



1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Naproxen 250 mg HEXAL®, Tabletten
 Naproxen 500 mg HEXAL®, Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Naproxen 250 mg HEXAL

1 Tablette enthält 250 mg Naproxen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält 70 mg Lactose (als Monohydrat).

Naproxen 500 mg HEXAL

1 Tablette enthält 500 mg Naproxen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält 140 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen 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 Wirbelsäulenerkrankungen
- Reizzuständen bei Arthrose und Spondylarthrose
- entzündlichen weichteilrheumatischen Erkrankungen
- schmerzhaften Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Dosierung für Erwachsene

Der empfohlene Dosisbereich liegt für Erwachsene, je nach Art und Schwere der Erkrankung (siehe unten), zwischen 500 und 1.250 mg Naproxen pro Tag, verteilt auf 1-3 Einzelgaben. Die Einzeldosis sollte höchstens 1.000 mg Naproxen betragen.

Naproxen 250 mg HEXAL

Dosierung für Jugendliche ab 12 Jahre

Der empfohlene Dosisbereich liegt für Jugendliche ab 12 Jahre, 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.

Soweit nicht anders verordnet, werden folgende Dosierungsrichtlinien empfohlen:

Rheumatische Erkrankungen

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

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

In Einzelfällen kann bei Bedarf die Tagesdosis auf 4 Tabletten Naproxen 250 mg HEXAL (entsprechend 1.000 mg Naproxen) erhöht werden.

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

Akuter Gichtanfall

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

Schwellungen und Schmerzen nach Verletzungen

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

Naproxen 250 mg HEXAL ist zur Behandlung von Kindern unter 12 Lebensjahren wegen des zu hohen Wirkstoffgehalts nicht geeignet.

Naproxen 500 mg HEXAL

Soweit nicht anders verordnet, werden folgende Dosierungsrichtlinien empfohlen:

Rheumatische Erkrankungen

Die tägliche Dosis beträgt im Allgemeinen 1-1½ Tabletten Naproxen 500 mg HEXAL (entsprechend 500-750 mg Naproxen). Bei Behandlungsbeginn, bei akuten Reizphasen und bei Wechsel von einem ande-

ren hochdosierten Antiphlogistikum auf Naproxen 500 mg HEXAL wird eine Dosis von täglich 1½ Tabletten Naproxen 500 mg HEXAL (entsprechend 750 mg Naproxen) empfohlen, aufgeteilt in zwei Einzelgaben pro Tag (morgens 1 Tablette, abends ½ Tablette Naproxen 500 mg HEXAL oder umgekehrt) oder auch als einmalige Gabe (entweder morgens oder abends).

In Einzelfällen kann bei Bedarf die Tagesdosis auf 2 Tabletten Naproxen 500 mg HEXAL (entsprechend 1.000 mg Naproxen) erhöht werden.

Die Erhaltungsdosis beträgt 1 Tablette Naproxen 500 mg HEXAL (entsprechend 500 mg Naproxen pro Tag), die aufgeteilt in zwei Einzelgaben (morgens und abends je ½ Tablette Naproxen 500 mg HEXAL) oder auf einmal (entweder morgens oder abends) verabreicht werden kann.

Akuter Gichtanfall

Behandlungsbeginn mit einer einmaligen Einnahme von 1½ Tabletten Naproxen 500 mg HEXAL (entsprechend 750 mg Naproxen), danach alle 8 Stunden ½ Tablette Naproxen 500 mg HEXAL (entsprechend 250 mg Naproxen) bis zum Abklingen der Beschwerden.

Schwellungen und Schmerzen nach Verletzungen

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

Naproxen 500 mg HEXAL ist zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen wegen des zu hohen Wirkstoffgehalts nicht geeignet.

Art und Dauer der Anwendung

Naproxen HEXAL 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 Einnahme entscheidet der behandelnde Arzt.

Bei rheumatischen Erkrankungen kann die Einnahme von Naproxen HEXAL 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 (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

4.3 Gegenanzeigen

Naproxen HEXAL 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).

