

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Naproxen-Hormosan 250 mg magensaftresistente Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 250 mg Naproxen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Tablette

Weißer oder fast weißer, runder, bikonvexer Filmtablette mit einem Durchmesser von etwa 10 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei

- chronischen Arthritiden, insbesondere rheumatoider Arthritis/chronischer Polyarthritis;
- Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen;
- Reizzuständen bei Arthrosen und Spondylarthrosen;
- schmerzhaften Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung****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.

Soweit nicht anders verordnet, werden folgende Dosierungsrichtlinien empfohlen:

Rheumatische Erkrankungen:

Die tägliche Dosis beträgt im Allgemeinen 2–3 Tabletten Naproxen-Hormosan 250 mg (entsprechend 500–750 mg Naproxen).

Bei Behandlungsbeginn, bei akuten Reizphasen und bei Wechsel von einem anderen hoch dosierten Antiphlogistikum auf Naproxen-Hormosan 250 mg wird eine Dosis von täglich 3 Tabletten Naproxen-Hormosan 250 mg (entsprechend 750 mg Naproxen) empfohlen, aufgeteilt in zwei Einzelgaben (morgens 2 und abends 1 Tablette Naproxen-Hormosan 250 mg oder umgekehrt) oder auch als einmalige Gabe (morgens oder abends).

In Einzelfällen kann bei Bedarf die Tagesdosis auch auf 4 Tabletten Naproxen-Hormosan 250 mg (entsprechend 1000 mg Naproxen) erhöht werden.

Die Erhaltungsdosis beträgt 2 Tabletten Naproxen-Hormosan 250 mg (entsprechend 500 mg Naproxen pro Tag), die aufgeteilt in zwei Einzelgaben (morgens und abends je 1 Tablette Naproxen-Hormosan 250 mg) oder auf einmal (entweder morgens oder abends) verabreicht werden können.

Schwellungen und Schmerzen nach Verletzungen:

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

Besondere PatientengruppenÄltere 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

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.

Die Anwendung von Naproxen 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.

Naproxen-Hormosan 250 mg ist zur Behandlung von Kindern unter 12 Jahren wegen des zu hohen Wirkstoffgehaltes nicht geeignet.

Art der Anwendung

Naproxen-Hormosan 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.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Bei rheumatischen Erkrankungen kann die Einnahme von Naproxen-Hormosan 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).

4.3 Gegenanzeigen

Naproxen-Hormosan darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- bekannten Reaktionen von Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis oder Urtikaria nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht steroidalen Entzündungshemmern in der Vergangenheit;
- ungeklärten Blutbildungsstörungen;
- bestehenden oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretenen peptischen Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung);
- gastrointestinalen Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR);
- zerebrovaskulären oder anderen aktiven Blutungen;
- schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen;
- schwerer Herzinsuffizienz;
- Schwangerschaft, im letzten Drittel (siehe Abschnitt 4.6).

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die AnwendungGastrointestinale Sicherheit

Die Anwendung von Naproxen-Hormosan in Kombination mit 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 (siehe Abschnitt 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 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 Blutungen, 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 Kombinations-therapie 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 Behandlung 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 Naproxen-Hormosan 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 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 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 Naproxen-Hormosan abgesetzt werden.

Sonstige Hinweise

Naproxen-Hormosan sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden:

- bei induzierbaren Porphyrinen
- bei systemischem Lupus erythematoses (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), Quincke-Ödem oder Urtikaria.
- bei Patienten, die auf andere Stoffe allergisch reagieren, da für sie bei der Anwendung von Naproxen-Hormosan 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-Hormosan 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 Genuss von Alkohol, Wirkstoff- bedingte Nebenwirkungen, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen, verstärkt werden.

Bezüglich weiblicher Fertilität siehe Abschnitt 4.6.

Naproxen, der Wirkstoff von Naproxen-Hormosan, kann vorübergehend die Blutplättchenfunktion (Thrombozytenaggregation) hemmen. Patienten mit Gerinnungsstörungen sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Naproxen-Hormosan und Lithiumpräparaten (Mittel zur Behandlung geistig-seelischer Erkrankungen) oder bestimmten Mitteln zur Entwässerung (kaliumsparenden Diuretika) ist eine Kontrolle der Lithium- und Kaliumkonzentration im Blut nötig (siehe Abschnitt 4.5).

NSAR können die Symptome von Infektionen und Fieber maskieren.

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

Laborparameter

Es gibt Hinweise auf eine Beeinflussung der Urinalyse von 17-Ketosteroiden und 5-Hydroxyindoleessigsäure durch Naproxen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Andere NSAR einschließlich Salicylate:

Die gleichzeitige Gabe 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).

Digoxin, Phenytoin, Lithium:

Die gleichzeitige Anwendung von Naproxen-Hormosan 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. exsikierte Patienten oder ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Einnahme eines ACE-Hemmers oder Angiotensin-II-Antagonisten mit einem Arzneimittel, dass 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-Hormosan und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen.

Glucocorticoide:

Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Ulzera oder Blutungen (siehe Abschnitt 4.4)

Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure und selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI):
Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 4.4.)

Methotrexat:

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

Ciclosporin:

Nichtsteroidale Antiphlogistika (wie Naproxen) können die Nierentoxizität von Ciclosporin erhöhen.

Antikoagulanzen:

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

Probenecid und Sulfapyrazon:

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

Antazida

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und 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 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 Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert.

Naproxen-Hormosan 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-Hormosan während der Stillzeit sollte vorsichtshalber vermieden werden.

Fertilität

Die Anwendung von Naproxen-Hormosan kann, wie die Anwendung anderer Arzneimittel, die bekanntermaßen die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, die 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-Hormosan in Betracht gezogen werden.

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

Da bei der Anwendung von Naproxen-Hormosan 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, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)

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 Stoma-

titis, 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 nichtsteroidalen Antiphlogistika.

Wenn während der Anwendung von Naproxen-Hormosan 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. 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.

Erkrankungen des Nervensystems

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

Augenerkrankungen

Häufig: Sehstörungen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Hörstörungen, Tinnitus.

Herzerkrankungen

Sehr selten: Herzinsuffizienz.

Gefäßerkrankungen

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, 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.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Leberfunktionsstörungen.

Sehr selten: Leberschäden, insbesondere bei Langzeittherapie.

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

a) 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 Zyanose kommen.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung
Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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 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 Nierenfunktions-einschränkung (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%.

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

Tablettenkern

Povidon K 90

Croscarmellose-Natrium

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Tablettenfilm

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1:1)-Dispersion 30% (Ph. Eur.)

Triethylcitrat
Talkum
Simeticon-Emulsion 30 %

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerbedingungen erforderlich.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus PVC/Aluminiumfolie in einer Schachtel. Jede Blisterpackung enthält 10 Tabletten.
Packungsgrößen: 20, 50 und 100 magensaftresistente Tabletten.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung**

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hormosan Pharma GmbH
Wilhelmshöher Straße 106
60389 Frankfurt am Main
Tel. 0 69/47 87 30
Fax 0 69/47 87 316
E-Mail: info@hormosan.de
www.hormosan.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

91390.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
26.01.2016

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt