

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Proxen® 500 mg - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält:

Naproxen 500 mg

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Filmtablette enthält Lactose-Monohydrat 3,37 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Bräunlich - gelbe, längliche, bikonvexe Filmtablette mit Bruchrille.

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Proxen wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren.

- Symptomatische Behandlung bei:

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

- Adjuvante Therapie bei entzündungsbedingter lokaler Schmerzhaftigkeit (z.B. bei Nebenhöhlenentzündungen, Harnwegsinfektionen)

- Therapie des Migränekopfschmerzes

- Schmerzen der primären Dysmenorrhoe

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Kinder und Jugendliche

Proxen 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)

Der empfohlene Dosisbereich liegt zwischen 500 mg und maximal 1000 mg Naproxen pro Tag (1 – 2 Filmtabletten).

Die Dosierung soll dem Krankheitsbild individuell angepasst werden. Eine einmalige Dosis von 1000 mg Naproxen sollte 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 ($\frac{1}{2}$ Filmtablette) eingenommen werden. Die Tagesdosis sollte 1000 mg nicht überschreiten.

Chronische Polyarthrit, Osteoarthritis, Spondylarthrose, ankylosierende Spondylitis

Die tägliche Dosis beträgt im Allgemeinen 1 - $1\frac{1}{2}$ Filmtabletten (entsprechend 500 - 750 mg Naproxen).

Bei Behandlungsbeginn, akuten Reizphasen und bei einem Wechsel von einem anderen hochdosierten NSAR auf Proxen wird eine Dosis von täglich 1 $\frac{1}{2}$ Filmtabletten (entsprechend 750 mg Naproxen) empfohlen, aufgeteilt in zwei Einzelgaben pro Tag (morgens 1, abends $\frac{1}{2}$ Filmtablette oder umgekehrt) oder auch als einmalige Gabe (entweder morgens oder abends). In Einzelfällen kann bei Bedarf die Tagesdosis auf 2 Filmtabletten (entsprechend 1000 mg Naproxen) erhöht werden.

Die Erhaltungsdosis beträgt 1 Filmtablette (entsprechend 500 mg Naproxen pro Tag), die aufgeteilt in zwei Einzelgaben (morgens und abends je $\frac{1}{2}$ Filmtablette) oder auf einmal (entweder morgens oder abends) verabreicht werden kann.

Akute Gicht

Als Initialdosis werden 750 mg ($1\frac{1}{2}$ Filmtabletten) empfohlen, danach alle 8 Stunden 250 mg ($\frac{1}{2}$ Filmtablette) - bis die Attacke vorbei ist. (In diesem Fall ist das einmalige Überschreiten der Tagesmaximaldosis von 1000 mg gerechtfertigt.)

Schmerzen bei primärer 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 ($\frac{1}{2}$ Filmtablette) eingenommen werden. Die Tagesdosis sollte 1000 mg (2 Filmtabletten) nicht überschreiten.

Migränekopfschmerz

Bei Einsetzen der Attacke können 750 mg ($1\frac{1}{2}$ Filmtabletten) eingenommen werden. Zusätzlich können im Laufe des Tages 250 mg ($\frac{1}{2}$ Filmtablette) eingenommen werden, jedoch erst nach Ablauf einer Stunde. Die Tagesdosis sollte 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 erhöhten freien - nicht an Plasmaprotein gebundenen - Anteil gerechnet werden, weshalb die geringste noch wirksame Dosis anzuwenden ist. (siehe 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Patienten mit Leberinsuffizienz

Gefahr der Überdosierung von Naproxen 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 Naproxen kontraindiziert (siehe 4.3 Gegenanzeigen und 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)

Patienten mit Niereninsuffizienz

Dosisreduktion ist bei Niereninsuffizienz mit Kreatininclearance-Werten über 30 ml pro Minute erforderlich, um eine Metaboliten-Akkumulation zu vermeiden.

Naproxen sollte ab einer Kreatininclearance von weniger als 30 ml pro Minute nicht verabreicht werden (siehe 4.3 Gegenanzeigen und 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Filmtabletten werden möglichst zu den Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit unzerkaut eingenommen.

Bei akuten Schmerzen entfaltet Naproxen seine Wirksamkeit rascher, wenn es auf nüchternen Magen eingenommen wird. Bei Bedarf kann die Filmtablette in 2 gleiche Teile gebrochen werden (Bruchrille).

