



NAXOTEC[®]

(naproxeno)

União Química Farmacêutica Nacional S/A

Comprimido

500 mg

Comprimido

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimido 500 mg: embalagem contendo 10 e 24 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido 500 mg contém:

naproxeno..... 500 mg

Excipientes: amido, dióxido de silício, estearato de magnésio e povidona.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

NAXOTEC® é indicado:

- alívio de estados dolorosos agudos, nos quais existe um componente inflamatório como, por exemplo, dor de garganta;
- uso analgésico e antipirético em adultos, como por exemplo para dor de dente, dor abdominal e pélvica, cefaleia, sintomas da gripe e resfriado;
- condições periarticulares e musculoesqueléticas, como por exemplo, torcicolo, bursite, tendinite, lombalgia, artralgia, dor nas pernas, cotovelo do tenista, dor reumática;
- condições pós-traumáticas: entorses, distensões, contusões, dores leves decorrentes de prática esportiva.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia analgésica do naproxeno/naproxeno sódico foi avaliada através do uso de modelos clínicos bem estabelecidos para indicações como dor dentária pós-cirúrgica, dor de garganta, cefaleia, dores musculares e dor de artrite. 1.509 participantes provenientes de 15 estudos foram incluídos numa revisão sistemática sobre a eficácia do naproxeno no tratamento de várias condições dolorosas incluindo dor pós-operatória. Onze estudos avaliaram o naproxeno sódico e 4 estudos avaliaram o naproxeno. Em nove estudos (784 participantes) usando 500/550 mg de naproxeno ou naproxeno sódico, o número-necessário-para-tratar-para-beneficiar (NNT) para pelo menos 50% do alívio da dor no período de quatro a seis horas foi 2,7 (95% CI 2,3 a 3,2). O tempo médio para usar a medicação de resgate foi 8,9 horas para o naproxeno 500/550 mg e 2,0 horas para o placebo. O uso de medicação de resgate foi significativamente menos comum com o naproxeno quando comparado com o placebo. Os eventos adversos associados foram, de maneira geral, de gravidade leve a moderada e raramente foi necessária a retirada. Doses equivalentes a 500mg e 400mg de naproxeno administradas por via oral forneceram uma analgesia efetiva para adultos com dor aguda pós-operatória moderada a grave. Aproximadamente metade dos participantes tratados com estas doses experimentou melhora clínica nos níveis de alívio da dor, comparados com 15% do grupo placebo, e metade precisou de medicação adicional dentro de nove horas, comparado com duas horas com o placebo. Os eventos adversos associados não diferiram do placebo. Uma meta-análise dos estudos clínicos de naproxeno sódico 220mg ou 440mg (equivalentes a 200mg e 400mg de naproxeno) comparado com placebo foi realizada em modelo de dor dentária. A estimativa de eficácia foi baseada no NNR (necessidade de medicação de resgate) e comparada com o escore de 50% alívio máximo da dor total (50% TOTPAR). A necessidade de medicação de resgate e 50% TOTPAR mostraram estimativas comparáveis de eficácia do naproxeno sódico 220 e 440mg (equivalentes a 200mg e 400mg de naproxeno) em relação ao placebo em dor dentária com 8 e 12 horas após o recebimento da dose. Esta meta-análise demonstrou que, em dor dentária, acima do período de 12 horas, o NNR foi mais elevado nos pacientes tratados com dose única de naproxeno sódico 440 ou 220mg (equivalentes a 400mg e 200mg de naproxeno) quando comparado com o placebo. A eficácia clínica do naproxeno no tratamento da osteoartrite do joelho foi avaliada em dois estudos idênticos, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, multidoses, controlados por placebo e por ativo, desenho-paralelo, por 7 dias. Ambos os regimes posológicos do naproxeno foram mais eficazes no alívio da dor em comparação ao placebo. O naproxeno foi mais eficaz que o ibuprofeno em relação à dor noturna. A eficácia foi combinada com boa segurança e tolerabilidade. 465 pacientes provenientes de dois estudos idênticos, randomizados, duplo-cegos, multidoses que compararam doses de venda livre do naproxeno, acetaminofeno e placebo foram avaliados a fim de determinar a eficácia e segurança na osteoartrite do joelho por sete dias. Os pacientes foram designados randomicamente para um dos seguintes grupos: a) naproxeno sódico 220 mg (200 mg naproxeno) três vezes ao dia com uma dose diária máxima total (TDD) = 660 mg (600 mg naproxeno) (pacientes com 65 ou mais tomaram a dose de 220 mg (200 mg naproxeno) duas vezes ao dia com TDD máximo = 440 mg (400 mg naproxeno)); b) acetaminofeno TDD = 4000 mg; c) Placebo. Os parâmetros da doença e as variáveis de eficácia em ambos os estudos foram idênticos e diretamente comparáveis. Em cada um dos dois estudos, ambos os investigadores e participantes fizeram avaliações a partir da dor na linha de base e na visita de seguimento. Na análise de eficácia dos 452 pacientes, o naproxeno/ naproxeno sódico (n=158) versus placebo (n=149) forneceu melhora significativamente maior a partir da linha de base na dor após repouso (manhã) (P<.01) bem como na dor em repouso (P<.05), na movimentação passiva (P<.05), no carregamento de peso (P<.0,01), dor diurna e noturna (P<.0001 e P=.01, respectivamente). Entretanto, o tratamento com acetaminofeno (n=145) versus placebo foi significativamente melhor em fornecer alívio da dor diurna apenas. Num estudo paralelo com três braços, a eficácia e segurança do naproxeno sódico 550mg (500mg naproxeno) (n=51), acetaminofeno (650mg) (n=50) e placebo foram comparados com um tratamento único para cefaleia tensional leve a moderada. A eficácia foi baseada na intensidade da dor e no alívio da dor acima de 12 horas após o tratamento. Dos pacientes que receberam o placebo, 46,3% (n=19) necessitaram de medicação de resgate comparados com 18% (n=7) dos pacientes do grupo que receberam naproxeno, todos em aproximadamente 3 horas após o tratamento inicial. O alívio da dor estatisticamente significativo foi alcançado com naproxeno comparado com placebo em 1 hora após o tratamento e foi mantido pela duração do estudo; adicionalmente, o alívio total da dor (TOTPAR) superior para o naproxeno comparado com placebo também foi alcançado (P<.0001). A eficácia superior do naproxeno em relação ao placebo no tratamento da cefaleia tensional foi claramente demonstrada neste estudo.

