

| | | |
|----------|-------------------------------|--------------------------|
| Naproxen | /Tabletten | 250/500/ 750/1000 mg/ |
| | Filmtabletten | 250/500/1000 mg/ |
| | magensaftresistente Tabletten | |
| | Kapseln | 250/500 mg/ |
| | Retardtabletten | 250 mg/ 500 mg/ |
| | Suspension zum Einnehmen | 50 mg/ml |
| | Zäpfchen | 250/500 mg/ |

| | | |
|---------|--------------------|---------|
| (Stoff) | (Darreichungsform) | (Menge) |
|---------|--------------------|---------|

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC)

Fachinformation

1. Bezeichnung des Arzneimittels

/.../ Stärke Darreichungsform

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

/Für Tabletten:

Jede Tablette enthält 250/500/750/1000 mg Naproxen./

/Für Filmtabletten:

Jede Filmtablette enthält 250/500/1000 mg Naproxen./

/Für magensaftresistente Tabletten:

Jede Tablette enthält 250/500 mg Naproxen./

/Für Kapseln:

Jede Kapsel enthält 250 mg Naproxen./

/Für Retardtabletten:

Jede Retardtablette enthält 500 mg Naproxen./

/Für Suspension:

1 ml enthält ... mg Naproxen./

/Für Zäpfchen:

Jedes Zäpfchen enthält 250/500 mg Naproxen./

<Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung>

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette/Filmdrucker/Retardtablette/magensaftresistente
Tablette/Kapsel/Suspension zum Einnehmen/Zäpfchen

[Beschreibung und Angabe zur Größe der Darreichungsform]

<Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.>

<Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.>

<Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.>

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

/Für orale und rektale Darreichungsformen:

Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei

- Akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall);
- chronischen Arthritiden, insbesondere rheumatoider Arthritis/chronischer Polyarthrit;
- Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulen-erkrankungen;
- Reizzuständen bei Arthrosen und Spondylarthrosen;
- entzündlichen weichteilrheumatischen Erkrankungen;
- schmerzhaften Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen;!

/Für monolithische magensaftresistente Arzneiformen:

Da der Wirkstoff Naproxen möglicherweise verzögert aus /.../ freigesetzt wird, kann es zu einem späteren Wirkungseintritt kommen. Deshalb sollte /.../ nicht zur Einleitung der Behandlung von Erkrankungen verwendet werden, bei denen ein rascher Wirkungseintritt benötigt wird./

/Für retardierte Formulierungen:

Wegen der verzögerten Freisetzung des Wirkstoffes Naproxen ist /.../ nicht zur Einleitung der Behandlung von Erkrankungen geeignet, bei denen ein rascher Wirkungseintritt benötigt wird./

[Die Anwendungsgebiete/Darreichungsformen sind entsprechend der beanspruchten/zugelassenen Form vom pharmazeutischen Unternehmer einzusetzen.]

//Für Wirkstoffstärke 750 mg://

Hinweis: Zur Initialtherapie ist /.../ wegen des hohen Wirkstoffgehaltes nur bei rheumatischen Erkrankungen und akutem Gichtanfall geeignet.

Die Behandlung sollte nur dann mit /.../ erfolgen, wenn sich Tagesdosen unter 750 mg Naproxen als nicht ausreichend wirksam erwiesen haben./

//Für Wirkstoffstärke 1000 mg://

Hinweis: Zur Initialtherapie ist /.../ wegen des hohen Wirkstoffgehaltes nicht geeignet. Die Behandlung sollte nur dann mit /.../ erfolgen, wenn sich Tagesdosen unter 1000 mg Naproxen als nicht ausreichend wirksam erwiesen haben./

// Für entsprechend geeignete Wirkstoffstärken/Darreichungsformen://

Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei

- pauci (oligo)- oder polyartikulären Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA)

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

[Die jeweilige Dosierungsanleitung ist vom pharmazeutischen Unternehmer entsprechend dem beanspruchten/zugelassenen Anwendungsgebiet und der Stärke des Präparates sowie der Teilbarkeit der Darreichungsform zu übernehmen. Ggf. ist die Dosis entsprechend den Angaben pro kg Körpergewicht in ganzen Zahlen anzupassen.]

Dosierung für 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.

/Dosierung für Kinder und Jugendliche ab 5 Jahren (für entsprechend geeignete Stärken und Darreichungs-formen):

Der empfohlene Tagesdosisbereich liegt für Kinder und Jugendliche ab 5 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./

/Orale Darreichungsformen und Zäpfchen 250 mg://

Soweit nicht anders verordnet, werden folgende Dosierungsrichtlinien empfohlen:

Rheumatische Erkrankungen:

Die tägliche Dosis beträgt im Allgemeinen 2 - 3 (entsprechende Darreichungsform) /.../ (entsprechend 500 - 750 mg Naproxen).

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

In Einzelfällen kann bei Bedarf die Tagesdosis auf 4 (entsprechende Darreichungsform) /.../ (entsprechend 1000 mg Naproxen) erhöht werden. Die Erhaltungsdosis beträgt 2 (entsprechende Darreichungsform) /.../ (entsprechend 500 mg Naproxen pro Tag), die aufgeteilt in zwei Einzelgaben (morgens und abends je 1 [entsprechende Darreichungsform] /.../) oder auf einmal (entweder morgens oder abends) verabreicht werden können.

Akuter Gichtanfall:

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

Schwellungen und Schmerzen nach Verletzungen:

Behandlungsbeginn mit einer einmaligen Einnahme/Gabe von 2 (entsprechende Darreichungsform) /.../ (entsprechend 500 mg Naproxen), danach alle 6 bis 8 Stunden 1 (entsprechende Darreichungsform) /.../ (entsprechend 250 mg Naproxen).

/.../ ist zur Behandlung von Kindern unter 12 Lebensjahren wegen des zu hohen Wirkstoffgehaltes nicht geeignet.

/Orale Darreichungsformen und Zäpfchen 500 mg:/

Soweit nicht anders verordnet, werden folgende Dosierungsrichtlinien empfohlen:

Rheumatische Erkrankungen:

Die tägliche Dosis beträgt im Allgemeinen 1 - 1 1/2 (entsprechende Darreichungsform) /.../ (entsprechend 500 - 750 mg Naproxen).

Bei Behandlungsbeginn, bei akuten Reizphasen und bei Wechsel von einem anderen hochdosierten Antiphlogistikum auf /.../ wird eine Dosis von täglich 1 1/2 (entsprechende Darreichungsform) /.../ (entsprechend 750 mg Naproxen) empfohlen, aufgeteilt in zwei Einzelgaben pro Tag (morgens 1, abends 1/2 [entsprechende Darreichungsform] /.../ oder umgekehrt) oder auch als einmalige Gabe (entweder morgens oder abends).

In Einzelfällen kann bei Bedarf die Tagesdosis auf 2 (entsprechende Darreichungsform) /.../ (entsprechend 1000 mg Naproxen) erhöht werden. Die Erhaltungsdosis beträgt 1 (entsprechende Darreichungsform) /.../ (entsprechend 500 mg Naproxen pro Tag), die aufgeteilt in zwei Einzelgaben (morgens und abends je 1/2 [entsprechende Darreichungsform] /.../) oder auf einmal (entweder morgens oder abends) verabreicht werden können.

Akuter Gichtanfall:

Behandlungsbeginn mit einer einmaligen Einnahme/Gabe von 1 1/2 (entsprechende Darreichungsform) /.../ (entsprechend 750 mg Naproxen), danach alle 8 Stunden 1/2 (entsprechende Darreichungsform) /.../ (ent-

sprechend 250 mg Naproxen) bis zum Abklingen der Beschwerden.

Schwellungen und Schmerzen nach Verletzungen:

Behandlungsbeginn mit einer einmaligen Einnahme/Gabe von 1 (entsprechende Darreichungsform) /.../ (entsprechend 500 mg Naproxen), danach alle 6 bis 8 Stunden 1/2 (entsprechende Darreichungsform) /.../ (entsprechend 250 mg Naproxen).

/.../ ist zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen wegen des zu hohen Wirkstoffgehaltes nicht geeignet.

/ Tabletten 750 mg:/

Soweit nicht anders verordnet, werden folgende Dosierungsrichtlinien empfohlen:

Rheumatische Erkrankungen:

Bei Behandlungsbeginn, bei akuten Reizphasen und bei Wechsel von einem anderen hochdosierten Antiphlogistikum auf /.../ wird eine Dosis von täglich 1 Tablette /.../ (entsprechend 750 mg Naproxen) empfohlen, aufgeteilt in zwei Einzelgaben pro Tag (morgens 1/2, abends 1/2 Tablette /.../) oder auch als einmalige Gabe (entweder morgens oder abends).

In Einzelfällen kann bei Bedarf die Tagesdosis auf 1 1/2 Tabletten /.../ (entsprechend 1125 mg Naproxen), aufgeteilt in 2 Einzelgaben, erhöht werden. Die Erhaltungsdosis für Naproxen beträgt üblicherweise 500 mg pro Tag. Die Behandlung sollte daher nur dann mit /.../ 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 Tablette /.../ (entsprechend 750 mg Naproxen).

Die Weiterbehandlung bis zum Abklingen der Beschwerden sollte nur dann mit /.../ 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 Tablette /.../ (entsprechend 750 mg Naproxen) wird aufgeteilt in zwei Einzelgaben (morgens 1/2, abends 1/2 Tablette /.../) oder auch als einmalige Gabe (entweder morgens oder abends) eingenommen.

In Einzelfällen kann bei Bedarf die Tagesdosis auf 1 1/2 Tabletten /.../ (entsprechend 1125 mg Naproxen), verteilt auf 2 Einzelgaben, erhöht werden.

/Schwellungen und Schmerzen nach Verletzungen:/

Die Behandlung sollte nur dann mit /.../ 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 Tablette /.../ (entsprechend 750 mg Naproxen) wird aufgeteilt in zwei Einzelgaben (morgens 1/2, abends 1/2 Tablette /.../) oder auch als einmalige Gabe (entweder morgens oder abends) eingenommen.

In Einzelfällen kann bei Bedarf die Tagesdosis auf 1 1/2 Tabletten /.../ (entsprechend 1125 mg Naproxen), verteilt auf 2 Einzelgaben, erhöht werden.

/.../ ist zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen wegen des zu hohen Wirkstoffgehaltes nicht geeignet.

/Orale Darreichungsformen 1000 mg:/

/.../ ist wegen des hohen Wirkstoffgehaltes zur Initialtherapie nicht geeignet. Die Behandlung sollte nur dann mit /.../ erfolgen, wenn sich Tagesdosen unter 1000 mg Naproxen als nicht ausreichend wirksam erwiesen haben. Ansonsten ist ein Präparat mit einem geringeren Wirkstoffgehalt zu verwenden. Bei einer notwendigen Tagesdosis von 1000 mg Naproxen, erhalten Erwachsene 1 Tablette /.../ (entsprechend 1000 mg Naproxen) pro Tag, aufgeteilt in zwei Einzelgaben (morgens 1/2, abends 1/2 Tablette /.../) oder auch als einmalige Gabe (entweder morgens oder abends).

/ Suspension zum Einnehmen 50 mg/ml:/

Soweit nicht anders verordnet, werden folgende Dosierungsrichtlinien empfohlen:

Dosierung für Erwachsene:

Rheumatische Erkrankungen:

Die tägliche Dosis beträgt im Allgemeinen 2 - 3 Messlöffel (10 - 15 ml) /.../ (entsprechend 500 - 750 mg Naproxen).

Bei Behandlungsbeginn, bei akuten Reizphasen und bei Wechsel von einem anderen hochdosierten Antiphlogistikum auf /.../ wird eine Dosis von täglich 3 Messlöffeln (15 ml) /.../ (entsprechend 750 mg Naproxen) empfohlen, aufgeteilt in zwei Einzelgaben pro Tag (morgens 2, abends 1 Messlöffel /.../ oder umgekehrt) oder auch als einmalige Gabe (entweder morgens oder abends). In Einzelfällen kann bei Bedarf die Tagesdosis auf 4 Messlöffel (20 ml) /.../ (entsprechend 1000 mg Naproxen) erhöht werden.

