

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Naproxen STADA® 250 mg Tabletten
 Naproxen STADA® 500 mg Tabletten
 Naproxen STADA® 750 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Naproxen STADA® 250 mg Tabletten

1 Tablette enthält 250 mg Naproxen.
 Sonstige Bestandteile:
 1 Tablette enthält 70 mg Lactose.

Naproxen STADA® 500 mg Tabletten

1 Tablette enthält 500 mg Naproxen.
 Sonstige Bestandteile:
 1 Tablette enthält 140 mg Lactose.

Naproxen STADA® 750 mg Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 750 mg Naproxen.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Pkt. 6.1

3. Darreichungsform

Tablette
 Filmtablette

250 mg Tablette: Gelbe, runde, bikonvexe Tablette mit einseitiger Bruchkerbe.
 500 mg Tablette: Gelbe, oblonge Tablette mit beidseitiger Bruchkerbe.
 750 mg Filmtablette: Gelbe, oblonge leicht gewölbte Filmtablette mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Tabletten und die Filmtablette können in gleiche Hälften geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Naproxen STADA® 250 mg/- 500 mg Tabletten

Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei

- akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall)
- chronischen Arthritiden, insbesondere rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrititis)
- Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenleiden
- Reizzuständen bei degenerativen Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen (Arthrosen und Spondylarthrosen)
- Weichteilrheumatismus
- schmerzhaften Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen oder Operationen
- krampfartigen, schmerzhaften Beschwerden während der Regelblutung (primäre Dysmenorrhoe) und nach Einlage einer Spirale (Intrauterinpeessar).

Naproxen STADA® 750 mg Filmtabletten

Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei

- akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall)
- chronischen Arthritiden, insbesondere rheumatoider Arthritis/chronischer Polyarthrititis
- Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen

- Reizzuständen bei Arthrosen und Spondylarthrosen
- entzündlichen weichteilrheumatischen Erkrankungen.

Hinweis:

Zur Initialtherapie ist Naproxen STADA® 750 mg wegen des hohen Wirkstoffgehaltes nur bei rheumatischen Erkrankungen und akutem Gichtanfall geeignet. Die Behandlung sollte nur dann mit Naproxen STADA® 750 mg erfolgen, wenn sich Tagesdosen unter 750 mg Naproxen als nicht ausreichend wirksam erwiesen haben.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene

Der empfohlene Tagesdosisbereich liegt für Erwachsene je nach Art und Schwere der Erkrankung (siehe unten) zwischen 500 und 1250 mg Naproxen pro Tag, verteilt auf 1–3 Einzelgaben. Die Einzeldosis sollte höchstens 1000 mg Naproxen betragen.

Naproxen STADA® 250 mg Tabletten

Soweit nicht anders verordnet, werden folgende Dosierungsrichtlinien empfohlen:

Rheumatische Erkrankungen

Die tägliche Dosis beträgt im Allgemeinen 2–3 Tabletten (entsprechend 500–750 mg Naproxen).

Bei Behandlungsbeginn, bei akuten Reizphasen und bei Wechsel von einem anderen hoch dosierten Antiphlogistikum auf Naproxen wird eine Dosis von täglich 3 Tabletten (entsprechend 750 mg Naproxen) empfohlen, aufgeteilt in zwei Einzelgaben (morgens 2, abends 1 Tablette oder umgekehrt) oder auch als einmalige Gabe (morgens oder abends).

In Einzelfällen kann bei Bedarf die Tagesdosis auf 4 Tabletten (entsprechend 1000 mg Naproxen) erhöht werden.

Die Erhaltungsdosis beträgt 2 Tabletten (entsprechend 500 mg Naproxen pro Tag), die aufgeteilt in zwei Einzelgaben (morgens und abends je 1 Tablette) oder auf einmal (entweder morgens oder abends) eingenommen werden kann.

Akuter Gichtanfall

Behandlungsbeginn mit einer einmaligen Einnahme von 3 Tabletten (entsprechend 750 mg Naproxen), danach alle 8 Stunden 1 Tablette (entsprechend 250 mg Naproxen) bis zum Abklingen der Beschwerden.

Schwellungen und Schmerzen nach Verletzungen bzw. Operationen

Behandlungsbeginn mit einer einmaligen Einnahme von 2 Tabletten (entsprechend 500 mg Naproxen), danach alle 6 bis 8 Stunden 1 Tablette (entsprechend 250 mg Naproxen).

Schmerzhafte Beschwerden während der Menstruation oder nach Einsetzen der Spirale

Behandlungsbeginn bei Einsetzen der Beschwerden (z. B. der Regelblutung) mit einer einmaligen Einnahme von 2 Tabletten, danach – je nach Stärke der Beschwerden – alle 6 bis 8 Stunden 1 Tablette. Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem jeweiligen Beschwerdebild.

Kinder und Jugendliche

Der empfohlene Tagesdosisbereich für Naproxen liegt für Jugendliche ab 12 Jahren je nach Art und Schwere der Erkrankung zwischen 10–15 mg Naproxen/kg Körpergewicht pro Tag, verteilt auf 2 Einzelgaben. Eine Höchstdosis von 15 mg Naproxen/kg Körpergewicht und Tag darf nicht überschritten werden.

Naproxen STADA® 250 mg darf bei Kindern unter 12 Lebensjahren wegen des zu hohen Wirkstoffgehaltes nicht angewendet werden.

Naproxen STADA® 500 mg Tabletten

Soweit nicht anders verordnet, werden folgende Dosierungsrichtlinien empfohlen:

Rheumatische Erkrankungen

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

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

In Einzelfällen kann bei Bedarf die Tagesdosis auf 2 Tabletten (entsprechend 1000 mg Naproxen) erhöht werden. Die Erhaltungsdosis beträgt 1 Tablette (entsprechend 500 mg Naproxen pro Tag), die aufgeteilt mit jeweils ½ Tablette morgens und abends oder als Einzeldosis entweder morgens oder abends eingenommen werden kann.

Akuter Gichtanfall

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

Schwellungen und Schmerzen nach Verletzungen bzw. Operationen

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

Schmerzhafte Beschwerden während der Menstruation oder nach Einsetzen der Spirale

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

Kinder und Jugendliche

Naproxen STADA® 500 mg darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wegen des zu hohen Wirkstoffgehaltes nicht angewendet werden.

Naproxen STADA® 750 mg Filmtabletten

Soweit nicht anders verordnet, werden folgende Dosierungsrichtlinien empfohlen:

Rheumatische Erkrankungen

Bei Behandlungsbeginn, bei akuten Reizphasen und bei Wechsel von einem anderen hoch dosierten Antiphlogistikum auf Naproxen wird eine Dosis von täglich 1 Filmtablette (entsprechend 750 mg Naproxen) empfohlen, aufgeteilt in zwei Einzelgaben pro Tag, jeweils ½ Filmtablette morgens und abends oder auch als einmalige Gabe (entweder morgens oder abends).

In Einzelfällen kann bei Bedarf die Tagesdosis auf 1½ Filmtabletten (entsprechend 1125 mg Naproxen), aufgeteilt in 2 Einzelgaben, erhöht werden.

Die Erhaltungsdosis beträgt üblicherweise 500 mg pro Tag. Die Behandlung sollte daher nur dann mit Naproxen STADA® 750 mg fortgeführt werden, wenn sich Tagesdosen unter 750 mg Naproxen als nicht ausreichend wirksam erwiesen haben. Ansonsten ist ein Präparat mit einem geringeren Wirkstoffgehalt zu verwenden.

Akuter Gichtanfall

Behandlungsbeginn mit einer einmaligen Einnahme von 1 Filmtablette (entsprechend 750 mg Naproxen).

Die Weiterbehandlung bis zum Abklingen der Beschwerden sollte nur dann mit Naproxen STADA® 750 mg erfolgen, wenn sich Tagesdosen unter 750 mg Naproxen als nicht ausreichend wirksam erwiesen haben. Ansonsten ist ein Präparat mit einem geringeren Wirkstoffgehalt zu verwenden.

Die Dosis von täglich 1 Filmtablette (entsprechend 750 mg Naproxen) wird aufgeteilt in zwei Einzelgaben (jeweils ½ Filmtablette morgens und abends) oder auch als einmalige Gabe (entweder morgens oder abends) eingenommen.

In Einzelfällen kann bei Bedarf die Tagesdosis auf 1½ Filmtabletten (entsprechend 1125 mg Naproxen), verteilt auf 2 Einzelgaben, erhöht werden.