Um estudo randomizado, duplo-pareado, cruzado, controlado por placebo foi realizado comparando naproxeno sódico 550mg (500mg naproxeno), paracetamol (1000mg) + cafeína (130mg) e placebo no alívio da dor da cefaleia tensional. Noventa e nove pacientes foram divididos em 6 grupos, baseado nas permutações de cada possível sequência de tratamento. Os desfechos de eficácia mensurados foram a diferença na intensidade da dor da pré-dose e pós-dose, e alívio total da dor, que é a soma das avaliações de dor pós-dose. A diferença de intensidade de dor aumentou durante o tempo a partir da linha de base no grupo naproxeno comparado com placebo ($P < .05$). Além disso, a tolerabilidade expressa pelos pacientes como “excelente” ou “muito boa” favoreceu os usuários de naproxeno significativamente (51,6%) comparado com os usuários de placebo (41,7%) ($P < .05$). Somente 3,3% dos pacientes no grupo naproxeno usaram a medicação de resgate comparado com 10% dos pacientes no grupo placebo. O naproxeno sódico 550mg (500mg naproxeno) foi mais eficaz que o placebo. A disfunção muscular induzida pelo exercício, dano e dor foram avaliadas num estudo duplo-cego, cruzado, em 10 homens e 5 mulheres entre 55 e 64 anos de idade. Estes participantes receberam o tratamento com naproxeno ou placebo por 10 dias após a realização de exercício excêntrico do joelho. A perda de força no terceiro dia após o exercício foi maior no grupo placebo ($-32 \pm 9\%$) que no grupo do naproxeno ($-6 \pm 8\%$; $P = .0064$). A força isométrica dos pacientes no grupo tratado com naproxeno também foi menos reduzida comparado com placebo ($-12 \pm 7\%$ vs. $-24 \pm 4\%$; $P = .0213$) e a dor para levantar da cadeira foi maior com placebo ($P < .0393$) comparado com naproxeno ($43 \pm 7\text{mm}$ vs. $26 \pm 7\text{mm}$). O naproxeno atenuou o dano muscular, perda de força e a dor após exercícios em adultos. A eficácia clínica do naproxeno versus placebo sobre o dano muscular e a dor foi avaliada num estudo duplo-cego, cruzado. Oito de nove adultos completaram o estudo. O tratamento com naproxeno foi, de maneira geral, superior ao placebo nas medidas musculares durante os 4 dias de recuperação. Os participantes relataram menor dor na coxa e outras medidas subjetivas com o naproxeno. Os investigadores sugeriram que a melhora com o naproxeno ocorreu, provavelmente devido a uma resposta inflamatória atenuada ao dano muscular. Nos pacientes com dor de garganta induzida experimentalmente pela administração de rinovírus ($n=36$), 600mg/dia de naproxeno (equivalente a 660mg de naproxeno sódico) foi significativamente mais eficaz que o uso de placebo durante o período de 5 dias ($p = .04$). Pelos dados disponíveis, o naproxeno/naproxeno sódico demonstrou ser significativamente mais efetivo que o placebo no tratamento da dor na maioria dos modelos de dor, nos regimes terapêuticos avaliados.

Existe uma correlação observada entre os efeitos adversos/benéficos e a concentração plasmática do naproxeno/naproxeno sódico. Exceto pelas reações de hipersensibilidade, os eventos adversos são, em sua maioria, dependentes da dose e da duração do tratamento. Assim, quando usado nas doses aprovadas para venda livre e por tempo curto, o perfil e risco de eventos adversos diferem significativamente do uso prescrito e por tempo prolongado. As propriedades farmacológicas, resultados de eficácia e segurança estão compiladas na seguinte literatura: TODD, P.A.; CLISSOLD, S.P. Naproxen. A reappraisal of its pharmacology, and therapeutic use in rheumatic diseases and pain states. *Drugs*. Jul;40(1):91-137, 1990.

Referências bibliográficas

- DERRY, C. et al. Single dose oral naproxen and naproxen sodium for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. Jan 21;(1):CD004234, 2009.
- Li-Wan-Po A et al. No need for rescue medication (NNR) as an easily interpretable efficacy outcome measure in analgesic trials: validation in an individual-patient meta-analysis of dental pain placebocontrolled trials of naproxen. *J Clin Pharm Ther*. Feb;38(1):36-40, 2013. Erratum in: *J Clin Pharm Ther*. 2013 Aug;38(4):339.
- SCHIFF, M., MINIC, M. Comparison of the analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium and Ibuprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. Jul;31(7):1373-1383, 2004.
- GOLDEN, H.E. et al. Analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium compared with acetaminophen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Am J Ther*. Mar;11(2):85-94, 2004.
- MILLER, D.S. et al. A comparison of naproxen sodium, acetaminophen and placebo in the treatment of muscle contraction headache. *Headache*. Jul;27(7):392-396, 1987.
- PINI, L.A. et al. Tolerability and efficacy of a combination of paracetamol and caffeine in the treatment of tension-type headache: a randomised, double-blind, double-dummy, cross over study versus placebo and naproxen sodium. *J Headache Pain*. Dec;9(6):367-373, 2008.
- BALDWIN, A.C. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory therapy after eccentric exercise in healthy older individuals. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. Aug; 56(8):M510-M513, 2001.
- DUDLEY, G.A. et al. Efficacy of naproxen sodium for exercise-induced dysfunction muscle injury and soreness. *Clin J Sport Med*. Jan;7(1):3-10, 1997.
- HERSH, E.V. et al. Over-the-Counter Analgesics and Antipyretics: A Critical Assessment. *Clin Ther*. May; 22(5): 500-549, 2000.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O naproxeno pertence ao grupo dos anti-inflamatórios não esteroidais (não-ácido acetilsalicílico) que exerce atividade analgésica, antipirética e anti-inflamatória através da inibição reversível da síntese de prostaglandinas. O naproxeno é um inibidor COX não seletivo, age inibindo ambas as enzimas COX-1 e COX-2. Inibe a formação de COX-1 dependente da síntese de tromboxano, A2 (TXA2), que reduz a agregação plaquetária, e a COX-2 dependente da prostaciclina, (PGI2), que é um importante mediador vasodilatatório. O naproxeno alivia a dor, reduz a febre e a resposta inflamatória.

Propriedades farmacocinéticas

O naproxeno é dissolvido no suco gástrico, sendo rápida e completamente absorvido no trato gastrointestinal. Níveis plasmáticos significativos e início do alívio da dor são obtidos em 20 minutos após sua administração. O pico plasmático (C_{max}) é atingido em aproximadamente 1 hora (T_{max}). Mais de 99% do naproxeno se liga à albumina sérica. O volume de distribuição é de cerca de 0,1 l/kg e o tempo de meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) é de aproximadamente 14 horas. O naproxeno é metabolizado no fígado e excretado principalmente ($\geq 95\%$) por via renal. Os dados farmacocinéticos demonstram linearidade nas doses recomendadas. Pacientes com deficiência hepática grave podem apresentar níveis mais elevados de naproxeno livre. A eliminação de naproxeno está prejudicada na insuficiência renal grave, mas não tem sido observado acúmulo significativo nas doses recomendadas.

Dados pré-clínicos de segurança

Como outros anti-inflamatórios não esteroidais, o naproxeno retarda o trabalho de parto em animais.

4. CONTRAINDICAÇÕES

NAXOTEC[®] é contraindicado para pacientes que tenham apresentado reações de hipersensibilidade ao naproxeno ou naproxeno sódico; seu uso também é contraindicado para pacientes que apresentaram asma, rinite, pólipos nasais ou urticária pelo uso de ácido acetilsalicílico

ou outros anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Ambos os tipos de reações apresentam potencial risco de morte. Reações graves como anafilaxia foram relatadas em tais pacientes.

NAXOTEC® é contraindicado em pacientes com sangramento ativo ou antecedente de sangramento gastrointestinal ou perfuração relacionado a uso anterior de AINEs; doença ativa ou antecedente de úlcera péptica recorrente/hemorragia, (dois ou mais episódios distintos de úlcera ou sangramento comprovados).

Como outros anti-inflamatórios não esteroidais, o naproxeno é contraindicado em pacientes com insuficiência cardíaca grave.

NAXOTEC® não deve ser utilizado em pacientes com depuração de creatinina inferior a 30 ml/min. A segurança do uso deste medicamento em crianças abaixo de dois anos não está estabelecida, portanto o seu uso em crianças nesta faixa etária é contraindicado.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

NAXOTEC® não é indicado em caso de dor de origem gastrointestinal.

Deve-se evitar o uso concomitante de naproxeno com outros AINEs, inclusive com os inibidores seletivos da ciclooxigenase-2.

Os efeitos adversos podem ser minimizados utilizando-se a dose eficaz mais baixa pelo menor tempo necessário para o controle dos sintomas (vide riscos gastrointestinais e cardiovasculares a seguir).

Úlcera, sangramento e perfuração gastrointestinal

Há relatos de que todos os AINEs podem provocar sangramento, úlcera ou perfuração gastrointestinal, que podem ser fatais, a qualquer momento durante o tratamento, com ou sem sinais de alerta ou história pregressa de eventos gastrointestinais graves.

O risco de sangramento, úlcera ou perfuração gastrointestinal é maior com o aumento da dose do anti-inflamatório, nos pacientes com histórico de úlcera, particularmente se complicada com hemorragia ou perfuração (vide Contraindicações) e nos idosos. Esses pacientes devem iniciar o tratamento com a menor dose possível. Para esses pacientes ou para os que necessitem de tratamento concomitante com baixas doses de ácido acetilsalicílico ou outros fármacos passíveis de aumentar o risco gastrointestinal, deve-se considerar o tratamento combinado com agentes protetores (p. ex. misoprostol ou inibidores de bomba de prótons) (vide Interações Medicamentosas).

Pacientes com antecedente de toxicidade gastrointestinal, particularmente se idosos, devem relatar ao médico quaisquer sintomas abdominais incomuns (especialmente sangramento gastrointestinal), principalmente nos estágios iniciais do tratamento. Recomenda-se precaução em pacientes que usem concomitantemente medicamentos que possam aumentar o risco de úlceras ou sangramentos, como corticosteroides orais, anticoagulantes como varfarina, inibidores seletivos da recaptção de serotonina ou antiagregantes plaquetários, como o ácido acetilsalicílico (vide Interações Medicamentosas).

Em caso de sangramento ou úlcera gastrointestinal, o uso de naproxeno deve ser suspenso. Os AINEs devem ser administrados com cautela em pacientes com histórico de doenças gastrointestinais (colite ulcerativa, doença de *Crohn*), pois o quadro pode ser exacerbado (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Retenção de sódio/líquidos em quadros cardiovasculares e edema periférico

É necessário cautela antes de iniciar o tratamento com naproxeno (avaliação médica ou farmacêutica) em pacientes com histórico de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca, pois existem relatos de retenção de líquido, hipertensão e edema associados ao tratamento com AINEs.

Em pacientes com insuficiência renal, NAXOTEC® só deverá ser usado sob orientação médica.

Efeitos cardiovasculares e cerebrovasculares

Dados epidemiológicos e estudos clínicos sugerem que o uso de coxibes e alguns AINEs (particularmente em altas doses e por período prolongado) podem estar associados a um pequeno incremento no risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo: infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral). Embora os dados sugiram que o risco associado ao tratamento com naproxeno (1000 mg por dia) seja menor, não se pode excluí-lo. Os dados quanto aos efeitos de baixas doses de naproxeno (220 mg – 660 mg por dia) são insuficientes para efetuar conclusões sobre a relação com possíveis riscos trombóticos.

Reações cutâneas

Apesar de muito raros, há relatos de reações cutâneas graves, algumas delas fatais, associadas com o tratamento com AINEs, como dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens- Johnson e necrólise epidérmica tóxica. O risco de apresentar essas reações parece ser maior no início do tratamento.

O naproxeno deve ser descontinuado aos primeiros sinais de erupção cutânea, lesões das mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Reações anafiláticas (anafíctoides)

Pacientes com ou sem histórico de hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico, a outros anti-inflamatórios não esteroides ou a produtos contendo naproxeno podem apresentar reações de hipersensibilidade, inclusive reações anafiláticas (anafíctoides). Essas reações também podem ocorrer em indivíduos com histórico de angioedema, hiper-reatividade brônquica (p. ex. asma), rinite, pólipos nasais, doenças alérgicas, doença respiratória crônica ou sensibilidade ao ácido acetilsalicílico, bem como em pacientes que apresentem reações alérgicas (p. ex. reações cutâneas, urticária pruriginosa) ao naproxeno ou a outros anti-inflamatórios não esteroidais. Reações anafiláticas, como anafilaxia, podem ser fatais.

Efeitos hepáticos

Há relatos de reações cruzadas, bem como reações hepáticas graves, inclusive de icterícia e hepatite (alguns casos fatais) relacionadas ao uso de naproxeno ou de outros anti-inflamatórios não esteroides.

Precauções relacionadas à fertilidade, gravidez e lactação

Fertilidade

Há certa evidência de que as substâncias inibidoras da ciclo-oxigenase/síntese de prostaglandinas podem prejudicar a fertilidade feminina através de um efeito na ovulação, que é reversível com a interrupção do tratamento.

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: D

Tal como ocorre com outros medicamentos da mesma classe, o naproxeno provoca atraso no trabalho de parto em animais e também afeta o sistema cardiovascular fetal no ser humano (fechamento do ducto arterioso). Portanto, naproxeno não deve ser utilizado durante a gestação, exceto se estritamente necessário e sob orientação médica. O tratamento com naproxeno durante a gestação requer uma análise criteriosa dos possíveis benefícios e potenciais riscos para a mãe e o feto, especialmente durante o primeiro e o terceiro trimestre.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação

O naproxeno foi detectado no leite materno. Portanto, deve-se evitar o uso de naproxeno durante a amamentação.

O uso de naproxeno deve ser feito sob adequada e cuidadosa supervisão médica em pacientes com os seguintes antecedentes médicos:

- pacientes em uso de qualquer outro analgésico;
- pacientes em uso de esteroides;
- pacientes com distúrbios de coagulação ou em uso de medicamentos que influenciam a hemostasia;
- em tratamento diurético intensivo;
- comprometimento grave renal, hepático ou cardíaco;

Capacidade para dirigir veículos e operar máquinas

Não existem estudos sobre os efeitos na capacidade para dirigir ou operar máquinas. Entretanto, observaram-se efeitos adversos, tais como sonolência, tontura, vertigens e insônia durante o tratamento com naproxeno. Os pacientes devem ser alertados a observar as suas reações antes de dirigir ou operar máquinas.

Precauções para pacientes idosos

Pacientes idosos apresentam maior incidência de reações adversas aos AINEs, principalmente sangramento e perfuração gastrointestinal, que podem ser fatais (ver item “8. Posologia e Modo de Usar”).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração concomitante com alimentos, antiácidos ou colestiramina pode retardar a absorção de naproxeno, no entanto, não afeta sua extensão.

O naproxeno possui alta afinidade de ligação à albumina plasmática, possuindo, portanto, teoricamente potencial para interação com outras drogas que se ligam à albumina plasmática, como os anticoagulantes cumarínicos, sulfonilureia, hidantoína, outros AINEs e ácido acetilsalicílico. Pacientes em uso concomitantemente de hidantoína, sulfonamida ou sulfonilureia com naproxeno, devem ser observados para ajuste da dose se necessário.

Apesar de não terem sido observadas interações relevantes nos estudos clínicos com naproxeno e anticoagulantes cumarínicos, os AINEs podem aumentar o efeito de anticoagulantes, como a varfarina.

É necessário cautela ao se utilizar probenecida em associação ao naproxeno, pois há relatos de que provoque elevação dos níveis plasmáticos e aumento a meia-vida do naproxeno.

Há relatos de que o naproxeno e outras drogas inibidoras da síntese de prostaglandinas reduzem a depuração do metotrexato, e, assim, possivelmente aumentam sua toxicidade. Portanto a administração concomitante de naproxeno e metotrexato deve ser feita com cautela. O naproxeno pode também inibir o efeito natriurético da furosemida, e reduzir o efeito anti-hipertensivo de betabloqueadores.

Foi relatado aumento das concentrações plasmáticas de lítio pelo efeito inibitório sobre a depuração renal.

No caso de uso concomitante de esteroides e havendo necessidade de reduzir ou interromper o uso de esteroides durante o tratamento com naproxeno, a dose de esteroides deverá ser reduzida lentamente e os pacientes deverão ser observados cuidadosamente com relação a qualquer evidência de efeitos adversos, incluindo insuficiência adrenal e exacerbação dos sintomas de artrite.

Existe um risco maior de sangramento gastrointestinal quando o uso de agentes antiplaquetários ou inibidores seletivos da recaptação da serotonina é associado ao uso de AINEs.

-Interferências com testes laboratoriais

O naproxeno diminui a agregação plaquetária, prolongando o tempo de sangramento. Sugere-se que o uso de naproxeno seja temporariamente interrompido 48 horas antes da realização de provas de função suprarrenal, porque o naproxeno pode interferir em algumas provas para esteroides 17-cetogênicos. Do mesmo modo, naproxeno pode interferir na análise urinária do ácido 5-hidroxi-indolacético (SHIAA). Pode também provocar alterações nas provas de função hepática e aumento da creatinina sérica.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da luz e da umidade.

O prazo de validade é de 36 meses após a data de fabricação (vide cartucho).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico (comprimido 500 mg): comprimido circular, biconvexo, liso, branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O comprimido deve ser ingerido com um pouco de líquido, sem mastigar.

NAXOTEC® deve ser administrado por via oral. Cada dose deve ser tomada com água e em jejum ou com alimentos. A absorção pode ser retardada com alimentos.

Dose para adultos:

Comprimidos revestidos de 500mg: tomar 1 comprimido 1 vez por dia ou a critério médico. A dose diária (24 horas) de 500mg não deve ser excedida, salvo se sob prescrição médica. Os efeitos indesejáveis podem ser diminuídos tomando-se a menor dose eficaz pelo menor tempo necessário para controlar os sintomas.

Não se deve usar NAXOTEC® por mais de 10 dias consecutivos, exceto sob orientação médica. Se a dor ou a febre persistirem ou se os sintomas mudarem, o médico deverá ser consultado.

Doses em idosos: sendo os idosos mais propensos a efeitos adversos, devem ser consideradas doses mais baixas.

Doses em crianças: crianças menores de 12 anos não devem tomar este produto, salvo sob prescrição médica.

Doses em graves insuficiências hepática, renal ou cardíaca: pode haver necessidade de redução da dose em pacientes com graves insuficiências hepática, renal e/ou cardíaca.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

-Distúrbios cardiovasculares: há relatos de edema, hipertensão e insuficiência cardíaca associados ao tratamento com AINEs.

Dados epidemiológicos e de estudos clínicos sugerem que o uso de coxíbes e alguns AINEs (particularmente em tratamentos com altas doses e de duração prolongada) podem estar associado a um pequeno incremento do risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo: infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral) (ver item "5. Advertências e Precauções").

-Distúrbios gastrintestinais: os eventos adversos mais frequentes são de natureza gastrintestinal.

Podem ocorrer úlceras pépticas, sangramento e/ou perfuração gastrintestinal, algumas vezes fatal, especialmente em idosos. Há relatos de náuseas, vômitos, diarreia, flatulência, obstipação, dispepsia, dor abdominal, melena, hematêmese, estomatite ulcerativa, exacerbação de colite e doença de *Crohn*. Menos frequentemente, observou-se gastrite (vide Advertências e Precauções).

-Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: muito raramente, ocorreram reações bolhosas, inclusive síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

NAXOTEC® pode causar um leve aumento transitório e dose-dependente, no tempo de sangramento. Entretanto, frequentemente esses valores não excedem o limite superior da faixa de referência.

Tabulação de efeitos adversos:

Observaram-se as seguintes reações adversas para o naproxeno/naproxeno sódico, inclusive nas doses sob prescrição médica.

Sistemas corpóreos	Frequência	Efeitos
Sistema Imune	Muito rara <0,01% e relatos isolados	Anafilaxia/reações anafilactoides, incluindo choque desfecho fatal
Sangue	Muito rara <0,01% e relatos isolados	Distúrbios hematopoiéticos (leucopenia, trombocitopenia, agranulocitose, anemia aplástica, eosinofilia, anemia hemolítica)
Psiquiátrico	Muito rara <0,01% e relatos isolados	Distúrbios psiquiátricos, depressão, sonhos anormais, incapacidade de concentração
Neurológico	Frequente = 1% a <10%	Meningite asséptica, disfunção cognitiva, convulsões
	Pouco frequente = 0,1% a <1%	
	Muito rara <0,01% e relatos isolados	
Oculares	Muito rara <0,01% e relatos isolados	Distúrbios visuais, córnea opaca, papilite, neurite óptica retrobulbar, papiledema
Do ouvido e labirinto	Pouco frequente = 0,1% a <1%	Vertigem
	Muito rara <0,01% e relatos isolados	Deficiência auditiva, zumbidos, distúrbios da audição

Cardíaco	Muito rara <0,01% e relatos isolados	Insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, edema pulmonar, palpitações
Vascular	Muito rara <0,01% e relatos isolados	Vasculite
Respiratório	Muito rara <0,01% e relatos isolados	Dispneia, asma, pneumonite eosinofílica
Gastrointestinal	Frequente = 1% a <10%	Dispepsia, náusea, azia, dor abdominal
	Pouco frequente = 0,1% a <1%	Diarreia, obstipação, vômito
	Rara = 0,01% a <0,1%	Úlcera péptica com ou sem sangramento ou perfuração, sangramento gastrointestinal, hematêmese, melena
	Muito rara <0,01% e relatos isolados	Pancreatite, colite, úlcera aftosa, estomatite, esofagite, ulcerações intestinais
Hepatobiliar	Muito rara <0,01% e relatos isolados	Hepatite (inclusive casos fatais), icterícia
Pele e tecido subcutâneo	Pouco frequente = 0,1% a <1%	Exantema (erupção cutânea), prurido, urticária
	Rara = 0,01% a <0,1%	Edema angioneurótico
	Muito rara <0,01% e relatos isolados	Alopécia (geralmente reversível), fotossensibilidade, porfiria, eritema multiforme exsudativo, reações bolhosas incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, eritema nodoso, erupção fixa à droga, líquen plano, reação pustulosa, erupções cutâneas, lúpus eritematoso sistêmico, reações de fotossensibilidade inclusive porfiria cutânea tardia ("pseudoporfíria") ou epidermólise bolhosa, equimose, púrpura, sudorese
Renal e urinário	Rara = 0,01% a <0,1%	Comprometimento renal
	Muito rara <0,01% e relatos isolados	Nefrite intersticial, necrose renal papilar, síndrome nefrótica, insuficiência renal, nefropatia, hematúria, proteinúria
Gestacional	Muito rara <0,01% e relatos isolados	Indução de trabalho de parto
Congênito	Muito rara <0,01% e relatos isolados	Fechamento do ducto arterioso
Reprodutor	Muito rara <0,01% e relatos isolados	Infertilidade feminina
Distúrbios gerais	Rara = 0,01% a <0,1%	Edema periférico, particularmente nos hipertensos ou com insuficiência renal, piroxia (inclusive calafrios e febre)
	Muito rara <0,01% e relatos isolados	Edema, sede, mal-estar
Laboratoriais	Muito rara <0,01% e relatos isolados	Aumento da creatinina sérica, alteração dos testes de função hepática, hipercalemia

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Superdose do medicamento pode ser caracterizada por sonolência, vertigem, dor epigástrica, desconforto abdominal, indigestão, náuseas, vômitos, alterações transitórias da função hepática, hipoprotrombinemia, disfunção renal, acidose metabólica, apneia e desorientação.

O naproxeno é rapidamente absorvido, portanto os níveis plasmáticos devem ser avaliados antecipadamente.

Existem alguns relatos de convulsões, no entanto, não foi estabelecida uma relação causal com o naproxeno.

Se houver a ingestão de grande quantidade de naproxeno, acidental ou propositalmente, deve-se efetuar o esvaziamento gástrico e empregar as medidas usuais de suporte.

Pode ocorrer sangramento gastrointestinal. Raramente podem ocorrer hipertensão, falência renal aguda, depressão respiratória e coma após a ingestão de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Reações anafilactóides foram reportadas com a ingestão de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), e pode ocorrer seguida de uma superdose.

Os pacientes sintomáticos devem ser tratados conforme o suporte utilizado na superdose de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Não há antídotos específicos. A prevenção de uma maior absorção (por exemplo, uso de carvão vegetal ativado) pode ser indicado em pacientes atendidos no período dentro de 4 horas da ingestão com sintomas ou após uma superdose acentuada. A diurese forçada, alcalinização da urina, hemodíalise ou hemoperfusão podem não ser adequados devido ao elevado grau de ligação às proteínas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.

Registro MS – 1.0497.1364

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-095
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas
CRF-SP: 49136

Fabricado na unidade fabril:
Trecho 1, Conjunto 11, Lotes 6/12
Polo de Desenvolvimento JK
Brasília – DF – CEP: 72549-555
CNPJ 60.665.981/0007-03
Indústria Brasileira

SAC 0800 011 1559



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 04/04/2023.

**Histórico de Alteração para a Bula
Anexo B**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
07/2023	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres legais	VP / VPS	Comprimido simples – 500mg 500 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 24 500 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 10 500 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 20 500 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 100
30/03/2021	1215525/21-0	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	500 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 10 500 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 24

01/10/2020	3369237/20-8	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2020	1342816/20-1	10523 - SIMILAR - Notificação de descontinuaçã o definitiva de fabricação ou importação	30/04/2020	FORMA FARMACÊUTI CA E APRESENTAÇ ÃO COMPOSIÇÃ O: 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENT O? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENT O?	VPS VP	Comprimido 250 mg
------------	--------------	--	------------	--------------	---	------------	--	-----------	----------------------

18/10/2019	2528359/19-6	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/08/2019	1948637/19-5	11093 – RDC 73/16 – Inclusão de nova apresentação	16/09/2019	FORMA FARMACÊUTI CA E APRESENTAÇ ÃO	VPS VP	Comprimido 500 mg 500 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 24 500 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 10 500 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 20 500 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 100
31/07/2019	1913155/19-1	10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENT O É INDICADO? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENT O? 6. COMO DEVO USAR ESTE	VP VPS	Comprimido 250 mg e 500 mg

							<p>MEDICAMENT O?</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENT O PODE ME CAUSAR?</p> <p>1. INDICAÇÕES</p> <p>2. RESULTADOS DE EFICÁCIA</p> <p>3. CARACTERÍS TICAS FARMACOLÓ GICAS</p> <p>5. ADVERTÊNCI AS E PRECAUÇÕE S</p> <p>6. INTERAÇÕES MEDICAMENT OSAS</p> <p>8. POSOLOGIA E MODO DE USAR</p> <p>-DIZERES LEGAIS</p>		
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--

17/09/2014	0774675/14-0	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Versão inicial	VP VPS	Comprimido 250 mg e 500 mg