



Flanax[®] XR

Bayer S.A.
Comprimido revestido
naproxeno sódico 660 mg

RESTRICTED



**FLANAX® XR 660 mg
naproxeno sódico**

APRESENTAÇÕES

Flanax® XR 660 mg (naproxeno sódico):

Comprimidos revestidos de liberação prolongada contendo 660 mg de naproxeno sódico (equivalente a 600 mg de naproxeno). Cada comprimido possui duas camadas, sendo uma camada de liberação imediata contendo 264 mg de naproxeno sódico e uma camada de liberação controlada contendo 396 mg de naproxeno sódico.

Strips com 1, 2 ou 4 comprimidos revestidos de liberação prolongada e embalagens com 8 ou 16 comprimidos revestidos de liberação prolongada.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de liberação modificada de Flanax® XR 660 mg contém:

naproxeno sódico 660 mg (equivalente a 600 mg de naproxeno)

Excipientes: celulose microcristalina, povidona, talco, estearato de magnésio, hipromelose, lactose monoidratada, dióxido de silício (sílica coloidal anidra), cera carnaúba, dióxido de titânio, indico carmim (laca alumínio), macrogol e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Flanax® XR 660 mg (naproxeno sódico) é indicado para:

- alívio de estados dolorosos agudos nos quais exista um componente inflamatório como, por exemplo, dor de garganta;
- uso analgésico e antipirético em adultos, como por exemplo para dor de cabeça, dor abdominal e pélvica e dor de dente;
- condições periarticulares e músculo-esqueléticas, como por exemplo, lombalgia, dor nas pernas, tendinite, torcicolo, bursite, artralgia, cotovelo de tenista e dor reumática;
- condições pós-traumáticas, como por exemplo, entorses, distensões, contusões e lesões 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.

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.

Uma meta-análise dos estudos clínicos de naproxeno sódico 220mg ou 440mg 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) 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 quando comparado com o placebo.

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 placebo-controlled trials of naproxen. J Clin Pharm Ther. Feb;38(1):36-40, 2013. Erratum in: J Clin Pharm Ther. 2013 Aug;38(4):339.

A eficácia clínica do naproxeno sódico 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 sódico foram mais eficazes no alívio da dor em comparação ao placebo. O naproxeno sódico foi mais eficaz que o ibuprofeno em relação à dor noturna. A eficácia foi combinada com boa segurança e tolerabilidade.

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.

465 pacientes provenientes de dois estudos idênticos, randomizados, duplo-cegos, multidoses que compararam doses de venda livre do naproxeno sódico, 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 três vezes ao dia com uma dose diária máxima total (TDD) = 660 mg (pacientes com 65 ou mais tomaram a dose de 220 mg duas vezes ao dia com TDD máximo = 440 mg); 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 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.

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.

Num estudo paralelo com três braços, a eficácia e segurança do naproxeno sódico (550mg) (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 sódico, todos em aproximadamente 3 horas após o tratamento inicial. O alívio da dor estatisticamente



significativo foi alcançado com naproxeno sódico 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 sódico comparado com placebo também foi alcançado ($P < .0001$). A eficácia superior do naproxeno sódico em relação ao placebo no tratamento da cefaleia tensional foi claramente demonstrada neste estudo.

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.

Um estudo randomizado, duplo-pareado, cruzado, controlado por placebo foi realizado comparando naproxeno sódico (550mg), 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 sódico comparado com placebo ($P \leq .05$). Além disso, a tolerabilidade expressa pelos pacientes como “excelente” ou “muito boa” favoreceu os usuários de naproxeno sódico significativamente (51,6%) comparado com os usuários de placebo (41,7%) ($P \leq .05$). 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) foi mais eficaz que o placebo.

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.

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 sódico 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 sódico ($-6 \pm 8\%$; $P = .0064$). A força isométrica dos pacientes no grupo tratado com naproxeno sódico 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 sódico ($43 \pm 7\text{mm}$ vs. $26 \pm 7\text{mm}$). O naproxeno sódico atenuou o dano muscular, perda de força e a dor após exercícios em adultos.

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.

A eficácia clínica do naproxeno sódico *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 sódico 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 sódico. Os investigadores sugeriram que a melhora com o naproxeno sódico ocorreu, provavelmente devido a uma resposta inflamatória atenuada ao dano muscular.

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.

Nos pacientes com dor de garganta induzida experimentalmente pela administração de *rhinovirus* ($n=36$), 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 ($p=.04$)

HERSH, E.V. et al. Over-the-Counter Analgesics and Antipyretics: A Critical Assessment. Clin Ther. May; 22(5): 500-549, 2000.

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.*

A eficácia de uma dose única de Flanax® XR 660 mg, naproxeno sódico de liberação prolongada, para o tratamento da dor foi estabelecida em dois estudos clínicos, duplo-cegos e controlados por placebo. Ambos os estudos utilizaram o modelo de dor após a extração de até dois dentes terceiros molares inclusos. O desfecho primário dos estudos foi a diminuição da intensidade da dor em 24 horas (SPID₀₋₂₄, avaliado por meio dos escores do Somatório das Diferenças da Intensidade de Dor – SPID) e os desfechos secundários foram: o alívio completo da dor em diferentes momentos de avaliação (medidos por meio dos escores da Avaliação do Alívio Total da Dor – TOTPAR), avaliação global do produto para o alívio da dor, diferença da intensidade da dor (PID – Pain intensity difference) em diferentes momentos de avaliação, proporção cumulativa de sujeitos recebendo medicação de resgate, nos momentos de avaliação, número de vezes que o sujeito do estudo recebeu medicação de resgate ao longo de 24 horas e a incidência de eventos adversos emergentes.

O primeiro estudo que avaliou naproxeno sódico de liberação prolongada 660 mg/dia em comparação ao placebo, demonstrou que a intensidade da dor foi significativamente menor ao longo das 24 horas após a dose única de naproxeno sódico de liberação prolongada, em relação ao placebo ($p < 0,001$), conforme evidenciado pelos valores significativamente maiores dos escores da SPID₀₋₂₄ e SPID₁₆₋₂₄ [(SPID₀₋₂₄ diferença média dos mínimos quadrados em relação ao placebo: 28,99 (95% IC 24,35; 33,63)]. Os valores da SPID₁₆₋₂₄ indicaram que, entre a 16ª hora e a 24ª hora após a dose, o grupo tratado com naproxeno de liberação prolongada continuou a apresentar intensidade da dor diminuída, quando comparado à linha de base, enquanto o grupo placebo apresentou aumento da intensidade da dor, quando comparado à linha de base [SPID₁₆₋₂₄ diferença média dos mínimos quadrados em relação ao grupo placebo: 9,85 (95% IC 8,13; 11,57)].

O segundo estudo incluiu em seus objetivos, além da avaliação do alívio da dor em comparação ao grupo placebo, a avaliação da não inferioridade do naproxeno sódico de liberação prolongada 660 mg/dia versus naproxeno sódico de liberação imediata 220 mg, administrado 3 vezes ao dia, com respeito à diferença da intensidade da dor ao longo das 24 horas SPID₀₋₂₄. Tanto naproxeno sódico de liberação prolongada como naproxeno sódico de liberação imediata foram significativamente superiores ao placebo para todas as variáveis de eficácia analisadas. Os escores SPID₀₋₂₄ foram comparáveis para ambas as apresentações de naproxeno sódico estudadas [SPID₀₋₂₄ diferença média dos mínimos quadrados: - 0,4 (95% CI - 6,0; 5,2)]. Ambos os tratamentos ativos foram significativamente superiores ao placebo na redução da intensidade da dor moderada a forte ($p < 0,05$), sendo que a melhora dos sintomas de dor foi mantida ao longo das 24 horas e em todos os períodos de tempo avaliados ($p < 0,05$). Adicionalmente, ao se analisar os escores categóricos do alívio da dor, observou-se que o naproxeno sódico de liberação prolongada 660 mg/dia forneceu alívio significativo da dor a partir de 15 minutos da administração do medicamento, em comparação ao placebo ($p < 0,05$) e se manteve ao longo do período de avaliação de 24 horas.

LAURORA, I., AN, R. Efficacy of single-dose, extended release naproxen sodium 660 mg in postsurgical dental pain: two double-blind, randomized, placebo-controlled trials, Current Medical Research and Opinion, 32:2, 331-342, DOI: 10.1185/03007995.2015.1123680, 2016.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O naproxeno sódico 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 sódico 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 sódico alivia a dor, reduz a febre e a resposta inflamatória.

Propriedades farmacocinéticas

O naproxeno sódico 660 mg de liberação prolongada é um comprimido de dupla camada, sendo uma de liberação imediata e uma de liberação prolongada. A camada de liberação imediata é dissolvida imediatamente após a ingestão enquanto a camada de liberação prolongada dissolve lentamente no trato gastrointestinal. Naproxeno sódico 660 mg tem início de ação a partir de 15 minutos após a ingestão do medicamento. O pico plasmático (C_{max}) é atingido em aproximadamente em 45-60 minutos (T_{max}) em jejum. 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.

Foram conduzidos ensaios clínicos na dor dentária pós-cirúrgica para avaliar a eficácia analgésica e segurança de naproxeno sódico 660 mg comprimido de liberação prolongada relativo a naproxeno sódico 220 mg comprimido de liberação imediata. O objetivo deste estudo foi estabelecer a não inferioridade do comprimido de liberação prolongada (660 mg) administrado a cada 24 horas versus o comprimido de liberação imediata (220 mg) administrados a cada 8 horas com respeito aos escores das Diferenças da Intensidade de Dor (SPID) ao longo de 24 horas. A eficácia analgésica do comprimido de liberação prolongada não foi inferior ao comprimido de liberação imediata na dor dentária pós-cirúrgica no período de 24 horas. Tanto o comprimido de liberação prolongada ingerido uma vez ao dia quanto o comprimido de liberação imediata ingerido três vezes ao dia, foram geralmente seguros e bem tolerados.

Dados pré-clínicos de segurança

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Flanax[®] XR 660 mg (naproxeno sódico) é contraindicado para:

- pacientes com hipersensibilidade conhecida ao naproxeno ou a qualquer outro componente do medicamento;
 - pacientes com histórico de asma, urticária ou reações alérgicas decorrentes de ingestão de ácido acetilsalicílico ou outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs);
 - pacientes com histórico de sangramento ou perfuração gastrointestinal relacionados à terapia anterior com anti-inflamatórios não esteroidais;
 - pacientes com antecedente ou história atual de úlcera péptica recorrente ou hemorragia (dois ou mais episódios distintos de ulceração ou sangramento comprovados);
- pacientes com insuficiência cardíaca grave.

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: D

Tal como ocorre com outros medicamentos da mesma classe, o naproxeno sódico provoca atraso no trabalho de parto em animais e também afeta o sistema cardiovascular fetal no ser humano (fechamento do ducto arterioso). Portanto, Flanax[®] XR 660 mg (naproxeno sódico) não deve ser utilizado durante a gestação, exceto se estritamente necessário e sob orientação médica. O tratamento com naproxeno sódico 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.

RESTRICTED



5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O naproxeno sódico não é indicado em caso de dor de origem gastrointestinal.

Deve-se evitar o uso concomitante de naproxeno com outros anti-inflamatórios não esteroidais (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 não esteroidal (AINEs), 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 recaptação de serotonina ou antiagregantes plaquetários, como o ácido acetilsalicílico (vide Interações Medicamentosas).

Em caso de sangramento ou úlcera gastrointestinal em pacientes que estejam fazendo uso de Flanax[®] XR 660 mg (naproxeno sódico), o mesmo 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 (vide Reações Adversas).

• Retenção de sódio/líquidos em quadros cardiovasculares e edema periférico

É necessário cautela (avaliação médica ou farmacêutica) antes de iniciar o tratamento com Flanax[®] XR 660 mg (naproxeno sódico) em pacientes com histórico de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca, pois existem relatos de retenção de líquidos, hipertensão e edema associados ao tratamento com AINEs.

Pessoas que necessitam de dieta com restrição de sal (sódio) devem considerar que cada comprimido de Flanax[®] XR 660 mg contém 60 mg de sódio. Em pacientes com insuficiência renal, Flanax[®] XR 660 mg 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.

Naproxeno pode atenuar o efeito antiplaquetário do ácido acetilsalicílico. Converse com seu paciente para saber se ele está utilizando ácido acetilsalicílico antes de iniciar o uso de Flanax[®] XR 660 mg (vide Interações Medicamentosas).

• 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. Flanax[®] XR 660 mg



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

• **Reações anafiláticas (anafilactoides)**

Pacientes com ou sem histórico de hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico, a outros anti-inflamatórios não esteroidais ou a produtos contendo naproxeno podem apresentar reações de hipersensibilidade, inclusive reações anafiláticas (anafilactoides). Essas reações também podem ocorrer em indivíduos com histórico de angioedema, hiperreatividade 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 anafilactoides, 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 sódico ou de outros anti-inflamatórios não esteroidais.

• **Precauções relacionadas à fertilidade, gravidez e lactação**

Fertilidade

Há certa evidência de que as substâncias inibidoras da ciclooxigenase / 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 sódico provoca atraso no trabalho de parto em animais e também afeta o sistema cardiovascular fetal no ser humano (fechamento do ducto arterioso). Portanto, Flanax® XR 660 mg (naproxeno sódico) não deve ser utilizado durante a gestação, exceto se estritamente necessário e sob orientação médica. O tratamento com naproxeno sódico 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 sódico durante a amamentação.

O uso de Flanax® XR 660mg (naproxeno sódico) 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 sódico. 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 (vide Posologia e Modo de Usar).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação com outros medicamentos

- ciclosporina: pode ocorrer aumento das concentrações de ciclosporina, elevando o risco de nefrotoxicidade.
- lítio: pode ocorrer aumento dos níveis de lítio, induzindo a náusea, polidipsia, poliúria, tremor e confusão.
- metotrexato em doses iguais ou acima de 15 mg/semana: aumento da concentração e consequentemente da toxicidade do metotrexato.
- Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) incluindo o ácido acetilsalicílico: aumento do risco de úlcera e sangramento gastrointestinal (vide Advertências e Precauções)
Ácido acetilsalicílico em baixas doses: naproxeno pode reduzir a inibição plaquetária irreversível induzida pelo ácido acetilsalicílico. Dados clínicos de farmacodinâmica sugerem que uso concomitante de naproxeno sódico por mais de um dia consecutivo inibe os efeitos da atividade antiplaquetária de baixas doses do ácido acetilsalicílico. Esta inibição pode ocorrer por vários dias mesmo após a interrupção do tratamento com naproxeno sódico. A relevância clínica desta interação não é conhecida. O uso de naproxeno sódico em pacientes com maior risco cardiovascular pode limitar a proteção cardiovascular do ácido acetilsalicílico.
- Anticoagulantes: os AINEs podem aumentar o efeito de anticoagulantes, como a varfarina (vide Advertências e Precauções). Os anticoagulantes e outras substâncias que influenciam a hemostasia aumentam o risco de sangramento e requerem cuidadoso monitoramento.
- Antiplaquetários e inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs): aumento do risco de sangramento gastrointestinal (vide Advertências e Precauções).
- Corticosteroides: maior risco de úlcera ou sangramento gastrointestinal (vide Advertências e Precauções).
- Diuréticos e anti-hipertensivos, inclusive os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA): Especialmente em pacientes com nefropatia preexistente, a eficácia dos diuréticos e anti-hipertensivos pode ser reduzida.

Durante tratamentos de curta duração com naproxeno sódico, não parece haver interações clinicamente significativas e relevantes com os seguintes medicamentos: antiácidos, medicamentos para diabetes, hidantoína, probenecida e zidovudina.

• Interação com alimentos

A administração com alimentos pode retardar a absorção de naproxeno.

• Interferência em exames laboratoriais

O naproxeno sódico pode interferir nas análises urinárias de esteroides 17-cetogênicos e do ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e da umidade.

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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.

O comprimido revestido de Flanax[®] XR 660 mg (naproxeno sódico) tem formato ovalado e coloração azulada apresentando de um lado a marcação Bayer e do outro 660.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.



8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Flanax[®] XR 660 mg (naproxeno sódico) deve ser administrado por via oral, com bastante líquido, sem mastigar e preferencialmente antes das refeições. Pacientes com o estômago sensível devem ser orientados a ingerir cada dose durante as refeições. Se a administração for junto com alimentos a absorção pode ser retardada.

Dose para adultos:

Comprimidos revestidos de 660 mg: Adultos e crianças com idade acima de 12 anos: tomar 1 comprimido a cada 24 horas enquanto durarem os sintomas.

A dose diária (24 horas) de 1 comprimido não deve ser excedida.

Os efeitos indesejáveis podem ser diminuídos tomando-se a menor dose eficaz pelo menor tempo necessário para controlar os sintomas.

Não se deve usar Flanax[®] XR 660 mg (naproxeno sódico) 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.

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

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

- Distúrbios gastrointestinais: os eventos adversos mais frequentes são de natureza gastrointestinal. Podem ocorrer úlceras pépticas, sangramento ou perfuração gastrointestinal, algumas vezes fatal, especialmente em idosos. Há relatos de náuseas, vômitos, diarreia, flatulência, obstipação, dispepsia, dor abdominal, melena, hematemese, 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.

O naproxeno sódico 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 com desfecho fatal
Sangue	Muito rara <0,01% e relatos	Distúrbios hematopoiéticos (leucopenia, trombocitopenia, agranulocitose, anemia aplástica, eosinofilia, anemia



	isolados	hemolítica)
Psiquiátrico	Muito rara <0,01% e relatos isolados	Distúrbios psiquiátricos, depressão, sonhos anormais, incapacidade de concentração
Neurológico	Frequente = 1% a <10%	Tontura, cefaleia, sensação de cabeça leve / tontura inespecífica
	Pouco frequente = 0,1% a <1%	Sonolência, insônia, estado de semiconsciência
	Muito rara <0,01% e relatos isolados	Meningite asséptica, disfunção cognitiva, convulsões
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 Steven's-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, eritema nodoso, erupção fixa à droga, liquen plano, reação pustulosa, erupções cutâneas, lúpus eritematoso sistêmico, reações de fotossensibilidade



		inclusive porfiria cutânea tardia (“pseudoporfiria”) 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
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, pirexia (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

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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

Pelo fato do naproxeno sódico ser rapidamente absorvido, são esperados níveis plasmáticos elevados e precoces. Alguns poucos pacientes apresentaram convulsões, no entanto não foi estabelecida uma relação causal clara com o naproxeno. Foram descritos alguns casos de insuficiência renal aguda reversível. A dose da substância que implica em risco de vida não é conhecida.

Se houver a ingestão de grande quantidade de naproxeno sódico, deve-se efetuar o esvaziamento gástrico e empregar as medidas usuais de suporte como administração de carvão ativado. A hemodiálise não diminui a concentração plasmática de naproxeno, em razão de seu elevado grau de ligação as proteínas. Não existe antídoto específico.

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

MS –1.7056.0126

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura – CRF-SP nº 16532

Fabricado por: **Bayer Bitterfeld GmbH**, Bitterfeld - Wolfen, Alemanha

Importado por: **Bayer S.A.**

Rua Domingos Jorge, 1100 - Socorro - 04779-900 - São Paulo - SP

CNPJ 18.459.628/0001-15

www.bayer.com.br

RESTRICTED



SAC 0800 7231010

sac@bayer.com

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



VE0222CCDS6.0_1017

RESTRICTED



Anexo B
Histórico de Alteração da bula de Paciente e Profissional da Saúde

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	Apresentações relacionadas
								(VP/VPS)	
10/11/2022	4928131/22-3	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2016	1179919/17-6	Registro de Medicamento	07/04/2021	Não aplicável	VP/ VPS	660 MG COM REV LIB PROL CT STR AL PLAS PES/PET/PEBD OPC x8/ x16
-	-	Notificação de alteração de Texto de Bula	22/08/2022	4581547/22-0	Redução do prazo de validade do medicamento	22/08/2022	7 e 9	VPS	660 MG COM REV LIB PROL CT STR AL PLAS PES/PET/PEBD OPC X 2/ x 4/ x8/ x10/ x16