4.3 Gegenanzeigen

Proxen darf 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 nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) in der Anamnese. Diese Reaktionen können tödlich verlaufen. Schwere anaphylaktoide Reaktionen nach Einnahme von Naproxen wurden in einigen Fällen berichtet (siehe 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)
- 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 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit)
- Kindern bis zum 12. Lebensjahr, bzw. Personen unter 50 kg Körpergewicht, da eine körperlgeichtsbezogene Dosierung nicht möglich ist

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gleichzeitige Anwendung von Naproxen mit anderen nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) einschließlich der COX-2-selektiven Inhibitoren soll vermieden werden.

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

Das Auftreten unerwünschter Wirkungen 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 Naproxen (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 sollten erst nach sorgfältiger Abwägung mit Naproxen behandelt werden. Vergleichbare Abwägungen sollten auch vor Initiierung einer längerdauernden Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) gemacht werden.

Respirationstrakt

Besondere Vorsicht (sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung) ist erforderlich bei Patienten, die an Asthma und allergischen Erkrankungen wie z.B. Heuschnupfen, chronischer Nasenschleimhautschwellung, Quincke-Ödem, 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 sollen Proxen-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 4.3 Gegenanzeigen) und bei älteren Patienten. Bei diesen Patientengruppen muss die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis begonnen werden. (siehe 4.2 Dosierung und Art der Anwendung).

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 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) bedürfen, sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Substanzen (z.B. Misoprostol oder Protonenpumpeninhibitoren) in Betracht gezogen werden.

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 Naproxen-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, Antikoagulantien, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie z.B. Acetylsalicylsäure (siehe 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

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 4.8 Nebenwirkungen).

Niere, Urogenitaltrakt

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

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, sollte eine Verminderung der Tagesdosis in Betracht gezogen werden.

Auch wegen möglicher Veränderungen im Wasser- und Elektrolythaushalt unmittelbar nach größeren chirurgischen Eingriffen ist sorgfältige Überwachung empfohlen.

Haut

Schwere, manchmal tödlich verlaufende Hautreaktionen, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von NSAR sehr selten berichtet (siehe 4.8 Nebenwirkungen). Es scheint, dass die Patienten das höchste Risiko für diese Reaktionen früh im Therapieverlauf haben - der Beginn solcher Reaktionen trat in der Mehrzahl der Fälle innerhalb des ersten Behandlungsmonats ein. Naproxen muss beim ersten Auftreten von Exanthem, Schleimhautläsionen oder bei jedem anderen Anzeichen von Überempfindlichkeit abgesetzt 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 Arzneyspezialitäten auftreten. Sie können auch bei Patienten mit Angioödem, 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.

Augen

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

Uterus

Wegen möglicher Verzögerung der Uterusrückbildung sollte Naproxen 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 Naproxen nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

haben eine erhöhte Häufigkeit von unerwünschten NSAR-Nebenwirkungen, insbesondere von gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, die tödlich verlaufen können (siehe 4.2 Dosierung und Art der Anwendung und 4.8 Nebenwirkungen).

Leber

Wie auch unter Einnahme anderer NSARs 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 Proxen wie auch mit anderen NSARs berichtet. Kreuzreaktionen wurden berichtet.

Allgemeine Hinweise:

Weiterbestehen einer Grunderkrankung

Aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften könnte Naproxen - wie auch andere NSARs – 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 hochdosierten, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen. Die Patienten sollten gegebenenfalls entsprechend informiert werden.

Analgetikanephropathie

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

Befundkontrollen

Bei Langzeitbehandlung bzw. hoher Dosierung sollten unbedingt regelmäßige Kontrollen des Blutbildes sowie der Leber- und Nierenfunktion und augenärztliche Kontrollen durchgeführt

werden. 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 Antikoagulantientherapie 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 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen)

Beeinflussung von Laborwerten

- Anstieg von Transaminasen, alkalische Phosphatase, Serum-Kalium, Harnstoff
- Senkung von Hämoglobin, Hämatokrit, Serum-Calcium, Kreatinin Clearance
- Blutungszeit: es sollte berücksichtigt werden, 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-Hydroxyindoleessigsäure bei Harntests: es wird empfohlen, Naproxen mindestens 72 Stunden vor der Durchführung entsprechender Tests vorübergehend abzusetzen.

Lactoseunverträglichkeit

Eine Proxen - Filmtablette enthält 3,37 mg Lactose-Monohydrat. Patienten mit hereditärer Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Proxen - Filmtabletten nicht einnehmen.

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 Naproxen 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 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.
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
Antikoagulantien	NSAR können die Wirkung von Antikoagulantien 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 welchen Vorsicht geboten ist:

Kombination Naproxen und:	Mögliche Reaktionen:
Herzglycoside	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 Hämatoxizitätsrisikos 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 Naproxen 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 Cyclooxygenase (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 Naproxen 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. Naproxen 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:

Beim Menschen wurde von keinen besonderen fehlbildenden Wirkungen berichtet. Es besteht allerdings nur beschränkte klinische Erfahrung bei der Anwendung von Naproxen in der Schwangerschaft.

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryofetale 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 des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenon sollte Naproxen nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Naproxen von einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden oder wenn es während des ersten oder zweiten Schwangerschaftstrimenon angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenon können alle Prostaglandinsynthesehemmer
- den Fetus folgenden Risiken aussetzen:

- kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie);
- Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramniose fortschreiten kann;

- die Mutter und das Kind, am Ende der Schwangerschaft, folgenden Risiken aussetzen:

- mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozyten-aggregationshemmender 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 Schwangerschaftsdrittels kontraindiziert.

Stillzeit:

Da NSAR in geringen Mengen in die Muttermilch übergehen, ist ihre Anwendung 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, sollte das Absetzen dieser Therapie erwogen werden.

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, sollten Tätigkeiten unterlassen werden, 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 Ereignisse beobachtet. Peptische Ulzera, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen, manchmal tödlich – insbesondere bei älteren Patienten – kommen vor. (siehe 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Meteorismus, Obstipation, Verdauungsstörungen, abdominelle Schmerzen, Melaena, Haematemesis, 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 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.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben 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: ($< 1/10.000$), bzw.

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, grippe-ähnliche Symptome wie Abgeschlagenheit, Blutungen der Nase und Haut. Bei Langzeitapplikation sollte das Blutbild regelmäßig überprüft werden.

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 Diarrhoe 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 Ohres und des Labyrinths:

Häufig: Tinnitus, Hörstörungen, Schwindel

Herzerkrankungen:

Sehr selten: Blutdruckanstieg, Tachykardie, Palpitationen, Herzinsuffizienz

Gefäßerkrankungen:

Sehr selten: Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums:

Häufig: Dyspnoe

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

Nicht bekannt: Lungenödem

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen, Magenschmerzen, Völlegefühl, Obstipation oder Diarrhoe 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 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“)

Gelegentlich: Haematemesis, Melaena 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

Nicht bekannt: Hepatitis, Gelbsucht

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

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 und Lyell Syndrom

Nicht bekannt: Erythema nodosum, Lichen planus, SLE (mixed connective tissue disease), Urticaria

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 Faszitis) 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 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.

Die Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass sie beim Auftreten dieser Symptome die Anwendung 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 schmerzhaft, überwärmte Rötung und Schwellung, ev. 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 (Adresse siehe unten*) anzuzeigen.

* Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

AT-1200 WIEN

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 Oberbauschmerzen 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 sollte gerechnet werden. 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 Hämooperation eignen sich aufgrund der hohen Proteinbindung von Naproxen wahrscheinlich nicht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nicht steroidale 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 bis 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:

Maisstärke

Polyvidon K30

Magnesiumstearat

Tablettenüberzug:

Hypromellose

Lactose-Monohydrat

Macrogol 6000

Propylenglykol

Talkum

Silicon-Antischaum Emulsion

Eisenoxid gelb (E172)

Titandioxid (E171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 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

Art des Behältnisses:

Proxen 500 mg - Filmtabletten sind in Papier/PET/Aluminium/PVC Blisterpackungen verpackt.

Packungsgrößen:

Packungen mit 20, 30 und 50 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Grünenthal GmbH

Campus 21, Liebermannstraße A01/501

2345 Brunn am Gebirge

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

1-7231

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 22.Okt.1982

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 16. Okt. 2013

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2018

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.