Die Erhaltungsdosis beträgt 2 Messlöffel (10 ml) /.../ (entsprechend 500 mg Naproxen pro Tag), die aufgeteilt in zwei Einzelgaben (morgens und abends je 1 Messlöffel /.../) oder auf einmal (entweder morgens oder abends) verabreicht werden können.

Akuter Gichtanfall:

Behandlungsbeginn mit einer einmaligen Einnahme von 3 Messlöffeln (15 ml) /.../ (entsprechend 750 mg Naproxen), danach alle 8 Stunden 1 Messlöffel (5 ml) /.../ (entsprechend 250 mg Naproxen) bis zum Abklingen der Beschwerden.

Schwellungen und Schmerzen nach Verletzungen:

Behandlungsbeginn mit einer einmaligen Einnahme von 2 Messlöffeln (10 ml) /.../(entsprechend 500 mg Naproxen), danach alle 6 bis 8 Stunden 1 Messlöffel (5 ml) /.../(entsprechend 250 mg Naproxen).

/ Retardierte Formulierungen:/

[Die Dosierung für retardierte Darreichungsformen ist im Rahmen der o.g. Dosierungsanleitung entsprechend der Bioverfügbarkeit des Präparates vom pharmazeutischen Unternehmer einzusetzen.]

/Für alle Darreichungsformen:

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Bei rheumatischen Erkrankungen kann die Einnahme/ Anwendung von /.../ über einen längeren Zeitraum erforderlich sein.

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten:

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

Eingeschränkte Nierenfunktion:

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

Eingeschränkte Leberfunktion:

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

Kinder und Jugendliche:

Die Dosierung von Naproxen bei Kindern und Jugendlichen sollte entsprechend den oben angegebenen Dosierungsempfehlungen gewählt werden.

//Für alle Darreichungsformen und Stärken:

/Die Anwendung von /.../ bei Kindern unter 5 Jahren wird nicht empfohlen, da zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen von Kindern dieser Altersklasse mit Naproxen keine ausreichenden Erfahrungen zur Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen./

Art der Anwendung

/Für orale Darreichungsformen:

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

/Für Suspension zum Einnehmen:

[Hierzu sind vom pharmazeutischen Unternehmer eigene Angaben zu machen.]

Zur genauen Dosierung liegt der Packung ein Messlöffel bei (5 ml /.../ entsprechen 1 Messlöffel, entsprechend ... mg Naproxen).

/Für Zäpfchen:

/.../ sollte möglichst nach dem Stuhlgang tief in den After eingeführt werden./

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- bekannte Reaktionen von Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis, Urtikaria oder Angioödem nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern in der Vergangenheit
- ungeklärten Blutbildungsstörungen;
- bestehende oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene peptische Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung);
- gastrointestinale Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR);
- zerebrovaskuläre oder andere aktive Blutungen;
- schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen;
- schwere Herzinsuffizienz;
- Schwangerschaft, im letzten Drittel (siehe Abschnitt 4.6).

//Für alle Darreichungsformen und Stärken ist entsprechend der Dosierungsvorschrift (siehe unter "Dosierung") hier folgender Eintrag vom pharmazeutischen Unternehmer vorzunehmen:

/Kinder unter ... Jahren dürfen /.../ nicht einnehmen/anwenden, da der Wirkstoffgehalt zu hoch ist./

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Gastrointestinale Sicherheit

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

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 4.2).

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera und Perforationen:

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

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

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

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

Wenn es bei Patienten unter /.../ zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung abzusetzen.

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

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

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

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von Coxiben und manchen NSAR (insbesondere bei einer hohen Dosis und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (zum Beispiel Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Obwohl Daten darauf hinweisen, dass die Anwendung von Naproxen (1000 mg täglich) möglicherweise mit einem niedrigerem Risiko verbunden ist, ist ein gewisses derartiges Risiko nicht auszuschließen.

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

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 (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 Überempfindlichkeitsreaktion sollte /.../ abgesetzt werden.

Sonstige Hinweise

/.../ sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden:

- bei induzierbaren Porphyrinen
- bei systemischem Lupus erythematodes (SLE) sowie Mischkollagenose (mixed connective tissue disease) (siehe Abschnitt 4.8).

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich:

- bei Magen-Darm-Störungen oder bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) in der Vorgeschichte;
- bei Bluthochdruck oder Herzinsuffizienz;
- bei eingeschränkter Nierenfunktion;
- bei Leberfunktionsstörungen;
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen;
- bei Patienten, die an Heuschnupfen, Nasenpolypen oder chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen leiden, da für sie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen besteht. Diese können sich äußern als Asthmaanfälle (sog. Analgetika-Asthma), Angioödem oder Urtikaria;
- bei Patienten, die auf andere Stoffe allergisch reagieren, da für sie bei der Anwendung von /.../ 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 /.../ muss die Therapie abgebrochen werden. Der Symptomatik entsprechende, medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

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

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

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

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

Bei länger dauernder Anwendung von /.../ ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte, der Nierenfunktion sowie des Blutbildes erforderlich.

NSAR können Symptome einer Infektion oder von Fieber maskieren.

Wechselwirkung mit Labortests: Naproxen kann bestimmte Tests der 5-Hydroxyindolessigsäure im Urin stören.

4.5 **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Andere NSAR einschließlich Salicylate:

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer NSAR kann das Risiko gastrointestinaler Ulcera und Blutungen auf Grund eines synergistischen Effekts erhöhen. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Naproxen mit anderen NSAR nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Acetylsalicylsäure:

Klinische pharmakodynamische Daten deuten darauf hin, dass eine gleichzeitige Anwendung von Naproxen, die über einen Tag hinausgeht, den Effekt von niedrig-dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation verhindern kann. Diese Inhibition kann bis zu mehrere Tage nach Beendigung der Einnahme von Naproxen anhalten. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt.

Digoxin, Phenytoin, Lithium:

Die gleichzeitige Anwendung von /.../ 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 (nichtsteroidale Antirheumatika) können die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva abschwächen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Einnahme eines ACE-Hemmers oder Angiotensin-II-Antagonisten mit einem Arzneimittel, das die Cyclooxygenase hemmt, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, führen, was gewöhnlich reversibel ist. Daher sollte eine Kombination nur mit Vorsicht angewendet werden, vor allem bei älteren Patienten. Die Patienten müssen zu einer adäquaten Flüssigkeitseinnahme aufgefordert werden und eine regelmäßige Kontrolle der Nierenwerte sollte nach Beginn einer Kombinationstherapie in Erwägung gezogen werden. Die gleichzeitige Anwendung von /.../ und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen.

Glucocorticoide:

erhöhtes Risiko gastrointestinaler Ulzera oder Blutungen (siehe Abschnitt 4.4)

Thrombozytenaggregationshemmer und selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI):

erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 4.4.)

Methotrexat:

Die Anwendung von /.../ innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Anwendung von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat und einer Zunahme seiner toxischen Wirkung führen.

Ciclosporin:

NSAR können die Nierentoxizität von Ciclosporin erhöhen.

Antikoagulanzen:

NSAR können die Wirkung von Antikoagulanzen wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4.)

Tacrolimus:

NSAR können die Nierentoxizität von Tacrolimus erhöhen.

Probenecid:

Arzneimittel, die Probenecid enthalten, können die Ausscheidung von Naproxen verzögern.

Antazida

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

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

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.

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters 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.

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthesehemmer:

- den Fetus folgenden Risiken aussetzen:

- kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie);

- Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramnion fortschreiten kann;
- die Mutter und das Kind, am Ende der Schwangerschaft, folgenden Risiken aussetzen:
- mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
 - Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Daher ist Naproxen während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert.

Stillzeit

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Peptische Ulcera, Perforationen oder Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4) Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulcerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (siehe

Abschnitt 4.4) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.

Insbesondere das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer.

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

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung einiger NSAR (insbesondere bei einer hohen Dosis und im Rahmen der Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (zum Beispiel Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist (siehe Abschnitt 4.4).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr selten ist im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von nichtsteroidalen Antiphlogistika 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 /.../ 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 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 Immunsystems

Häufig:

- Überempfindlichkeitsreaktionen mit Exanthem, Pruritus, Purpura oder Ekchymosen

Sehr selten:

- Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Angioödem). Anzeichen hierfür können sein: Anschwellen von Gesicht, Zunge und Kehlkopf

(Ödeme), Atemnot, Tachykardie, schwere Kreislaufstörungen bis zum lebensbedrohlichen Schock.

Bei Auftreten dieser Erscheinungen, die schon bei Erstanwendungen auftreten können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig:

- Schlaflosigkeit, Erregung, Reizbarkeit, Müdigkeit.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig:

- Zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen und Schwindel.

Augenerkrankungen

Häufig:

- Sehstörungen. In diesem Fall wird der Patient angewiesen, die Anwendung von /.../ abzubrechen und umgehend den Arzt zu informieren.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig:

- Hörstörungen, Tinnitus

Herzkrankungen

Sehr selten:

- Herzinsuffizienz

Gefäßkrankungen

Sehr selten:

- Hypertonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich:

- Asthmaanfälle (eventuell mit Blutdruckabfall), Bronchospasmen, eosinophile Pneumonie.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig:

- Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen, Magenschmerzen, Blähungen, Völlegefühl, Obstipation oder Diarrhoe 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, Melaena 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.

/Für die Darreichungsform Zäpfchen zusätzlich:

Häufig:

- Bei Anwendung von Zäpfchen können lokale Reizerscheinungen am After, blutige Schleimabsonderungen oder schmerzhafte Defäkation auftreten./

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich:

- Leberfunktionsstörungen.

Sehr selten:

- Leberschäden, insbesondere bei Langzeittherapie, Hepatitis (einschließlich Todesfälle).

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.).

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.

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 Überdosierung

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 Cyanose kommen.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

Es sollte eine symptomatische Therapie erfolgen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Propionsäure-Derivate

ATC-Code: M01A E02

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Applikation wird Naproxen zum Teil schon im Magen und anschließend vollständig aus dem Dünndarm resorbiert. Nach einer oralen Dosis von 250 mg Naproxen in einer normal freisetzenden Arzneiform werden maximale Plasmaspiegel von etwa 35 - 40 µg/ml im Mittel nach 2 bis 4 Stunden erreicht. Die erforderliche therapeutisch wirksame Plasmakonzentration dürfte \geq 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 Glucuronid 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 - 3 % finden sich in den Fäzes.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt beim Gesunden und Nierenkranken 10 - 18 Stunden, unterliegt allerdings bei fortschreitender Nierenfunktionsstörung individuell erheblichen Schwankungen. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion neigen zu niedrigerer Plasmakonzentration als Nierengesunde. Bei ausgeprägter Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance 1 bis 10 ml/min) ist die AUC (Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve) um etwa 50 % vermindert.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Clearance des nicht an Eiweiß gebundenen Naproxen-Anteils um etwa 60 % vermindert, die

Eliminationshalbwertszeit verlängert, die Plasmakonzentration im Vergleich zu Lebergesunden erhöht.

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

Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an ... Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

| | <u>Testpräparat</u> <u>/Name, Dosis/</u> | <u>Referenzpräparat</u> <u>/Darreichungsform, Dosis/</u> |
|---|---|---|
| maximale Plasmakonzentration (C_{max}): | ... | ... |
| Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}): | ... | ... |
| Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC): | ... | ... |

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

/ R a u m f ü r D i a g r a m m /

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die subchronische und chronische Toxizität von Naproxen zeigte sich in Tierversuchen vor allem in Form von Läsionen und Ulcera 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 erbrachte keinen Hinweis auf ein kanzerogenes 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

6.2 Inkompatibilitäten

<Nicht zutreffend.>

6.3 Dauer der Haltbarkeit

<...> <6 Monate> <...> <1 Jahr> <18 Monate> <2 Jahre> <30 Monate> <3 Jahre> <...>

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

<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

{Name und Anschrift}
<{Tel.}>
<{Fax}>
<{E-Mail}>

8. Zulassungsnummer(n)

9. Datum der Zulassung / Verlängerung der Zulassung

<Datum der Erteilung der Zulassung: {TT. Monat JJJJ}>
<Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: {TT. Monat JJJJ}>

10. Stand der Information

<{MM.JJJJ}>
<{TT.MM.JJJJ}>
<{TT.Monat JJJJ}>

- 11. Verkaufsabgrenzung**
Verschreibungspflichtig