Naproxen 250 mg HEXAL

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

Naproxen 500 mg HEXAL

Kinder und Jugendliche dürfen Naproxen 500 mg HEXAL nicht einnehmen, da der Wirkstoffgehalt zu hoch ist.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gastrointestinale Sicherheit

Die Anwendung von Naproxen HEXAL 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 einer 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, 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 ungewöhnlichen 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 Naproxen HEXAL 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 Coxibien und manchen NSAR (insbesondere bei einer hohen Dosis und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z. B. Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Obwohl Daten darauf hinweisen, dass die Anwendung von Naproxen (1.000 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. Naproxen kann den plättchenhemmenden Effekt von Acetylsalicylsäure abschwächen. Patienten sollten mit Ihrem Arzt sprechen, falls sie niedrig-dosierte Acetylsalicylsäure einnehmen und vorhaben Naproxen einzunehmen.

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 HEXAL abgesetzt werden.

Sonstige Hinweise

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

- bei induzierbaren Porphyrien
- bei systemischem Lupus erythematosus (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 (sogenanntes Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria.
- bei Patienten, die auf andere Stoffe allergisch reagieren, da für sie bei der Anwendung von Naproxen HEXAL ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock) werden sehr selten beobachtet. Diese Reaktionen können bei Patienten mit oder ohne Überempfindlichkeiten in der Vorgeschichte nach Einnahme von Acetylsalicylsäure, anderen nicht-steroidalen Antirheumatika / Antiphlogistika (NSAR) oder Naproxen-haltigen Arzneimitteln auftreten. Patienten mit Angioödem, Neigung zu Bronchospasmen (z. B. Asthma), Rhinitis, Nasenpolypen, Allergien, chronischen Atemwegserkrankungen oder ASS-Sensitivität in der Anamnese können diese Reaktionen ebenfalls zeigen. Hiervon können ebenfalls Patienten mit Allergien (z. B. Hautreaktionen, Urticaria) auf Naproxen oder andere NSAR

betroffen sein. Anaphylaktische Reaktionen können tödlich sein. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach Einnahme von Naproxen HEXAL 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.

Patienten, bei denen während der Behandlung mit Naproxen Sehstörungen auftreten, sollten augenärztlich untersucht werden.

Bei Anwendung von NSAR können durch gleichzeitigen Genuss von Alkohol wirkstoffbedingte 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 HEXAL, kann vorübergehend die Blutplättchenfunktion (Thrombozytenaggregation) hemmen. Patienten mit Gerinnungsstörungen sollten daher sorgfältig überwacht werden.

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

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

Fiebersenkender Einfluss

Die fiebersenkenden und entzündungshemmenden Eigenschaften von Naproxen können Fieber senken und Entzündungen reduzieren und so deren Nutzen als diagnostische Signale verringern.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Mal-

absorption sollten Naproxen HEXAL nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Patienten, die gleichzeitig Naproxen und ein Hydantoin oder Sulfonamide einnehmen, müssen auf eine möglicherweise notwendige Anpassung der Dosierung beobachtet werden.

Andere NSAR, einschließlich Salicylate

Die gleichzeitige Gabe mehrerer NSAR kann das Risiko gastrointestinaler Ulzera und Blutungen aufgrund 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 Naproxen HEXAL 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 (nicht-steroidale Antirheumatika) können die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva abschwächen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. exsikkierte 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 solche 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 HEXAL und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen. Daher



ist eine Kontrolle der Kaliumwerte im Blut erforderlich.

Glukokortikoide

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 HEXAL 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

Nicht-steroidale Antiphlogistika (wie Naproxen) können die Nierentoxizität von Ciclosporin erhöhen.

Antikoagulanzen

NSAR können die Wirkung von Antikoagulanzen wie Warfarin und anderen die Hämostase beeinflussenden Arzneimitteln verstärken und das Blutungsrisiko erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Bei gleichzeitiger Therapie wird eine Kontrolle der Gerinnungswerte empfohlen.

Probenecid und Sulfinpyrazon

Arzneimittel, die Probenecid oder Sulfinpyrazon enthalten, können die Ausscheidung von Naproxen verzögern. Zur Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit Probenecid wird geraten, da über Anstiege der Plasmakonzentration und einer verlängerten Halbwertszeit von Naproxen bei dieser Kombination berichtet wurde.

Antazida oder Cholestyramin

Die Einnahme von Antazida oder Cholestyramin kann zu einer verringerten Resorptionsrate von Naproxen führen ohne die Höhe zu beeinflussen.

Antidiabetika

Bisher zeigten klinische Untersuchungen keine Wechselwirkungen zwischen Naproxen und oralen Antidiabetika. Trotzdem wird bei gleichzeitiger Therapie vorsichtshalber eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen, da NSAR den Effekt von antidiabetischen Sulfonylharnstoffen steigern können.

Hinweis zu labordiagnostischen Kontrollen

Durch Naproxen HEXAL kann es zu einer Beeinflussung der Plättchenaggregation mit verlängerter Blutungszeit kommen.

Dieser Effekt sollte bei der Bestimmung der Blutungszeit beachtet werden.

Eine temporäre Unterbrechung der Therapie mit Naproxen HEXAL vor Untersuchungen der Nebennierenfunktion wird empfohlen, da Naproxen die Tests auf 17-ketogene Steroide künstlich beeinträchtigen kann. In gleicher Weise kann die Therapie mit Naproxen HEXAL einige Untersuchungen des Harns auf 5-Hydroxyindolessigsäure (5HIAA) beeinflussen.

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 thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann

- Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorgangs.

Daher ist Naproxen während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert.

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

Stillzeit

Naproxen und seine Abbauprodukte gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Eine Anwendung von Naproxen HEXAL während der Stillzeit sollte vorsichtshalber vermieden werden.

Fertilität

Die Anwendung von Naproxen HEXAL 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 HEXAL in Betracht gezogen werden.

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

Da bei der Anwendung von Naproxen HEXAL 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)
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 Ulzera, 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, ulzerative 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 (z. B. Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist (siehe Abschnitt 4.4).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Sehr selten ist im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von nicht-steroidalen 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 Einnahme von Naproxen HEXAL 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,

Eosinophilie), hämolytische Anämie. Erste Symptome können sein: Fieber, Halschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen. Bei der Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen des Immunsystems
Sehr selten: Anaphylaxie / anaphylaktoide Reaktionen. Anzeichen hierfür können sein: Gesichts-, Zungen- und Kehlkopf-ödeme, Atemnot, Tachykardie, Blutdruckabfall bis hin zum tödlichen Schock. Bei Auftreten dieser Symptome, die schon bei Erstanwendungen auftreten können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

Psychiatrische Erkrankungen
Sehr selten: Depression, Traumabnormitäten, Konzentrationsunfähigkeit

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Ohnmachtsgefühl, Schlaflosigkeit, Erregung, Reizbarkeit oder Müdigkeit
Gelegentlich: Benommenheit, Schläfrigkeit
Sehr selten: aseptische Meningitis, kognitive Dysfunktion, Konvulsionen

Augenerkrankungen
Gelegentlich: Sehstörungen
Sehr selten: retrobulbäre optische Neuritis, Papillenödem, Hornhauttrübung, Papillitis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Selten: Vertigo
Sehr selten: Beeinträchtigung des Hörens, Hörstörungen, Tinnitus

Herzkrankungen
Sehr selten: kongestive Herzinsuffizienz, Hypertonie, Lungenödem, Palpitationen

Gefäßerkrankungen
Sehr selten: Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Häufig: Dyspnoe
Gelegentlich: Asthmaanfälle (eventuell mit Blutdruckabfall), Bronchospasmen, eosinophile Pneumonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr häufig: Magen-Darm-Beschwerden wie Dyspepsie, 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
Nicht bekannt: Pankreatitis

Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten von stärkeren Schmerzen im Oberbauch oder bei Meläna bzw. Hämatemesis Naproxen HEXAL abzusetzen und sofort einen Arzt aufzusuchen.

Leber- und Gallenerkrankungen
Gelegentlich: Leberfunktionsstörungen
Sehr selten: Leberschäden, insbesondere bei Langzeittherapie, Hepatitis (einschließlich Todesfälle) und Gelbsucht

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Häufig: Schwitzen, Überempfindlichkeitsreaktionen mit Exanthem, Pruritus, Purpura oder Ekchymosen
Gelegentlich: Urticaria, angioneurotisches Ödem, Alopezie (meist reversibel), Photodermatitis (auch mit Blasenbildung)
Selten: Reaktionen ähnlich einer Epidermolysis bullosa
Sehr selten: Erythema multiforme, bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)
Nicht bekannt: Erythema nodosum, Lichen planus, SLE (systemischer Lupus erythematodes), pustulöse Reaktion

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Gelegentlich: akutes Nierenversagen, nephrotisches Syndrom oder interstitielle Nephritis
Sehr selten: Nierenschäden (renale Papillennekrose), insbesondere bei Langzeittherapie, Hyperurikämie
Nicht bekannt: Hämaturie, Glomerulonephritis

Die Nierenfunktion sollte bei längerer Anwendung regelmäßig kontrolliert werden.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: periphere Ödeme, insbesondere bei Patienten mit Hypertonie oder Niereninsuffizienz
Gelegentlich: Fieber, Schüttelfrost

Untersuchungen
Sehr selten: Erhöhung des Kreatinins im Serum, veränderte Leberwerte, Hyperkaliämie.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nut-



zen-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 signifikante Symptome einer Überdosierung können zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit und Bewusstlosigkeit, sowie epigastrische Schmerzen, abdominale Beschwerden, Sodbrennen, Verdauungsstörung, Übelkeit und Erbrechen bis hin zu gastrointestinalen Blutungen sein. Vorübergehende Leberfunktionsstörungen, Hypoprothrombinämie, Nierenfunktionsstörungen sowie einige Fälle eines akuten reversiblen Nierenversagens sind beschrieben worden. Ferner kann es zu Hypotension, Atemdepression und Zyanose kommen. Da Naproxen schnell absorbiert werden kann, sind frühzeitig hohe Blutspiegel zu erwarten. Bei einigen Patienten traten Krampfanfälle auf, jedoch ist unklar, ob diese Naproxen-bedingt waren oder nicht. Einige Fälle eines akuten, reversiblen Nierenversagens sind beschrieben worden. Die lebensbedrohliche Dosierung ist nicht bekannt.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Im Falle einer großen Einnahmemenge von Naproxen sollten eine zur Überdosierung von Naproxen-Natrium zeitnahe Magenentleerung sowie die üblichen symptomatischen Maßnahmen, wie die Verabreichung von Aktivkohle, erfolgen. Aufgrund der hohen Plasmaeiweißbindung führt eine Hämodialyse nicht zur Verringerung der Plasmakonzentration von Naproxen-Natrium. Es existiert kein spezifisches Antidot.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Protonsäure-Derivate

ATC-Code: M01A E02

Naproxen ist ein nicht-steroidales Antiphlogistikum/Analgetikum, das sich über die Prostaglandinsynthesehemmung in den üblichen tierexperimentellen Entzündungsmodellen als wirksam erwies. Beim Menschen reduziert Naproxen entzünd-

lich 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 Mikrogramm/ml im Mittel nach 2-4 Stunden erreicht. Die erforderliche therapeutisch wirksame Plasmakonzentration dürfte > 15 Mikrogramm/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-Oxydesmethyl-naproxen, 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 1-10 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 Ulzera im Magen-Darm-Trakt sowie, bei hohen Dosen, Nierenschädigungen.

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

Eine Zweijahresstudie an der Ratte erbrachte keinen Hinweis auf ein kanzerogenes Potenzial 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 Potenzial 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 die 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

Crospovidon
Hyprolose
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Maisstärke
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC/Aluminium

Packungen mit 20, 50 und 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com



8. ZULASSUNGSNUMMERN

Naproxen 250 mg HEXAL
34973.00.00

Naproxen 500 mg HEXAL
34973.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen

08. Juli 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen

15. August 2002

10. STAND DER INFORMATION

November 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig