeit der Nebenwirkungen aufgelistet nach den verschiedenen Organklassen:

	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Agranulozytose, aplastische Anämien, Eosinophilie,	

		hämolytische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems		anaphylaktoide Reaktionen	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyperkalämie	
Psychiatrische Erkrankungen		Depressionen, Schlafstörungen, Insomnie	
Erkrankungen des Nervensystems		Benommenheit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, optische Neuritis, Konvulsionen, Kognitive Funktionsstörungen Konzentrationsstörungen	
Augenerkrankungen		Sehstörungen, Hornhauttrübung, Papillitis, Papillenödem	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Hörverlust, Hörbeeinträchtigung, Tinnitus, Vertigo	
Herzerkrankungen		Palpitationen, berichteter Zusammenhang zwischen Herzinsuffizienz und der Behandlung mit NSAR, kongestiver Herzinsuffizienz	
Gefäßerkrankungen		Berichte von Ödemen und Bluthochdruck in Zusammenhang mit der Behandlung mit NSARs, Vaskulitis*	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Asthma, eosinophile Pneumonie, Dyspnoe, Lungenödeme	
Leber- und Gallenerkrankungen	Leberschädigung	Hepatitis (einige Fälle von Hepatitis waren fatal), Gelbsucht	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ekchymosen, Pruritus, Purpura, Hautausschlag, Schwitzen, Alopezie, epidermale Nekrolyse, Erythema multiforma, blasenförmige Reaktionen (inklusive Stevens-Johnson Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse),	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe

		Erythema nodosum, Arzneimittelexanthem, Lichen planus, Bläschenbildung der Haut, systemischer Lupus erythematosus, Urtikaria und Lichtempfindlichkeitsreaktionen (inklusive seltener Fälle einer Porphyrinurie cutanea tarda-ähnlichen Erkrankung (Pseudoporphyrie) oder Epidermolysis bullosa und angioneurotische Ödeme)**	Abschnitt 4.4), fixes Arzneimittelexanthem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Myalgie, Muskelschwäche	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hämaturie, interstitielle Nephritis, nephrotisches Syndrom, Nierenerkrankung, Niereninsuffizienz, Nierenpapillennekrose	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Weibliche Infertilität	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödeme, Durst, Pyrexie (Fieber und Schüttelfrost), Unwohlsein	
Untersuchungen		anormale Leberfunktionstestwerte, erhöhtes Serumkreatinin	

* Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von einigen NSARs, insbesondere bei einer hohen Dosis und im Rahmen einer Langzeitbehandlung, möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z. B.: Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Obwohl Daten aus epidemiologischen Studien darauf hinweisen, dass Naproxen (1000 mg/Tag) mit einem geringen Risiko verbunden ist, kann dieses jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden.

** Wenn Hautbrüchigkeit, Blasenbildung oder andere Symptome auftreten, die auf eine Pseudoporphyrie hinweisen, muss die Behandlung unterbrochen und der Patient überwacht werden.

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 und Gesundheitswesen
Traisengasse 5

1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Webseite: <http://www.basg.gv.at>

4.9 Überdosierung

Symptome

Die Symptome einer Überdosierung sind: Benommenheit, Schläfrigkeit, Oberbauchschmerzen, Unwohlsein im Abdomen, Verdauungsstörungen, Übelkeit, vorübergehende Veränderung der Leberfunktion, Hypoprothrombinämie, Dysfunktion der Nieren, metabolische Azidose, Apnoe, Desorientiertheit und Erbrechen. Naproxen kann schnell absorbiert werden. Mit hohen und frühen Wirkstoffkonzentrationen im Blut muss gerechnet werden. Bei einigen Patienten sind Krampfanfälle aufgetreten, allerdings blieb unklar, ob diese durch die Naproxenbehandlung verursacht wurden.

Eine gastrointestinale Blutung kann auftreten. Hypertonie, akutes Nierenversagen, Atemdepression und Koma können auftreten, sind aber selten.

Bei Therapie mit NSAR wurden anaphylaktoide Reaktionen beobachtet, die auch infolge einer Überdosierung auftreten können.

Therapie

Nach einer NSAR Überdosierung müssen die Patienten symptomatisch und unterstützend behandelt werden. Es gibt kein spezifisches Antidot. 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 forcierte Diurese, Alkalisierung des Urins oder Hämo-perfusion sind aufgrund der hohen Proteinbindung unter Umständen nicht hilfreich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Naproxen-Natrium ist ein nichtsteroidales entzündungshemmendes Arzneimittel (NSAR) mit analgetischer, entzündungshemmender und antipyretischer Wirkung. Naproxen-Natrium ist ein Propionsäurederivat, das chemisch mit der Arylessigsäuregruppe verwandt ist. Naproxen-Natrium ist ein weißer bis gelblich-weißer kristalliner Feststoff, der in Wasser bei einem neutralen pH-Wert leicht löslich ist.

Die entzündungshemmende Wirkung wurde selbst bei adrenaletomierten Tieren nachgewiesen. Dies deutet darauf hin, dass der Wirkmechanismus nicht über die Hypophysen-Nebennieren-Achse vermittelt ist.

Naproxen ist ein NSAR mit analgetischen und antipyretischen Eigenschaften. Der Wirkmechanismus des Naproxenans ist, wie bei anderen NSAR auch, nicht vollständig bekannt, kann jedoch mit der Hemmung der Prostaglandinsynthetase im Zusammenhang stehen.

Wie andere nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel hemmt Naproxen die Prostaglandinsynthetase, obwohl der genaue Wirkmechanismus der entzündungshemmenden Wirkung unbekannt ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Naproxen-Natrium ist in Wasser leicht löslich. Es wird praktisch vollständig resorbiert. Die Resorption erfolgt im Gastrointestinaltrakt und die maximale Plasmakonzentration wird nach 1-2 Stunden erreicht. Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme kann die Resorption von Naproxen verzögern, beeinträchtigt jedoch nicht den Resorptionsgrad.

Verteilung

Naproxen hat ein Verteilungsvolumen von 0,16 l/kg und bei therapeutischen Spiegeln ist Naproxen zu mehr als 99 % an Albumin gebunden. Bei Dosen von mehr als 500 mg pro Tag ist die Erhöhung der Plasmaspiegel nicht proportional mit geringeren Werten aufgrund einer Zunahme der Clearance, verursacht durch Sättigung der Plasmaproteinbindung bei höheren Dosen. 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, durchquert die Plazenta und wurde in der Milch von stillenden Müttern mit einer Konzentration von ca. 1 % der maximalen Naproxen Plasmakonzentration gefunden.

Biotransformation

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

Elimination

Ca. 95 % des Naproxen einer beliebigen Naproxendosis wird im Harn ausgeschieden, vorwiegend als Naproxen (<1 %), 6-O-Desmethylnaproxen (<1 %) oder deren Konjugate (66 % bis 92 %). Kleine Mengen, 3 % oder weniger der verabreichten Dosis werden in den Fäzes ausgeschieden.

Die Clearance von Naproxen beträgt 0,13 ml/min/kg. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ungefähr 14 Stunden, unabhängig von der chemischen Form oder Formulierung.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Aufgrund der Tatsache, dass Naproxen und seine Metaboliten vorwiegend über die Nieren ausgeschieden werden, besteht die Möglichkeit, dass Naproxenmetabolite bei Niereninsuffizienz akkumulieren. Die Ausscheidung ist bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion vermindert. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) besteht basierend auf dem Grad der Nierenfunktionsstörung eine größere Naproxen-Clearance als geschätzt.

Kinder

Das pharmakokinetische Profil von Naproxen bei Kindern im Alter von 5 bis 16 Jahren entspricht dem Profil bei Erwachsenen, doch die Clearance ist bei Kindern höher. Es wurden keine Studien zur Pharmakokinetik von Naproxen bei Kindern unter 5 Jahren durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten ergaben keine spezielle Gesundheitsgefährdung für den Menschen, basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial.

Bei Tieren zeigte die Verabreichung eines Prostaglandinsynthesehemmers einen Anstieg der Abgänge vor und nach der Implantation und der embryo-fetalen Mortalität. Darüber hinaus wurde bei Tieren, die während der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten, von einem Anstieg der Inzidenz verschiedener Fehlbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Fehlbildungen, berichtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Povidon K30
Mikrokristalline Cellulose
Talkum
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 8000
Indigokarmin (E132)

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.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (Alu Folie, PVC Folie): 10x1, 16x1, 30x1, 40x1 und 60x1 Filmtabletten in einer Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

HCS BV
H. Kennisstraat 53
2650 Edegem
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 138191

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19.02.2018

Datum der Verlängerung der Zulassung: 04.01.2023

10. STAND DER INFORMATION

08/2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten des BASG - Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (<https://www.basg.gv.at/>) verfügbar.