Kinder und Jugendliche

Naproxen STADA® 750 mg darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wegen des zu hohen Wirkstoffgehaltes nicht angewendet werden.

Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten bzw. Filmtabletten werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit und möglichst vor den Mahlzeiten (bei akuten Schmerzen auch auf nüchternen Magen) eingenommen. Die Einnahme zu den Mahlzeiten kann zu einer verzögerten Resorption führen.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

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

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

Ältere Patienten

Es ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich. Wegen des möglichen Nebenwirkungsprofils sollten ältere Menschen beson-

ders sorgfältig überwacht werden (s. Pkt. 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisreduktion erforderlich (Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz s. Pkt. 4.3 und 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisreduktion erforderlich. (Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung s. Pkt. 4.3 und 5.2).

Jugendliche

Die Dosierung von Naproxen STADA® 250 mg bei Jugendlichen sollte entsprechend den oben angegebenen Dosierungsempfehlungen gewählt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- Bekannte Reaktionen von Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis oder Urtikaria nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nichtsteroidalen Entzündungshemmern in der Vergangenheit
- Ungeklärte Blutbildungsstörungen
- Bestehende oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene peptischen Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung)
- Gastrointestinale Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR)
- Zerebrovaskuläre oder andere aktive Blutungen
- Schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
- Schwere Herzinsuffizienz
- Schwangerschaft, im letzten Drittel (s. Pkt. 4.6)

Kinder unter 12 Jahren dürfen Naproxen STADA® 250 mg nicht einnehmen, da der Wirkstoffgehalt zu hoch ist.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren dürfen Naproxen STADA® 500 mg/- 750 mg nicht einnehmen, da der Wirkstoffgehalt zu hoch ist.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gastrointestinale Sicherheit

Die Anwendung von Naproxen in Kombination mit anderen NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2 Hemmer, sollte vermieden werden.

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (s. Pkt. 4.2 und gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken weiter unten).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutun-

gen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang (s. Pkt. 4.2).

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera und Perforationen

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen NSAR berichtet. Sie traten mit oder ohne vorherige Warnsymptome bzw. schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese zu jedem Zeitpunkt der Therapie auf.

Das Risiko gastrointestinaler Blutung, Ulzeration oder Perforation ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (s. Pkt. 4.3), und bei älteren Patienten. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen.

Für diese Patienten sowie für Patienten, die eine begleitende Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure oder anderen Arzneimitteln, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, benötigen (s. Pkt. 4.5), sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (s. unten und Pkt. 4.5).

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollten jegliche ungewöhnliche Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen) insbesondere am Anfang der Therapie melden. Vorsicht ist angeraten, wenn die Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. orale Kortikosteroide, Antikoagulantien wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS (s. Pkt. 4.5).

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

NSAR sollten bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Anamnese (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) nur mit Vorsicht angewendet werden, da sich ihr Zustand verschlechtern kann (s. Pkt. 4.8).

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer dekompensierter Herzinsuffizienz in der Anamnese sind erforderlich, da Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme in Verbindung mit NSAR-Therapie berichtet wurden.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von Coxiben und manchen NSAR (insbesondere bei einer hohen Dosis und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (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 derartiges Risiko nicht auszuschließen.

Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, bestehender ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollten mit Naproxen nur nach sorgfältiger Abwägung behandelt werden. Vergleichbare Abwägungen sollten auch vor Initiierung einer länger dauernden Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) gemacht werden.

Hautreaktionen

Unter NSAR-Therapie wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) berichtet (s. Pkt. 4.8). Das höchste Risiko für derartige Reaktionen scheint zu Beginn der Therapie zu bestehen, da diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Naproxen STADA® abgesetzt werden.

Sonstige Hinweise

Naproxen STADA® sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden bei

- induzierbaren Porphyrin
- systemischem Lupus erythematoses (SLE) sowie Mischkollagenosen (mixed connective tissue disease) (s. Pkt. 4.8).

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich

- bei Magen-Darm-Störungen oder bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) in der Vorgeschichte
- bei Bluthochdruck oder Herzinsuffizienz
- bei eingeschränkter Nierenfunktion
- bei Leberfunktionsstörungen
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen
- bei älteren Patienten
- bei Patienten, die an Heuschnupfen, Nasenpolypen oder chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen sowie Überempfindlichkeit gegen andere nichtsteroidale Antiphlogistika/Analgetika leiden, da für sie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen besteht. Diese können sich äußern als Asthmaanfälle (so genannte Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria
- bei Patienten, die auf andere Stoffe allergisch reagieren, da für sie bei der Anwendung von Naproxen STADA® ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (zum Beispiel anaphylaktischer Schock) werden sehr selten beobachtet. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach Einnahme/Verabreichung von Naproxen STADA® muss die Therapie abgebrochen werden. Der Symptomatik entsprechende, medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

Bei längerem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen.

Ganz allgemein kann die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

Bei Anwendung von NSAR können durch gleichzeitigen Konsum von Alkohol, Wirkstoff-bedingte Nebenwirkungen, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen, verstärkt werden.

Bezüglich weiblicher Fertilität siehe Pkt. 4.6.

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Naproxen STADA® und Lithiumpräparaten oder kaliumsparenden Diuretika ist eine Kontrolle der Lithium- und Kaliumkonzentration im Blut nötig (s. Pkt. 4.5).

Bei länger dauernder Gabe von Naproxen STADA® ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte, der Nierenfunktion sowie des Blutbildes erforderlich.

Naproxen STADA® 250 mg/- 500 mg Tabletten

Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten Naproxen STADA® 250 mg/- 500 mg nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Andere NSAR einschließlich Salicylate
Die gleichzeitige Gabe mehrerer NSAR kann das Risiko gastrointestinaler Ulzera und Blutungen auf Grund eines synergistischen Effekts erhöhen. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Naproxen mit anderen NSAR nicht empfohlen (s. Pkt. 4.4).

Digoxin, Phenytoin, Lithium
Die gleichzeitige Anwendung von Naproxen mit Digoxin-, Phenytoin- oder Lithiumpräparaten kann den Serumspiegel dieser Arzneimittel erhöhen. Eine Kontrolle der Serum-Lithium-Spiegel ist nötig.

Diuretika, ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Antagonisten
NSAR können die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva abschwächen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. exsikierte Patienten oder ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Einnahme eines ACE-Hemmers oder Angiotensin-II-Antagonisten mit einem Arzneimittel, das die Cyclooxygenase hemmt, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, führen, was gewöhnlich reversibel ist. Daher sollte eine Kombination nur mit Vorsicht angewendet werden, vor allem bei älteren Patienten. Die Patienten müssen

zu einer adäquaten Flüssigkeitseinnahme aufgefordert werden und eine regelmäßige Kontrolle der Nierenwerte sollte nach Beginn einer Kombinationstherapie in Erwägung gezogen werden.

Die gleichzeitige Gabe von Naproxen und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen. Daher ist eine Kontrolle der Kaliumwerte im Blut erforderlich.

Glukokortikoide

- erhöhtes Risiko gastrointestinaler Ulzera oder Blutungen (s. Pkt. 4.4)

Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure und selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

- erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (s. Pkt. 4.4)

Methotrexat

Die Gabe von Naproxen innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat im Blut und einer Zunahme seiner toxischen Wirkung führen.

Ciclosporin

NSAR wie Naproxen können die Nierentoxizität von Ciclosporin erhöhen.

Antikoagulanzen

NSAR können die Wirkung von Antikoagulanzen wie Warfarin verstärken (s. Pkt. 4.4)

Probenicid und Sulfinpyrazon

Arzneimittel, die Probenicid oder Sulfinpyrazon enthalten, können die Ausscheidung von Naproxen verzögern.

Antazida

Die Einnahme von Antazida kann zu einer verringerten Resorption von Naproxen führen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Im 1. und 2. Trimenon 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 Schwangerschaftstrimesters angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Im 3. Trimenon können alle Prostaglandin-synthesehemmer

- 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 im 3. Trimenon kontraindiziert.

Naproxen sollte wegen möglicher Rückbildungsverzögerung des Uterus und Verstärkung der postpartalen Blutung nicht im Wochenbett angewandt werden.

Stillzeit

Naproxen geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Eine Anwendung von Naproxen STADA® während der Stillzeit sollte vorsichtshalber vermieden werden.

Fertilität

Die Anwendung von Naproxen kann, wie die Anwendung anderer Arzneimittel, die bekanntermaßen die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, die weibliche Fertilität beeinträchtigen und wird daher bei Frauen, die schwanger werden möchten, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben schwanger zu werden oder bei denen Untersuchungen zur Infertilität durchgeführt werden, sollte das Absetzen von Naproxen in Betracht gezogen werden.

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

Da bei der Anwendung von Naproxen STADA® in höherer Dosierung zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, kann im Einzelfall die Reaktionsfähigkeit verändert und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), Häufigkeit nicht bekannt.

Bei den folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen muss berücksichtigt werden, dass sie überwiegend dosisabhängig und interindividuell unterschiedlich sind.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt: Peptische Ulzera, Perforationen oder Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (s. Pkt. 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Blähun-

gen, Verstopfung, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (s. Pkt. 4.4) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet. Insbesondere das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer.

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

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von manchen NSAR (insbesondere bei hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (zum Beispiel Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist (s. Pkt. 4.4).

Herzkrankungen

Sehr selten: Herzinsuffizienz.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Störungen der Blutbildung (aplastische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose). Erste Symptome können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen. Bei der Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden. Hämolytische Anämie.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Erregung, Reizbarkeit oder Müdigkeit.

Augenerkrankungen

Häufig: Sehstörungen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Hörstörungen, Tinnitus.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen, Magenschmerzen, Völlegefühl, Obstipation oder Diarrhö und geringfügige Blutverluste im Magen-Darm-Trakt, die in Ausnahmefällen eine Anämie verursachen können. Häufig: Gastrointestinale Ulzera (unter Umständen mit Blutung und Durchbruch). Gelegentlich: Hämatemesis, Meläna oder blutiger Durchfall; Beschwerden im Unterbauch (z. B. blutende Colitiden oder Verstärkung eines Morbus Crohn/einer Colitis ulcerosa), Stomatitis, Ösophagusläsionen. Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten dieser Symptome das Arzneimittel abzusetzen und sofort einen Arzt aufzusuchen.

Erkrankungen der Nieren 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.

Die Nierenfunktion sollte regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: erhöhte Lichtempfindlichkeit (einschließlich Blasenbildung), Alopezie (meist reversibel).

Sehr selten: Bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr selten: im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von nicht-steroidalen Antiphlogistika ist eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der nicht-steroidalen Antiphlogistika. Wenn während der Anwendung von Naproxen STADA® Zeichen einer Infektion neu auftreten oder sich verschlimmern, wird daher dem Patienten empfohlen, unverzüglich den Arzt aufzusuchen. Es ist zu prüfen, ob die Indikation für eine antiinfektiöse/antibiotische Therapie vorliegt.

Sehr selten: Symptomatik einer aseptischen Meningitis mit starken Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Nackensteifigkeit oder Bewusstseinsstrübung. Prädisponiert scheinen Patienten mit Autoimmunerkrankungen (SLE, mixed connective tissue disease) zu sein.

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen mit Exanthem, Pruritus, Purpura oder Ekchymosen.

Sehr selten: Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. angio-neurotisches Syndrom). Anzeichen hierfür können sein: Anschwellen von Gesicht, Zunge und Kehlkopf (Ödeme), Atemnot, Tachykardie, schwere Kreislaufstörungen bis zum lebensbedrohlichen Schock. Bei Auftreten dieser Erscheinungen ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

Respirationstrakt

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

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Leberfunktionsstörungen. Sehr selten: Leberschäden, insbesondere bei Langzeittherapie.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Intoxikation
 Als Symptome einer Überdosierung können zentralnervöse Störungen mit Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit und Bewusstlosigkeit sowie Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Des Weiteren sind das Auftreten von gastrointestinalen Blutungen sowie Funktionsstörungen von Leber und Nieren möglich. Ferner kann es zu Hypotension, Atemdepression und Zyanose kommen.

Therapie einer Intoxikation
 Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: nichtsteroidales Antiphlogistikum-Analgetikum
 ATC-Code: M01A E02

Naproxen ist ein nichtsteroidales Antiphlogistikum/Analgetikum, das sich über die Prostaglandinsynthesehemmung in den üblichen tierexperimentellen Entzündungsmodellen als wirksam erwies. Beim Menschen reduziert Naproxen entzündlich bedingte Schmerzen, Schwellungen und Fieber.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Applikation wird Naproxen zum Teil schon im Magen und anschließend vollständig aus dem Dünndarm resorbiert. Nach einer oralen Dosis von 250 mg Naproxen in einer normal freisetzenden Arzneiform werden maximale Plasmaspiegel von etwa 35–40 µg/ml im Mittel nach 2 bis 4 Stunden erreicht. Die erforderliche therapeutisch wirksame Plasmakonzentration dürfte ≥ 15 µg/ml sein. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 0,09 l/kg. Die Plasmaproteinbindung liegt etwa bei 99%. Naproxen passiert die Plazentaschranke und wird auch in die Muttermilch sezerniert.

Nach hepatischer Metabolisierung erfolgt die Elimination hauptsächlich renal. Das Ausmaß der biliären Ausscheidung ist nicht bekannt. Nach i.v. Gabe von 100 mg Naproxen werden etwa 10% der verabreichten Dosis unverändert und etwa 60% in konjugierter Form als Glukuronid renal ausgeschieden. Etwa 28% werden demethyliert zu inaktivem 6-Oxy-desmethylnaproxen, davon erscheinen 5% unverändert und 22% in konjugierter Form im Urin, nur 0,1 bis 3% finden sich in den Faeces.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt beim Gesunden und Nierenkranken 10–18 Stunden, unterliegt allerdings bei fortschreitender Nierenfunktionsstörung individuell erheblichen Schwankungen. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion neigen zu niedrigerer Plasmakonzentration als Nierengesunde. Bei ausgeprägter Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance 1–10 ml/min) ist die AUC (Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve) um etwa 50% vermindert. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Clearance des nicht an Eiweiß gebundenen Naproxen-Anteils um etwa 60% vermindert, die Eliminationshalbwertszeit verlängert, die Plasmakonzentration im Vergleich zu Lebergesun-

den erhöht. Die absolute Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe ist größer als 90%.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Eine Zweijahresstudie an der Ratte ergab keinen Hinweis auf ein tumorerzeugendes Potential von Naproxen.

Naproxen wies an Ratte und Kaninchen embryotoxische Wirkungen auf. Untersuchungen an drei Tierspezies (Ratte, Maus, Kaninchen) haben jedoch keine Hinweise auf ein teratogenes Potential ergeben. An der Ratte wurde bis zu einer Dosis von 30 mg/kg pro Tag keine nachteilige Wirkung auf die männliche und weibliche Fertilität festgestellt. Hohe Naproxen-Dosen führten jedoch zu einer Hemmung der Ovulation beim Kaninchen. In einer peri/postnatalen Studie an der Ratte führte Naproxen-Gabe zu Störungen des Geburtsvorgangs (Wehenhemmung, Blutungen), hatte jedoch keine nachteilige Wirkung auf die postnatale Entwicklung der Nachkommen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Naproxen STADA® 250 mg/- 500 mg
 Crospovidon, Hypollose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Maisstärke, Eisen(III)-oxid (E 172).

Naproxen STADA® 750 mg
 Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Dimeticon-hochdisperses Siliciumdioxid-Methylcellulose-Sorbinsäure-Wasser (28,4 : 1,6 : 2,5 : 0,1 : 67,4), Macrogol 6000, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Maisstärke, Hypromellose, Poly(ethylacrylat-co-methylmethacrylat) 2 : 1, Povidon K25, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Eisenoxidhydrat (E 172), Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Naproxen STADA® 250 mg/- 500 mg:
 5 Jahre.

Naproxen STADA® 750 mg:
 3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Naproxen STADA® 250 mg/- 500 mg Tabletten
 In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Naproxen STADA® 750 mg Filmtabletten
 Für dieses Arzneimittel sind keinen besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium-/PVC-Blister.

Naproxen STADA® 250 mg/- 500 mg Tabletten

Originalpackung mit 20, 50 und 100 Tabletten.

Naproxen STADA® 750 mg Filmtabletten

Originalpackung mit 20 und 50 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

STADapharm GmbH
 Stadastraße 2–18
 61118 Bad Vilbel
 Telefon: 06101 603-0
 Telefax: 06101 603-259
 Internet: www.stada.de

Nur für Naproxen STADA® 750 mg Filmtabletten

Mitvertrieb
 ALIUD PHARMA® GmbH
 Gottlieb-Daimler-Straße 19
 D-89150 Laichingen
 info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

30570.00.00
 30570.01.00
 40323.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

14. 09. 1993/27. 04. 2007
 14. 09. 1993/27. 04. 2007
 05. 12. 1997/31. 01. 2003

10. Stand der Information

April 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin