



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

## DISPOSICIÓN N° 2255

BUENOS AIRES, 17 ABR 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000088-13-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

### CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto NAPRONTAG / NAPROXENO, forma farmacéutica y concentración: <sup>3</sup> COMPRIMIDOS, 250 mg; 500 mg; SUSPENSION 25 mg/ml, NAPRONTAG 24 / NAPROXENO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 750 mg, autorizado por el Certificado N° 36.264.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 233 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

<sup>6</sup> MCA



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

**DISPOSICIÓN N° 2255**

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:


ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 21 a 82, 98 a 145 y 217 a 232, desglosando de fojas 21 a 30, 51 a 66 y 98 a 113, para la Especialidad Medicinal denominada NAPRONTAG / NAPROXENO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 250 mg; 500 mg; SUSPENSIÓN 25 mg/ml, NAPRONTAG 24 / NAPROXENO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 750 mg, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 36.264 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-000088-13-3

DISPOSICIÓN N° **2255**

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



MCA



PROYECTO DE PROSPECTO

**NAPRONTAG®**  
**NAPROXENO**

Comprimidos 250 mg y 500 mg

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

**COMPOSICION**

Cada comprimido de **NAPRONTAG®** 250 mg contiene: Naproxeno 250 mg.  
Excipientes: Lactosa monohidrato; Almidón de maíz; Povidona; AC-DI-SOL; Estearato de magnesio 0,80 mg.

Cada comprimido de **NAPRONTAG®** 500 mg contiene: Naproxeno 500 mg.  
Excipientes: Lactosa monohidrato; Almidón de maíz; Povidona; AC-DI-SOL ; Estearato de magnesio; Amarillo de quinolina LA; Amarillo ocase LA.

**ACCIÓN TERAPEUTICA**

Código ATC: M01A E02

Antiinflamatorio y Antirreumático no esteroide.

**INDICACIONES**

*Adultos:*

Tratamiento de la artritis reumatoidea, osteoartrosis (artritis degenerativa), espondilitis anquilosante, gota aguda, trastornos musculoesqueléticos agudos y dismenorrea.

*Niños:*

Artritis reumatoidea juvenil.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS**

**Propiedades farmacodinámicas**

El naproxeno es un compuesto analgésico antiinflamatorio no esteroide con propiedades antipiréticas, como se ha demostrado en animales. Naproxeno exhibe su efecto antiinflamatorio incluso en animales adrenalectomizados lo que indica que su acción no está mediada a través del eje hipófiso-suprarrenal.

Naproxeno inhibe la síntesis de prostaglandinas (al igual que otros AINE). Al igual que con otros AINEs, sin embargo, el mecanismo exacto de su acción anti-inflamatoria no se conoce.

**Propiedades farmacocinéticas**

Naproxeno se absorbe completamente en el tracto gastrointestinal y los niveles pico plasmáticos se alcanzan en 2 a 4 horas. Naproxeno está presente en la sangre, principalmente como fármaco inalterado, unido extensamente a las proteínas plasmáticas. La vida media plasmática es de 12 a 15 horas, lo que permite que se alcance el estado estacionario dentro de los 3 días del inicio del tratamiento en un régimen de dosis dos veces al día. El grado de absorción no se ve significativamente afectado ya sea por los alimentos o la mayoría de los antiácidos. La excreción es casi en su totalidad a través de la orina, principalmente como naproxeno conjugado, con algo de fármaco inalterado. Metabolismo en niños es similar al de los adultos. La enfermedad hepática alcohólica crónica reduce la concentración plasmática total de naproxeno, pero aumenta la concentración de naproxeno libre. En los ancianos, la concentración plasmática de naproxeno libre está aumentada a pesar de que la concentración plasmática total no se modifica.

MCA

  
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.



**Datos pre-clínicos de seguridad**

*Carcinogenicidad*

Naproxeno se administró con alimentos a ratas Sprague-Dawley durante 24 meses a dosis de 8, 16 y 24 mg/kg/día. El naproxeno no fue carcinogénico en ratas.

*Mutagenicidad*

No se vio mutagenicidad en *Salmonella typhimurium* (5 líneas celulares), *Saccharomyces cerevisiae* (una línea celular), y ensayos de linfoma de ratón.

*Fertilidad*

Naproxeno no afectó a la fertilidad de ratas cuando se administró por vía oral en dosis de 30 mg/kg/día a machos y 20 mg/kg/día a hembras.

*Teratogenicidad*

Naproxeno no fue teratogénico cuando se administró durante la organogénesis por vía oral a ratas y conejos en dosis de 20 mg/kg/día.

*Reproducción Perinatal/Postnatal*

La administración oral de naproxeno a ratas preñadas a dosis de 2, 10 y 20 mg/kg/día durante el tercer trimestre del embarazo dio como resultado un trabajo de parto dificultoso. Estos son efectos conocidos de esta clase de compuestos y se demostraron en ratas preñadas con aspirina y la indometacina.

**POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

**Vía de administración**

Para administración oral.

Para tomarse preferentemente con las comidas o después.

Las reacciones adversas pueden minimizarse utilizando la dosis mínima efectiva durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas (ver Advertencias y Precauciones).

**Adultos**

*Artritis reumatoidea, osteoartritis y espondilitis anquilosante*

500 mg a 1 g tomados en 2 dosis a intervalos de 12 horas o, alternativamente, como una sola administración. En los casos siguientes se recomienda una dosis de carga de 750 mg o 1 g por día durante la fase aguda:

- a) En pacientes que reportaron dolor intenso durante la noche o rigidez matutina.
- b) En los pacientes que cambiaron a **NAPRONTAG<sup>®</sup>** desde una dosis alta de otro compuesto antiirreumático.
- c) En la osteoartrosis donde el dolor es el síntoma predominante.

*Gota aguda*

Una dosis inicial de 750mg y luego 250 mg cada 8 horas hasta que el ataque haya pasado.

*Trastornos musculoesqueléticos agudos y dismenorrea*


500 mg inicialmente, seguidos por 250 mg en intervalos de 6-8 horas, según sea necesario, con una dosis máxima diaria después del primer día de 1250 mg.

**Ancianos**

Los estudios indican que aunque la concentración plasmática total de naproxeno no cambia, la fracción plasmática de naproxeno no unida está aumentada en los ancianos. La implicación de este hallazgo para la dosificación de **NAPRONTAG<sup>®</sup>** es desconocida. Al igual que con otros fármacos utilizados en los ancianos, es prudente utilizar la menor dosis efectiva y durante el menor tiempo posible ya que los pacientes ancianos son más propensos a eventos adversos. El paciente debe ser monitoreado regularmente para detectar sangrado gastrointestinal durante el tratamiento con AINE. Con respecto al efecto de eliminación reducida en ancianos referirse a la Sección Advertencias y Precauciones.

**Niños (mayores de 5 años)**

Mea

  
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.



*Para artritis reumatoidea juvenil:* 10 mg/kg/día tomados en dos dosis a intervalos de 12 horas. **NAPRONTAG**<sup>®</sup>, no se recomienda para su uso en cualquier otra indicación en niños menores de 16 años de edad.

**Insuficiencia renal/hepática**

En pacientes con insuficiencia renal o hepática debe considerarse una dosis más baja. **NAPRONTAG**<sup>®</sup> está contraindicado en pacientes con clearance de creatinina en condiciones iniciales de menos de 30 ml/minuto, porque en pacientes con insuficiencia renal severa o aquellos sometidos a diálisis se ha observado la acumulación de metabolitos de naproxeno (ver Contraindicaciones).

El tratamiento debe ser revisado a intervalos regulares y suspenderse si no se observa beneficio o se produce intolerancia.

**CONTRAINDICACIONES**

Antecedentes o úlcera péptica activa o hemorragia gastrointestinal activa (dos o más episodios distintos de úlcera o sangrado demostrado). Antecedente de hemorragia o perforación gastrointestinal, relacionadas con terapia anterior de AINEs.

Hipersensibilidad al naproxeno, naproxeno sódico, o a cualquiera de los excipientes. Dado que existe la posibilidad de reacciones de sensibilidad cruzada, **NAPRONTAG**<sup>®</sup> no debe administrarse a pacientes en los que aspirina u otros fármacos anti-inflamatorios/analgésicos no esteroides inducen el síndrome de asma, rinitis, pólipos nasales o urticaria. Estas reacciones tienen el potencial de ser mortales. Se han informado reacciones anafilácticas severas para el naproxeno en estos pacientes.

Insuficiencia hepática, cardíaca, o renal severa.

Naproxeno está contraindicado durante el último trimestre del embarazo (ver Embarazo y Lactancia).

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Las reacciones adversas pueden minimizarse utilizando la dosis mínima efectiva durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas (ver Posología y modo de administración y Riesgos gastrointestinales y cardiovasculares más adelante). Los pacientes tratados con AINEs a largo plazo deben ser sometidos a supervisión médica regular para monitorear los eventos adversos.

Los ancianos y/o los pacientes debilitados son particularmente susceptibles a los efectos adversos de los AINEs, especialmente sangrado gastrointestinal y perforación, que puede ser mortal. El uso prolongado de AINEs en estos pacientes no se recomienda. Donde se requiera tratamiento prolongado, los pacientes deben ser revisados periódicamente.

Las actividades antipiréticas y anti-inflamatorias de **NAPRONTAG**<sup>®</sup> pueden reducir la fiebre y la inflamación, disminuyendo así su utilidad como signos diagnósticos.

Puede precipitarse broncoespasmo en pacientes que sufran de, o con antecedentes de, asma bronquial o enfermedad alérgica.

Al igual que con otros medicamentos anti-inflamatorios no esteroides, puede ocurrir la elevación de una o más pruebas de función hepática. Las alteraciones hepáticas pueden ser el resultado de la hipersensibilidad más que de toxicidad directa. Se han informado reacciones hepáticas graves, incluyendo ictericia y hepatitis (algunos casos de hepatitis han sido mortales) con este fármaco al igual que con otros medicamentos anti-inflamatorios no esteroides. Se ha informado reactividad cruzada.

Naproxeno disminuye la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado. Este efecto debe tenerse en cuenta cuando se determinan los tiempos de sangrado.

A pesar de que no se ha informado retención de sodio en estudios metabólicos, es posible que los pacientes con función cardíaca comprometida o dudosa puedan encontrarse en riesgo mayor cuando toman **NAPRONTAG**<sup>®</sup>.

MCA



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

**Sangrado, ulceración y perforación gastrointestinal**

El sangrado, ulceración y perforación gastrointestinal, que puede ser mortal, se comunicado con todos los AINEs en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas de advertencia o antecedentes previos de eventos gastrointestinales serios.

El riesgo de sangrado gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor con dosis crecientes de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlcera, sobre todo si se complica con hemorragia o perforación (ver Contraindicaciones), y en los ancianos. Estos pacientes deben iniciar el tratamiento con la dosis más baja disponible. Para estos pacientes debe considerarse la terapia combinada con agentes protectores (por ejemplo misoprostol o inhibidores de la bomba de protones), y también para pacientes que requieren dosis bajas de aspirina en forma concomitante u otros fármacos probables de aumentar el riesgo gastrointestinal (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, sobre todo los ancianos, deben informar cualquier síntoma inusual abdominal (especialmente sangrado gastrointestinal), en particular en las etapas iniciales del tratamiento.

Se recomienda precaución en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que pueden aumentar el riesgo de úlcera o hemorragia, tales como corticosteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o agentes antiplaquetarios como aspirina (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Cuando ocurre sangrado gastrointestinal o ulceración en pacientes que reciben **NAPRONTAG®**, el tratamiento debe ser retirado.

Los AINEs deben administrarse con cuidado a los pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) ya que estas condiciones pueden exacerbarse (ver Reacciones Adversas).

**Efectos renales**

Se han notificado casos de función renal alterada, insuficiencia renal, nefritis intersticial aguda, hematuria, proteinuria, necrosis papilar renal y ocasionalmente síndrome nefrótico asociado con naproxeno.

**Insuficiencia renal vinculada a la producción reducida de prostaglandinas**

La administración de un AINE puede causar una reducción dependiente de la dosis en la formación de prostaglandinas y precipitar insuficiencia renal. Los pacientes con mayor riesgo de esta reacción son aquellos con deterioro de la función renal, disfunción cardíaca, disfunción hepática, aquellos que toman diuréticos y los ancianos. La función renal debe ser monitorizada en estos pacientes (ver Contraindicaciones).

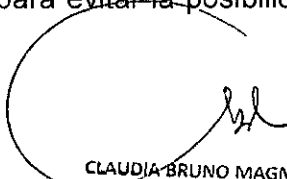
**Uso en pacientes con función renal alterada**

Como naproxeno se elimina en gran medida (95%) por excreción urinaria a través de filtración glomerular, debe usarse con gran precaución en pacientes con función renal alterada y se aconseja realizar control de la creatinina sérica y/o clearance de creatinina en estos pacientes. **NAPRONTAG®** está contraindicado en pacientes con un clearance de creatinina en condiciones iniciales de menos de 30 ml/minuto.

La hemodiálisis no disminuye la concentración plasmática de naproxeno debido al alto grado de unión a proteínas.

Algunos pacientes, especialmente aquellos cuyo flujo sanguíneo renal se ve comprometido, tal como en la depleción de volumen extracelular, cirrosis hepática, restricción de sodio, insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad renal preexistente, deben tener su función renal evaluada antes y durante el tratamiento con naproxeno. Algunos pacientes de edad avanzada en los que se puede esperar alteración de la función renal, así como los pacientes que usan diuréticos, también pueden entrar en esta categoría. En estos pacientes se debe considerar una reducción en la dosis diaria para evitar la posibilidad de acumulación excesiva de metabolitos de naproxeno.

MCA



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

**Uso en pacientes con función hepática alterada**

La enfermedad hepática alcohólica crónica y probablemente también otros tipos de cirrosis reducen la concentración plasmática total de naproxeno, pero la concentración plasmática de naproxeno libre se incrementa. La implicación de este hallazgo para la dosificación **NAPRONTAG®** es desconocida, pero es prudente utilizar la dosis mínima eficaz.

**Hematológica**

Los pacientes que tienen trastornos de la coagulación o están recibiendo terapia con medicamentos que interfieren con la hemostasia deben ser cuidadosamente observados si se administran productos que contienen naproxeno.

Los pacientes con riesgo elevado de hemorragia o aquellos en tratamiento completo contra la coagulación (por ejemplo, derivados del dicumarol) pueden estar en mayor riesgo de sangrado si se les da productos que contienen naproxeno en forma concurrente.

**Reacciones anafilácticas (anafilactoides)**

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad en individuos susceptibles. Las reacciones anafilácticas (anafilactoides) pueden ocurrir tanto en pacientes con y sin antecedentes de hipersensibilidad o exposición a aspirina, otros medicamentos anti-inflamatorios no esteroides o productos que contienen naproxeno. También pueden ocurrir en individuos con antecedentes de angioedema, reactividad broncoespástica (por ejemplo, asma), rinitis y pólipos nasales.

Las reacciones anafilactoides, como la anafilaxia, pueden tener un desenlace fatal.

**Esteroides**

Si la dosificación de esteroides se reduce o se elimina durante el tratamiento, la dosis de esteroides debe reducirse lentamente y los pacientes deben ser observados de cerca para detectar cualquier evidencia de efectos adversos, incluyendo la insuficiencia adrenal y la exacerbación de los síntomas de la artritis.

**Efectos oculares**

Los estudios no han mostrado cambios oculares atribuibles a la administración de naproxeno. En raros casos, se han notificado trastornos oculares adversos como papilitis, neuritis óptica retrobulbar y edema de papila, en usuarios de AINEs, incluyendo naproxeno, aunque no puede establecerse una relación de causa y efecto; en consecuencia, los pacientes que desarrollan alteraciones visuales durante el tratamiento con productos que contienen naproxeno deben hacerse un examen oftalmológico.

**Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares**

Para pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva leve a moderada se requiere control y asesoramiento adecuados, ya que han sido reportados retención de líquidos y edema en asociación al tratamiento con AINEs.

Los ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de los coxibs y algunos AINEs (especialmente en dosis altas y en tratamientos a largo plazo) puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). Aunque los datos sugieren que el uso de naproxeno (1.000 mg al día) puede estar asociado con un riesgo menor, no puede excluirse algún riesgo.

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular, sólo deben ser tratados con naproxeno tras una cuidadosa consideración. Esta misma valoración debería realizarse antes de iniciar el tratamiento a largo plazo de pacientes con factores de riesgo para eventos cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

**Lupus eritematoso sistémico y enfermedad mixta del tejido conectivo**

En pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y enfermedad mixta del tejido conectivo puede haber un riesgo mayor de meningitis aséptica (ver Reacciones Adversas).

MCA



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.



### ***Dermatológicas***

Reacciones cutáneas serias, algunas de ellas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, se han comunicado muy raramente en asociación con el uso de AINEs (ver Reacciones Adversas). Los pacientes parecen estar expuestos a riesgo mayor de estas reacciones al inicio del curso de la terapia: la aparición de las reacciones ocurren en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. **NAPRONTAG®** debe suspenderse a la primera aparición de rash cutáneo, lesiones de la mucosa, o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

### ***Precauciones relacionadas con la fertilidad***

El uso de naproxeno, como con cualquier fármaco conocido de inhibir la ciclooxigenasa/síntesis de prostaglandinas, puede perjudicar la fertilidad y no se recomienda en mujeres que intenten concebir. En las mujeres que tienen dificultades para concebir o están en tratamiento de infertilidad, debe ser considerado la retirada de naproxeno.

### ***Combinación con otros AINEs***

La combinación de productos que contienen naproxeno y otros AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, no se recomienda, debido a los riesgos acumulativos de inducir efectos adversos graves relacionados con el AINE.

## **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION**

La administración concomitante de antiácidos o colestiramina puede retardar la absorción de naproxeno pero no afecta el grado de absorción. La administración concomitante de alimentos puede retrasar la absorción de naproxeno, pero no afecta el grado de absorción.. Se considera inseguro tomar AINEs en combinación con anticoagulantes como warfarina o heparina menos que sea bajo supervisión médica directa, dado que los AINEs pueden potenciar los efectos de los anticoagulantes (ver Advertencias y Precauciones).

Otros analgésicos incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2: Evitar el uso concomitante de dos o más AINEs (incluyendo aspirina), ya que puede aumentar el riesgo de efectos adversos (ver Advertencias y Precauciones).

Debido al alto grado de unión a proteínas plasmáticas de naproxeno, los pacientes que reciben simultáneamente hidantoínas, anticoagulantes, otros AINEs, aspirina o sulfonamida de unión elevada a las proteínas deben observarse para detectar signos de sobredosis de estos fármacos. Los pacientes que reciben simultáneamente **NAPRONTAG®** y una hidantoína, sulfonamida o sulfonilurea deben observarse para el ajuste de la dosis si es necesario. No se han observado interacciones en estudios clínicos con naproxeno y anticoagulantes o sulfonilureas, pero, no obstante, se aconseja precaución puesto que la interacción se ha observado con otros agentes no esteroideos de esta clase.

Se recomienda precaución cuando **NAPRONTAG®** se administra conjuntamente con diuréticos, ya que puede haber una disminución del efecto diurético. Se ha informado que el efecto natriurético de la furosemida es inhibido por algunos fármacos de esta clase. Los diuréticos pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad de los AINEs.

También se ha informado la inhibición del clearance renal del litio que conduce a aumentos en las concentraciones plasmáticas de litio.

Naproxeno y otros antiinflamatorios no esteroideos pueden reducir el efecto antihipertensivo de fármacos antihipertensivos y puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal asociada con el uso de inhibidores de la ECA.

La administración concomitante de probenecid aumenta los niveles de naproxeno en plasma y extiende su vida media considerablemente.

Se recomienda precaución cuando se administra metotrexato en forma concurrente debido a una posible potenciación de su toxicidad, ya que el naproxeno, entre otros fármacos anti-

MCA



CLAUDIA BRÚNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.





inflamatorios no esteroides, se ha informado que reduce la secreción tubular de metotrexato en un modelo animal.

Los AINEs pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar los niveles plasmáticos de glucósido cardíaco cuando se co-administra con glucósidos cardíacos.

Al igual que con todos los AINE se recomienda precaución cuando se administra conjuntamente ciclosporina por el aumento del riesgo de nefrotoxicidad.

Los AINE no deben utilizarse por 8 - 12 días después de la administración de mifepristona dado que los AINEs pueden reducir los efectos de la mifepristona.

Al igual que con todos los AINEs, se debe tener precaución cuando se administran con cortico-esteroides, debido al riesgo incrementado de úlcera gastrointestinal o hemorragia.

Los datos en animales indican que los AINEs pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociadas a las quinolonas. Los pacientes que toman quinolonas pueden tener riesgo mayor de convulsiones.

Hay un riesgo aumentado de hemorragia gastrointestinal (ver Advertencias y Precauciones), cuando se combinan agentes antiplaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) con los AINEs. Hay un posible riesgo de nefrotoxicidad si los AINEs se administran con tacrolimus.

Hay un mayor riesgo de toxicidad hematológica cuando los AINEs se administran con zidovudina. Hay evidencia de un riesgo mayor de hemartrosis y hematoma en el pacientes hemofílicos VIH (+) que reciben tratamiento concomitante con zidovudina e ibuprofeno.

Se sugiere que la terapia con **NAPRONTAG®** se interrumpa temporalmente 48 horas antes de las pruebas de función adrenal se lleven a cabo, dado que naproxeno puede interferir en forma artificial con algunas pruebas de esteroides 17-cetogénicos. Del mismo modo, el naproxeno puede interferir con algunas valoraciones de ácido 5-hidroxiindolacético urinario.

### **Embarazo y Lactancia**

#### **Embarazo**

Se han informado anomalías congénitas en asociación con la administración de AINE en el hombre, sin embargo, estas son bajas en frecuencia y no parecen seguir ningún patrón discernible. Como con otros fármacos de este tipo, el naproxeno produce retraso en el parto en animales y también afecta el sistema cardiovascular fetal humano (cierre del ductus arterioso). El uso de **NAPRONTAG®** en el último trimestre del embarazo está contraindicado (ver Contraindicaciones). Los AINEs no deben utilizarse durante los dos primeros trimestres del embarazo, a menos que el beneficio potencial para la paciente supere el riesgo potencial para el feto.

#### **Parto y trabajo de parto**

No se recomiendan productos que contengan naproxeno en el trabajo de parto y parto, ya que, a través de su efecto inhibidor de síntesis de prostaglandinas, naproxeno puede afectar negativamente la circulación fetal e inhibir las contracciones, con una tendencia aumentada a la hemorragia en la madre y el niño.

#### **Lactancia**

Se ha encontrado naproxeno en la leche de madres en lactancia. El uso de **NAPRONTAG®** debe evitarse en pacientes que están amamantando.

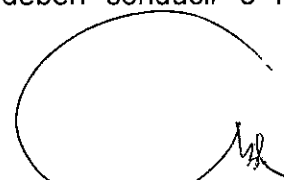
Ver la Sección Advertencias y Precauciones para la fertilidad femenina.

#### **Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinas**

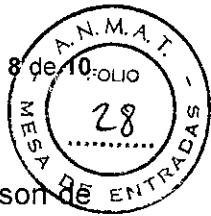
Algunos pacientes podrán experimentar somnolencia, mareos, vértigo, insomnio, fatiga, alteraciones visuales o depresión con el uso de **NAPRONTAG®**. Si los pacientes experimentan estos efectos no deseados o similares, no deben conducir o manejar maquinaria.

### **REACCIONES ADVERSAS**

MCA



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.



Los siguientes eventos adversos han sido informados con AINEs y con naproxeno.

*Trastornos gastrointestinales:* Los eventos adversos más comúnmente observados son de naturaleza gastrointestinal. pirosis, náuseas, vómitos, constipación, diarrea, flatulencia, dispepsia, malestar abdominal y malestar epigástrico. Las reacciones más serias que pueden ocurrir son la hemorragia gastrointestinal, que a veces es mortal, especialmente en los ancianos (ver Advertencias y Precauciones), úlcera péptica, perforación, úlcera gastrointestinal no péptica, melena, hematemesis, estomatitis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de la colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (ver Advertencias y Precauciones), esofagitis, gastritis y pancreatitis.

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático:* neutropenia, trombocitopenia, granulocitopenia incluyendo agranulocitosis, eosinofilia, leucopenia, anemia aplásica y anemia hemolítica.

*Trastornos del sistema inmune:* Se han informado reacciones de hipersensibilidad después del tratamiento con AINEs en pacientes con o sin antecedente de reacciones previas de hipersensibilidad a AINEs. Estas pueden consistir en (a) reacciones alérgicas no específicas y anafilaxia, (b) reactividad del tracto respiratorio que comprende asma, asma agravado, broncoespasmo o disnea, o (c) una variedad de trastornos de la piel, incluyendo rash de varios tipos, prurito, urticaria, púrpura, angioedema y, más raramente dermatosis exfoliativa y bullosa (incluyendo necrólisis epidérmica y eritema multiforme).

*Trastornos metabólicos y de la nutrición:* hiperpotasemia.

*Trastornos psiquiátricos:* insomnio, alteraciones del sueño, depresión, confusión y alucinaciones.

*Trastornos del sistema nervioso:* se han informado convulsiones, mareos, dolor de cabeza, vértigo, somnolencia, parestesia, neuritis óptica retrobulbar, incapacidad para concentrarse y disfunción cognitiva. Meningitis aséptica (especialmente en pacientes con las enfermedades autoinmunes existentes, como lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo), con síntomas como rigidez de nuca, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, fiebre o desorientación (ver Advertencias y Precauciones).

*Trastornos oculares:* Alteraciones visuales, opacidad de la córnea, papilitis y edema de papila.

*Trastornos del oído y del laberinto:* Tinnitus, trastornos de la audición incluyendo deterioro y vértigo.

*Trastornos cardíacos:* Se han informado edema, palpitaciones, insuficiencia cardíaca e insuficiencia cardíaca congestiva.

Los ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de los coxibs y algunos AINEs (especialmente en dosis altas y en tratamientos a largo plazo) puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) (ver Advertencias y Precauciones).

*Trastornos vasculares:* hipertensión, vasculitis.

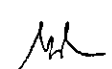
*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* Disnea, asma, neumonitis eosinofílica y edema pulmonar.

*Trastornos hepato biliares:* Ictericia, hepatitis fatal y pruebas anormales de la función hepática.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* Rash cutáneos incluyendo erupción asociada a fármaco, prurito, urticaria, equimosis, púrpura, sudoración. Raramente pueden ocurrir alopecia, eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, eritema nodoso, liquen plano, reacción pustulosa, LES, necrólisis epidérmica, muy raramente necrólisis epidérmica tóxica, reacciones de fotosensibilidad (incluidos los casos en los que la piel se asemeja a la porfiria cutánea tardía "pseudoporfiria") o reacciones parecidas a la epidermolisis bullosa.

Si se produce fragilidad de la piel, ampollas u otros síntomas sugestivos de pseudoporfiria, debe interrumpirse el tratamiento y monitorizar al paciente.

MCA

  
 CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
 APODERADA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 M.N. N°12261  
 AstraZeneca S.A.



*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:* Mialgia y debilidad muscular.  
*Trastornos renales y urinarios:* Incluyen, pero no se limitan a, nefritis glomerular, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, hematuria, aumento de creatinina sérica, necrosis papilar renal e insuficiencia renal.

*Trastornos del aparato reproductor y de la mama:* Infertilidad femenina.

*Trastornos generales y del sitio de administración:* Sed, fiebre, fatiga y malestar general.

### **SOBREDOSIS**

Los síntomas incluyen dolor de cabeza, pirosis, náuseas, vómitos, dolor epigástrico, hemorragia gastrointestinal, rara vez diarrea, desorientación, excitación, somnolencia, mareos, tinnitus, desvanecimiento. En los casos de intoxicación significativa son posibles la insuficiencia renal aguda y daños hepáticos.

Puede ocurrir depresión respiratoria y coma después de la ingestión de AINEs, pero son raros.

En un caso de sobredosis de naproxeno, la prolongación transitoria del tiempo de protrombina debido a hipotrombinemia puede haberse debido a la inhibición selectiva de la síntesis de factores de coagulación dependiente de vitamina K.

Algunos pacientes han experimentado convulsiones, pero no se sabe si éstas fueron relacionadas con el naproxeno o no. No se sabe qué dosis del fármaco sería potencialmente mortal.

Los pacientes deben ser tratados sintomáticamente, según se requiera. Dentro de una hora de la ingestión de una cantidad potencialmente tóxicos debe considerarse el carbón activado. Como alternativa en adultos debe considerarse el lavado gástrico dentro de una hora de la ingestión de una sobredosis potencialmente mortal.

Debe garantizarse una adecuada diuresis.

Las funciones renal y hepática deben ser estrechamente monitorizadas.

Los pacientes deben observarse durante al menos cuatro horas después de la ingestión de cantidades potencialmente tóxicas

Convulsiones frecuentes o prolongadas deben ser tratadas con diazepam por vía intravenosa.

Otras medidas pueden ser indicadas según el estado clínico del paciente.

La hemodiálisis no disminuye la concentración plasmática de naproxeno debido al alto grado de unión a proteínas. Sin embargo, la hemodiálisis todavía puede ser apropiada en un paciente con insuficiencia renal que ha tomado naproxeno.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:

*Hospital R. Gutierrez: (011) 4962-6666 / 2247*

*Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777.*

### **MODO DE CONSERVACION**

Conservar por debajo de 25°C, en su envase original.

### **PRESENTACIONES**

**NAPRONTAG® 250mg:** Envases conteniendo: 10 y 20 comprimidos

**NAPRONTAG® 500mg:** Envases conteniendo: 10, 20, 30, 50 y 60 comprimidos

**Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

MeA

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

2255

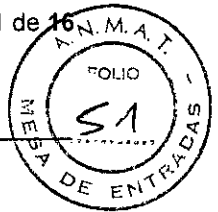
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 26.701 / 36.264

Elaborado en: Int. Tomkinson 2054, Beccar, Buenos Aires.  
**AstraZeneca S.A.**, Argerich 536 - B1706EQL - Haedo, Buenos Aires.  
Tel.: 0800 333 1247  
Directora Técnica: Nélide De Benedetti- Farmacéutica.

Fecha de revisión:  
Disposición ANMAT N° .....



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.



PROYECTO DE PROSPECTO

**NAPRONTAG® 24**  
**NAPROXENO**

Comprimidos de liberación prolongada 750 mg

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

**COMPOSICION**

Cada comprimido de liberación prolongada contiene: Naproxeno 750 mg.  
Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa; Estearato de magnesio, Amarillo ocase N°6 FD&C.

**ACCIÓN TERAPEUTICA**

Código ATC: M01AE02

Antiinflamatorio no esteroide y antirreumático.

**INDICACIONES**

**NAPRONTAG® 24** está indicado para:

- El tratamiento de los signos y síntomas de osteoartritis, artritis reumatoide, y espondilitis anquilosante
- El alivio de molestias menores y del dolor en músculos, huesos y articulaciones, del dolor leve a moderado acompañado de inflamación en lesiones músculo-esqueléticas (esguinces y distensiones) y en dismenorrea primaria.

**NAPRONTAG® 24** no se recomienda para el tratamiento inicial del dolor agudo debido a que la absorción de Naproxeno está retrasada.

Para los pacientes con un riesgo aumentado de desarrollar eventos adversos cardiovasculares y/o gastrointestinales, deben considerarse primero otras estrategias de manejo que NO incluyan el uso de AINEs. (Ver Contraindicaciones y Advertencias y precauciones)

El uso de **NAPRONTAG® 24** debe limitarse a la dosis efectiva más baja por la duración de tratamiento más corta posible con el fin de minimizar el riesgo potencial de eventos adversos cardiovasculares o gastrointestinales. (Ver Contraindicaciones y Advertencias y precauciones)

**NAPRONTAG® 24**, como un AINE, no trata la enfermedad clínica o previene su progresión.

**NAPRONTAG® 24**, como un AINE, sólo alivia los síntomas y disminuye la inflamación mientras el paciente continúa tomándolo.

*Pacientes geriátricos (> 65 años de edad):*

La evidencia a partir de estudios clínicos y la experiencia post-comercialización indican que el uso en la población geriátrica se asocia con diferencias en la seguridad (ver Advertencias y precauciones).

*Pacientes pediátricos (< 2 años de edad):*

**Naproxeno** no debe utilizarse en niños menores de 2 años de edad. No se han establecido la seguridad y eficacia en lactantes menores de 2 años de edad.

**NAPRONTAG® 24** no se ha estudiado en pacientes menores de 18 años.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS**

**Propiedades Farmacodinámicas**

**NAPRONTAG® 24** contiene Naproxeno, un miembro del grupo ácido arilacético de los AINEs. El Naproxeno es un fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE) con

MCA

  
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°22261  
AstraZeneca S.A.



propiedades analgésicas. El mecanismo de acción de Naproxeno, como el de otros AINEs, no se conoce completamente, pero puede estar relacionado con la inhibición de la prostaglandina sintetasa.

### Propiedades farmacocinéticas

El Naproxeno se absorbe rápida y completamente desde el tracto gastrointestinal. Después de la administración oral de Naproxeno, los niveles pico en plasma de anión Naproxeno se alcanzan en 2 a 4 horas, logrando condiciones de estado estacionario normalmente después de 4-5 dosis. Los niveles plasmáticos de Naproxeno y las áreas bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo aumentaron linealmente con incrementos de dosis de hasta 500 mg dos veces al día, pero dosis mayores resultaron en un efecto de meseta. La media de la vida media biológica del anión en seres humanos es de aproximadamente 13 horas, y a niveles terapéuticos está unido a la albúmina en más del 99%. Aproximadamente el 95% de la dosis se excreta en la orina, principalmente como naproxeno, 6-O-desmetil Naproxeno o sus conjugados. Se halló que la tasa de excreción coincide estrechamente con la velocidad de desaparición del fármaco del plasma. El fármaco no induce enzimas metabolizantes.

En niños con enfermedades reumáticas y edades comprendidas entre 5 y 16 años, Naproxeno alcanzó niveles plasmáticos máximos 2 a 4 horas después de la dosis oral y la media de la vida media plasmática fue de 11,5 a 14,1 horas. Se halló que el Naproxeno en Suspensión tiene una biodisponibilidad similar a los comprimidos de Naproxeno en dos estudios de dosis única realizados en 24 voluntarios sanos del sexo masculino. No se reportaron diferencias clínicamente significativas en la tolerancia entre las dos formas de dosificación.

Cuando Naproxeno se administra en la forma de liberación prolongada, los niveles plasmáticos máximos se retrasan y las concentraciones plasmáticas máximas se reducen en comparación a lo observado con las formulaciones de liberación estándar de Naproxeno. Las concentraciones plasmáticas mínimas, en estado estacionario, son equivalentes entre el Naproxeno en comprimidos de liberación prolongada administrado una vez al día y la correspondiente dosis estándar administrada dos veces al día. La proporción de concentración plasmática pico valle de 2,2 y 2,6 observada con la formulación de comprimidos estándar (375 mg b.i.d. y 500 mg b.i.d., respectivamente) se reduce a 1,6 y 1,8 con los comprimidos de 750 y 1000 mg de Naproxeno en comprimidos de liberación prolongada respectivamente, dando como resultado pequeñas fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas de Naproxeno con los comprimidos de Naproxeno en comprimidos de liberación prolongada.

El T<sub>máx</sub> promedio del Naproxeno en pacientes que recibieron comprimidos de liberación prolongada de 1000 mg inmediatamente después de una comida rica en grasas no difirió significativamente en comparación con el estado de ayuno (7,7 horas post-prandial; 9,7 horas de ayuno). La C<sub>máx</sub> media aumentó significativamente de 63,1 µg/ml (en ayunas) a 86,1 µg/ml (post-prandial). Este aumento de la C<sub>máx</sub> fue todavía menor que el observado con la dosis de 1000 mg de los comprimidos estándar de Naproxeno. En base a un intervalo de confianza del 95%, las AUCs fueron equivalentes cuando el comprimido de liberación prolongada fue administrado bajo condiciones de ayuno y no ayuno.

Se llevó a cabo un estudio de 28 días en 20 pacientes sobre pérdida de glóbulos rojos marcados con cromo 51 en heces con los comprimidos de liberación prolongada de 750 mg de Naproxeno. No hubo una diferencia estadísticamente significativa en la pérdida de glóbulos rojos entre los pacientes de 60 años de edad o menos y los mayores de 60 años.

MCA

  
CLAUDIA BRUNO MAGIASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

**POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**  
**Dosis Recomendada y Ajuste de la Dosificación****Adultos:***Osteoartritis/Artritis Reumatoide/Espondilitis Anquilosante*

Oral: La dosis diaria total usual para la osteoartritis, la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante es de 500 mg al día en dosis divididas. Puede incrementarse gradualmente a 750 o 1000 mg o disminuirse dependiendo de la respuesta del paciente.

Dosificación Diaria Recomendada

**NAPRONTAG® 24** Comprimidos de Liberación Prolongada: 1 comprimido de 750 mg una vez al día.

Los estudios no han demostrado ningún beneficio clínico significativo con el uso de dosis superiores a 1000 mg/día. En pacientes que toleran bien dosis más bajas de Naproxeno y que presentan sólo una respuesta parcial a 1000 mg/día, la dosis se puede aumentar a 1500 mg/día durante períodos limitados. La experiencia con 1500 mg/día de Naproxeno se limita al uso de los comprimidos estándar. Los comprimidos de **NAPRONTAG® 24** deben ingerirse con alimentos o con leche.

En el tratamiento de pacientes con 1500 mg/día de Naproxeno, el médico debe observar un beneficio clínico lo suficientemente mayor como para compensar el mayor riesgo potencial (ver Reacciones adversas).

Además, los pacientes con 1500 mg/día deben ser seguidos de cerca para detectar el desarrollo de cualquier evento adverso.

Durante la administración a largo plazo la dosis de Naproxeno se puede ajustar hacia arriba o hacia abajo dependiendo de la respuesta clínica del paciente. Una dosis más baja puede ser suficiente para la administración a largo plazo.

Los pacientes con artritis reumatoide u osteoartritis mantenidos en una dosis de 750 o 1000 mg/día en dosis divididas pueden cambiarse a una dosis diaria de **NAPRONTAG® 24** (Naproxeno de liberación prolongada) 750 mg, respectivamente. No se debe superar la dosis diaria única de **NAPRONTAG® 24**, y puede administrarse por la mañana o por la noche. El comprimido de **NAPRONTAG® 24** debe tragarse entero.

**NAPRONTAG® 24** no se ha estudiado en pacientes menores de 18 años de edad.

*Analgesia / Lesiones Musculoesqueléticas*

Oral: La dosis recomendada es de 750 mg/día dividida en dos o tres dosis/día. Esta puede incrementarse a 1000 mg/día si es necesario. Debe utilizarse la dosis eficaz más baja.

**NAPRONTAG® 24** no se recomienda para el tratamiento inicial del dolor agudo debido a que se retrasa la absorción de Naproxeno.

*Dismenorrea*

Oral: La dosis inicial recomendada es de dos comprimidos de 250 mg, seguida de un comprimido de 250 mg cada 6-8 horas, según sea necesario. La dosis diaria total no debe exceder los 5 comprimidos (1250 mg). Alternativamente, puede utilizarse un comprimido de 500 mg dos veces al día.

**NAPRONTAG® 24** no se recomienda para el tratamiento inicial del dolor agudo debido a que se retrasa la absorción de Naproxeno.

**Dosis olvidada**

La dosis olvidada debe tomarse tan pronto como se recuerde y luego se debe continuar el horario regular de dosificación. No deben tomarse dos dosis de **NAPRONTAG® 24** en el mismo momento.

**CONTRAINDICACIONES**

**NAPRONTAG® 24** está contraindicado en:

MCA

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.



- el contexto perioperatorio de la cirugía de injerto por bypass coronario (CABG). Aunque **NAPRONTAG® 24** no ha sido estudiado en esta población de pacientes, un AINE inhibidor selectivo de la COX-2 estudiado en dicho contexto ha llevado a una mayor incidencia de eventos tromboembólicos/cardiovasculares, infecciones quirúrgicas profundas y complicaciones de la herida esternal
- el tercer trimestre del embarazo, debido al riesgo de cierre prematuro del ductus arterioso y de parto prolongado
- mujeres que están amamantando, debido al potencial para reacciones adversas serias en los lactantes
- insuficiencia cardíaca grave no controlada
- hipersensibilidad conocida al Naproxeno o a cualquiera de los componentes/excipientes
- antecedente de asma, urticaria o reacciones de tipo alérgico después de tomar AAS u otros AINEs (es decir, síndrome completo o parcial de intolerancia a AAS-rinosinusitis, urticaria/angioedema, pólipos nasales o asma). Han ocurrido reacciones anafilácticas fatales en dichos individuos. Los individuos con los problemas médicos mencionados anteriormente están en riesgo de una reacción grave incluso si en el pasado han tomado AINEs sin ningún tipo de reacción adversa. Debe tenerse en cuenta el potencial de reactividad cruzada entre los diferentes AINEs (ver Advertencias y precauciones).
- úlcera gástrica/duodenal/péptica activa, sangrado gastrointestinal activo.
- hemorragia cerebrovascular u otros trastornos hemorrágicos
- enfermedad inflamatoria intestinal
- insuficiencia hepática severa o enfermedad hepática activa
- insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 ml/min o 0,5 ml/seg) o deterioro de la enfermedad renal (los individuos con grados menores de insuficiencia renal están en riesgo de deterioro de su función renal cuando se prescriben AINEs y deben ser controlados) (Ver Advertencias y precauciones)
- hiperpotasemia conocida (Ver Advertencias y precauciones)
- niños menores de 2 años de edad

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**


**Riesgo de Eventos Adversos Cardiovasculares (CV): Cardiopatía Isquémica, Enfermedad Cerebrovascular, Insuficiencia Cardíaca Congestiva (NYHA II-IV) (Ver Advertencias y precauciones).**

El Naproxeno es un fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE). El uso de algunos AINEs se asocia con una mayor incidencia de eventos adversos cardiovasculares (tales como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o eventos trombóticos) que pueden ser fatales. El riesgo puede aumentar con la duración de su uso. Los pacientes con enfermedad cardiovascular o factores de riesgo para enfermedad cardiovascular pueden tener un riesgo mayor.

Se debe tener precaución al prescribir **NAPRONTAG® 24** a cualquier paciente con enfermedad cardíaca isquémica (incluyendo pero no limitado a infarto agudo de miocardio, antecedente de infarto de miocardio y/o angina de pecho), enfermedad cerebrovascular (incluyendo, pero no limitado al accidente cerebrovascular, el infarto cerebrovascular, los ataques isquémicos transitorios y/o la amaurosis fugaz) y/o insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA II-IV).

El uso de AINEs, tales como el **NAPRONTAG® 24**, puede promover la retención de sodio de una forma dosis dependiente, a través de un mecanismo renal, que puede dar como resultado un aumento de la presión sanguínea y/o exacerbación de la insuficiencia cardíaca congestiva. (Ver Advertencias y precauciones)

MCA

  
**CLAUDIA BRUNO MAGNASCO**  
 APODERADA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 M.N. N°12261  
 AstraZeneca S.A.





No se han diseñado estudios clínicos randomizados con **NAPRONTAG® 24** para detectar diferencias en los eventos cardiovasculares en un contexto crónico. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se prescribe **NAPRONTAG® 24**.

**Riesgo de eventos adversos gastrointestinales (GI) (Ver Advertencias y precauciones).**

El uso de AINEs, tales como Naproxeno, se asocia con una mayor incidencia de eventos adversos gastrointestinales (como úlcera péptica/duodenal, perforación, obstrucción y hemorragia gastrointestinal).

*Generales*

Los pacientes frágiles o debilitados pueden tolerar peor los efectos secundarios y por lo tanto se debe prestar especial atención en el tratamiento de esta población. Para minimizar el riesgo potencial de un evento adverso, debe utilizarse la dosis efectiva más baja con la duración más corta posible. Al igual que con otros AINEs, se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes de edad avanzada que tienen más probabilidades de padecer insuficiencia renal, hepática o cardíaca. Para los pacientes de alto riesgo, deben considerarse tratamientos alternativos que no involucren a los AINEs.

No se recomienda el uso de **NAPRONTAG® 24** con otros AINEs, a excepción de AAS a bajas dosis para profilaxis cardiovascular, debido a la ausencia de pruebas que demuestren beneficios sinérgicos y al potencial de reacciones adversas aditivas. (Ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción)

**NAPRONTAG® 24** (Naproxeno) no debe utilizarse de forma concomitante con el fármaco relacionado Naproxeno sódico, ya que ambos circulan en el plasma como anión Naproxeno.

**Carcinogénesis y Mutagénesis**

No hay evidencia a partir de datos en animales de que Naproxeno sea carcinogénico o mutagénico.

**Eventos Cardiovasculares y Cerebrovasculares**

**NAPRONTAG® 24** es un fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE). El uso de algunos AINEs se asocia con una mayor incidencia de eventos adversos cardiovasculares (tales como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o eventos tromboticos) que pueden ser fatales. El riesgo puede aumentar con la duración del uso. Los pacientes con enfermedad cardiovascular o factores de riesgo para enfermedad cardiovascular pueden tener un mayor riesgo.

Se debe tener precaución al prescribir **NAPRONTAG® 24** a pacientes con factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular o enfermedad renal, tales como cualquiera de las siguientes (la lista NO es exhaustiva)

- Hipertensión
- Dislipidemia/hiperlipidemia
- Diabetes Mellitus
- Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA I)
- Enfermedad de las arterias coronarias (aterosclerosis)
- Enfermedad Arterial periférica
- Tabaquismo
- Clearance de creatinina < 60 ml/min o 1 ml/seg

El uso de AINEs, tales como **NAPRONTAG® 24**, puede dar lugar a nueva hipertensión o puede empeorar la hipertensión ya existente, cualquiera de los cuales puede aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares como se describió anteriormente. Por lo tanto, debe controlarse regularmente la presión arterial. Debe considerarse la posibilidad de discontinuar **NAPRONTAG® 24** ya sea ante el desarrollo o bien el empeoramiento de la hipertensión con su uso.

Meq

  
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

El uso de AINEs, tales como **NAPRONTAG® 24**, puede inducir retención de líquidos y edema, y puede exacerbar la insuficiencia cardíaca congestiva, a través de un mecanismo mediado por vía renal. (Ver Advertencias y precauciones).

Para los pacientes con un alto riesgo de desarrollar un evento adverso CV, se deben considerar en primer lugar otras estrategias de manejo que no incluyan el uso de AINEs. Para minimizar el riesgo potencial de un evento adverso CV, se debe utilizar la dosis efectiva más baja con la duración más corta posible.

### **Endocrino y Metabolismo**

**Corticosteroides:** **NAPRONTAG® 24** (Naproxeno) no es un sustituto de los corticosteroides. NO trata la insuficiencia de corticosteroides. La interrupción brusca de los corticosteroides puede conducir a una exacerbación de la enfermedad respondedora a los corticosteroides. Los pacientes en tratamiento prolongado con corticoides deben disminuir su terapia lentamente si se toma la decisión de interrumpir los corticosteroides. (Ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

### **Gastrointestinales**

Se puede producir toxicidad grave GI (a veces mortal), tal como úlcera péptica/duodenal, inflamación, perforación, obstrucción y hemorragia gastrointestinal, en cualquier momento, con o sin síntomas de advertencia, en los pacientes tratados con AINEs, tales como **NAPRONTAG® 24**. Los problemas menores del tracto GI superior, como dispepsia, ocurren frecuentemente en cualquier momento. Los profesionales de la salud deben permanecer alertas sobre la posibilidad de ulceración y sangrado en pacientes tratados con **NAPRONTAG® 24**, incluso en ausencia de síntomas del tracto GI previos. La mayoría de los informes espontáneos de eventos GI fatales son en pacientes ancianos o débiles y por lo tanto debe tenerse especial precaución en el tratamiento de esta población. Para minimizar el riesgo potencial de un evento adverso GI, se debe utilizar la dosis efectiva más baja con la duración más corta posible. Para los pacientes de alto riesgo, deben considerarse terapias alternativas que no involucren AINEs. (Ver Advertencias y precauciones.)

Los pacientes deben ser informados acerca de los signos y/o síntomas de toxicidad GI grave y deben ser instruidos para discontinuar el uso de **NAPRONTAG® 24** y buscar atención médica de emergencia si experimentan cualquiera de estos síntomas. No se ha demostrado la utilidad de la monitorización periódica de laboratorio, ni se ha evaluado adecuadamente. La mayoría de los pacientes que desarrollan un evento adverso grave del tracto GI superior durante el tratamiento con AINEs no tienen síntomas. Las úlceras del tracto GI superior, la hemorragia grosera o la perforación, causadas por AINEs, parecen producirse en aproximadamente 1% de los pacientes tratados por 3-6 meses, y en aproximadamente el 2-4% de los pacientes tratados durante un año. Estas tendencias se mantienen, aumentando así la probabilidad de desarrollar un evento GI grave en algún momento durante el curso del tratamiento. Incluso la terapia a corto plazo tiene sus riesgos.

Se debe tener precaución al prescribir **NAPRONTAG® 24** a pacientes con una antecedente previo de enfermedad ulcerosa péptica/duodenal o sangrado gastrointestinal ya que estos individuos tienen un riesgo 10 veces mayor de desarrollar una hemorragia GI cuando toman un AINE que los pacientes con ninguno de estos factores de riesgo. Otros factores de riesgo de ulceración y hemorragia GI incluyen los siguientes: infección por *Helicobacter pylori*, edad avanzada, uso prolongado de la terapia con AINEs, consumo excesivo de alcohol, tabaquismo, estado de salud general pobre o tratamiento concomitante con cualquiera de los siguientes:

- Anticoagulantes (por ejemplo, warfarina)
- Agentes antiplaquetarios (por ejemplo, AAS, clopidogrel)

MCA



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

- Corticosteroides orales (por ejemplo, prednisona)
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) (por ejemplo, citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina)

**Genitourinarias**

Algunos AINEs se asocian con síntomas urinarios persistentes (dolor vesical, disuria, polaquiuria), hematuria o cistitis. La aparición de estos síntomas puede ocurrir en cualquier momento después del inicio del tratamiento con un AINE. En caso de que se produzcan síntomas urinarios, en ausencia de una explicación alternativa, el tratamiento con **NAPRONTAG® 24** debe suspenderse para determinar si los síntomas desaparecen. Esto debe hacerse antes de que se lleven a cabo investigaciones o tratamientos urológicos.

**Hematológicas**

Los AINEs que inhiben la biosíntesis de prostaglandinas interfieren con la función plaquetaria en diversos grados; los pacientes que pueden verse adversamente afectados por dicha acción, tales como aquellos con anticoagulantes o que sufren de hemofilia o trastornos plaquetarios deben ser cuidadosamente observados cuando se administra **NAPRONTAG® 24**.

*Anticoagulantes:* Numerosos estudios han demostrado que el uso concomitante de AINEs y anticoagulantes aumenta el riesgo de hemorragia. El tratamiento concomitante de **NAPRONTAG® 24** con warfarina requiere una estrecha vigilancia de la razón internacional normalizada (RIN).

Incluso con el monitoreo del RIN terapéutico, puede ocurrir aumento del sangrado.

*Efectos antiplaquetarios:* Los AINEs inhiben la agregación plaquetaria y se ha demostrado que prolongan el tiempo de sangrado en algunos pacientes. A diferencia del ácido acetilsalicílico (AAS), su efecto sobre la función plaquetaria es cuantitativamente menor, o de duración más corta, y es reversible.

Naproxeno y otros AINEs no tienen eficacia probada como agentes antiplaquetarios y no deben ser utilizados como un sustituto del AAS u otros agentes anti-plaquetarios para la profilaxis de las enfermedades tromboembólicas cardiovasculares. Los tratamientos antiagregantes (por ejemplo, AAS) no deben ser interrumpidos. Existe alguna evidencia de que el uso de AINEs con ASA puede atenuar notablemente los efectos cardioprotectores del AAS. (Ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción)

La administración concomitante de **NAPRONTAG® 24** con dosis bajas de AAS aumenta el riesgo de ulceración GI y de complicaciones asociadas.

*Discrasias sanguíneas:* las discrasias sanguíneas (tales como neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia aplásica y agranulocitosis) asociadas con el uso de AINEs son raras, pero podrían ocurrir con consecuencias graves.

A veces se observa anemia en los pacientes que reciben AINEs, incluyendo **NAPRONTAG® 24**. Esto puede ser debido a la retención de líquidos, la pérdida de sangre gastrointestinal o a efectos incompletamente descritos sobre la eritropoyesis. Los pacientes en tratamiento prolongado con AINEs, incluyendo **NAPRONTAG® 24**, deben tener su hemoglobina o hematocrito controlado si presentan algún signo o síntoma de anemia o pérdida de sangre.

**Hepáticas/Biliares/Pancreáticas**

Al igual que con otros AINEs, pueden ocurrir elevaciones al límite de una o más pruebas de enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatasa alcalina) hasta en el 15% de los pacientes. Estas alteraciones pueden progresar, pueden permanecer esencialmente sin cambios, o pueden ser transitorias con la terapia continuada.

La enfermedad hepática alcohólica crónica y probablemente también otras formas de cirrosis reducen la concentración plasmática total de Naproxeno, pero la concentración plasmática de Naproxeno no unido se incrementa. Se desconoce la implicancia de este hallazgo para la administración de Naproxeno, pero se

MCA



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.



recomienda precaución cuando se requieren altas dosis. Es prudente utilizar la dosis efectiva más baja.

Un paciente con síntomas y/o signos sugestivos de disfunción hepática, o en quien se observa una prueba de función hepática anormal, debe ser evaluado para evidenciar el desarrollo de una reacción hepática más severa durante el tratamiento con este fármaco. Se han reportado reacciones hepáticas severas, incluyendo ictericia y casos de hepatitis fatal, necrosis hepática e insuficiencia hepática, algunas de ellas con resultados mortales, con el uso de AINEs.

Aunque dichas reacciones son raras, si las pruebas hepáticas anormales persisten o empeoran, si se desarrollan signos y síntomas clínicos compatibles con enfermedad hepática (por ejemplo, ictericia), o si ocurren manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, asociada con exantema, etc.), este fármaco debe ser discontinuado.

Si hay una necesidad de prescribir este fármaco en presencia de una función hepática alterada, se debe hacer bajo estricta observación.

#### **Reacciones de hipersensibilidad:**

*Reacciones Anafilactoides:* Como con los AINEs en general, se han producido reacciones anafilactoides en pacientes sin exposición previa conocida al Naproxeno. En la experiencia post-comercialización, se han reportado casos raros de reacciones anafilácticas/anafilactoides y de angioedema en pacientes que reciben Naproxeno. No se debe administrar **NAPRONTAG® 24** a pacientes con la tríada AAS. Este complejo de síntomas ocurre típicamente en pacientes asmáticos que sufren de rinitis con o sin pólipos nasales, o que presentan broncoespasmo grave, potencialmente mortal después de tomar AAS u otros AINEs (ver Contraindicaciones).

*Intolerancia a AAS:* **NAPRONTAG® 24** no debe administrarse a pacientes con síndrome completo o parcial de intolerancia-AAS (rinosinusitis, urticaria/angioedema, pólipos nasales, asma) en quienes el asma, la anafilaxia, el angioedema/urticaria, la rinitis u otras manifestaciones alérgicas son precipitadas por el AAS u otros AINEs. Han ocurrido reacciones anafilácticas mortales en dichos individuos. Además, los individuos con los problemas médicos mencionados previamente están en riesgo de una reacción grave incluso si han tomado AINEs en el pasado sin ningún tipo de reacción adversa (ver Contraindicaciones).

*Sensibilidad cruzada:* Los pacientes sensibles a un AINE pueden asimismo ser sensibles a cualquiera de los otros AINEs.

*Reacciones cutáneas graves:* (Ver Advertencias y precauciones, piel)

#### **Inmunes**

(Ver Advertencias y precauciones, infección, meningitis aséptica)

#### **Infección**

**NAPRONTAG® 24**, en común con otros AINEs, puede enmascarar los signos y síntomas de una enfermedad infecciosa subyacente.

*Meningitis Aséptica:* Rara vez, con algunos AINEs, se han observado síntomas de meningitis aséptica (rigidez de nuca, cefaleas graves, náuseas y vómitos, fiebre o alteración de la conciencia). Los pacientes con trastornos autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, enfermedades mixtas del tejido conectivo, etc.) parecen estar predispuestos. Por lo tanto, en dichos pacientes, el médico debe estar atento al desarrollo de esta complicación.

#### **Neurológicas**

Algunos pacientes pueden experimentar somnolencia, mareos, visión borrosa, vértigo, tinnitus, pérdida de audición, insomnio o depresión con el uso de AINEs, tales como Naproxeno. Si los pacientes experimentan tal(es) reacción(es) adversa(s), deben tener precaución al realizar actividades que requieran un estado de alerta.

MCA



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

**Oftalmológicas**

Se ha reportado visión borrosa y/o disminuida con el uso de AINEs. Si se desarrollan tales síntomas debe suspenderse **NAPRONTAG® 24** y se debe realizar un examen oftalmológico. Debe llevarse a cabo un examen oftalmológico a intervalos periódicos en cualquier paciente que reciba **NAPRONTAG® 24** durante un período de tiempo prolongado.

**Consideraciones Perioperatorias**

(Ver Contraindicaciones, CABG)

**Psiquiátricas**

(Ver Advertencias y precauciones, neurológicas)

**Renales**

La administración a largo plazo de los AINEs en animales ha dado como resultado necrosis papilar renal y otras patologías renales anormales. En seres humanos, ha habido informes de nefritis intersticial aguda, hematuria, proteinuria de grado bajo y ocasionalmente síndrome nefrótico.

Se observa insuficiencia renal por el uso de AINEs en pacientes con condiciones pre-renales que conducen a la reducción del flujo sanguíneo renal o del volumen sanguíneo. En estas condiciones, las prostaglandinas renales ayudan a mantener la perfusión renal y la tasa de filtración glomerular (TFG). En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una reducción en la síntesis de prostaglandinas que conduce a un deterioro de la función renal. Los pacientes con mayor riesgo de esta reacción son aquellos con insuficiencia renal pre-existente (TFG < 60 ml/min o 1 ml/s), los pacientes deshidratados, los pacientes con dietas con restricción de sal, aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis, disfunción hepática, los que toman inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, bloqueantes de los receptores de angiotensina II, ciclosporina, diuréticos, y los que presentan edad avanzada. Se ha reportado insuficiencia renal severa o potencialmente mortal en pacientes con función renal normal o alterada después del tratamiento a corto plazo con AINEs. Incluso los pacientes en riesgo que demuestran la capacidad de tolerar un AINE bajo condiciones de estabilidad pueden descompensarse durante períodos de mayor estrés (por ejemplo, deshidratación debida a gastroenteritis). La interrupción de los AINEs es generalmente seguida por la recuperación al estado de pre-tratamiento.

Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con AINEs, tales como **NAPRONTAG® 24**, en pacientes con deshidratación considerable. Dichos pacientes deben rehidratarse antes de iniciar la terapia. También se recomienda precaución en pacientes con enfermedad renal pre-existente.

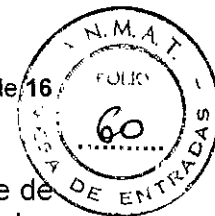
*Enfermedad Renal Avanzada:* (Ver Contraindicaciones)

*Balance de Fluidos y Electrolitos:* El uso de AINEs, como **NAPRONTAG® 24**, puede promover la retención de sodio en forma dependiente de la dosis, que puede conducir a la retención de fluidos y edema, y a consecuencias por el aumento de la presión arterial y exacerbación de la insuficiencia cardíaca congestiva. Por lo tanto, se debe tener precaución al prescribir **NAPRONTAG® 24** en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, compromiso de la función cardíaca, hipertensión, edad avanzada u otras condiciones que predisponen a retención de líquidos (ver Advertencias y precauciones, cardiovascular).

El uso de AINEs, tales como **NAPRONTAG® 24**, puede aumentar el riesgo de hiperpotasemia, especialmente en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal, edad avanzada, o en aquellos que reciben concomitantemente tratamiento con bloqueantes adrenérgicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II, ciclosporina, o algunos diuréticos. Los electrolitos deben controlarse periódicamente (ver Contraindicaciones).

MCA

  
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

**Respiratorias**

El asma inducido por AAS es una indicación poco frecuente pero muy importante de sensibilidad al AAS y a los AINEs. Se presenta con mayor frecuencia en los pacientes con asma que tienen pólipos nasales.

**Función Sexual/Reproducción**

El uso de **NAPRONTAG® 24**, como con cualquier fármaco conocido que inhiba ciclooxigenasa/ la síntesis de prostaglandina, puede afectar la fertilidad y no se recomienda en mujeres que intentan concebir. Por lo tanto, en las mujeres que tienen dificultades para concebir o que están bajo investigación por infertilidad, debe considerarse la suspensión de **NAPRONTAG® 24**.

**Piel**

En raros casos, se han asociado reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, dermatitis exfoliativa y eritema multiforme con el uso de algunos AINEs. Debido a que la tasa de estas reacciones es baja, por lo general han sido observadas durante la vigilancia post-comercialización en pacientes que toman otros medicamentos que también están asociados con el desarrollo potencial de estas reacciones cutáneas graves. Por lo tanto, la causalidad no está clara. Estas reacciones son potencialmente mortales, pero pueden ser reversibles si el agente causal es discontinuado y se establece un tratamiento apropiado. Los pacientes deben ser advertidos de que si experimentan una erupción cutánea deben interrumpir su AINE y contactar con su médico para evaluación y asesoramiento, incluyendo qué terapias adicionales se deben suspender.

**Poblaciones especiales**

*Mujeres embarazadas:* **NAPRONTAG® 24** está contraindicado para su uso durante el tercer trimestre del embarazo debido al riesgo de cierre prematuro del ductus arterioso y al potencial de prolongación del parto.

Se debe tener precaución al prescribir **NAPRONTAG® 24** durante el primer y segundo trimestre del embarazo.

La inhibición de la síntesis de prostaglandina puede afectar adversamente el embarazo y/o el desarrollo embrio-fetal. Los datos de estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de aborto involuntario y de malformaciones cardíacas cuando se utiliza un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en el embarazo temprano.

En animales, se ha demostrado que la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas resulta en aumento de pérdida pre- y post-implantación y de la mortalidad embrio-fetal. Además, se ha reportado el aumento de la incidencia de varias malformaciones, incluso cardiovasculares, en animales que reciben un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el período organogénico.


**NAPRONTAG® 24** no se recomienda en el trabajo de parto y en el parto, ya que, a través de su efecto inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar negativamente a la circulación fetal e inhibir las contracciones uterinas, aumentando por lo tanto el riesgo de hemorragia uterina.

*Mujeres en Lactancia:* (ver Contraindicaciones)

*Pacientes Pediátricos:* (Ver Contraindicaciones)

*Pacientes Geriátricos:* Los pacientes mayores de 65 años (denominados en el presente documento como de edad avanzada o ancianos) y los pacientes frágiles o debilitados son más susceptibles a una variedad de reacciones adversas por los AINEs. La incidencia de estas reacciones adversas aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. Además, estos pacientes son menos tolerantes a la ulceración y al sangrado. La mayoría de los reportes de eventos GI fatales se desarrollan en esta población. Los pacientes de edad avanzada también corren el riesgo de daño esofágico inferior incluyendo ulceración y sangrado. Para estos

MCA



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

pacientes, debe considerarse la posibilidad de una dosis inicial más baja que la recomendada generalmente, con ajuste individual cuando sea necesario y bajo estrecha supervisión.

### Controles y Pruebas de Laboratorio

Los pacientes en tratamiento a largo plazo con **NAPRONTAG® 24** deben tener su presión arterial controlada regularmente y debe llevarse a cabo un examen oftalmológico a intervalos periódicos (ver Advertencias y precauciones, cardiovasculares y oftalmológicos).

Deben comprobarse los valores de hematocrito, hemoglobina, glóbulos rojos (eritrocitos), glóbulos blancos (leucocitos) y plaquetas en los pacientes bajo tratamiento a largo plazo con **NAPRONTAG® 24**. Además, la terapia concurrente con warfarina requiere un control riguroso de la razón internacional normalizada (RIN) (Ver Advertencias y precauciones, hematológicos).

Las transaminasas séricas y la bilirrubina deben ser controladas regularmente durante el tratamiento con **NAPRONTAG® 24** (Ver Advertencias y precauciones).

La creatinina sérica, el clearance de creatinina y la urea sérica deben verificarse en los pacientes durante la terapia con **NAPRONTAG® 24**. Los electrolitos incluyendo el potasio sérico deben ser monitorizados periódicamente (Ver Advertencias y precauciones, renal).

Se recomienda el monitoreo de la concentración plasmática de litio cuando se detiene o se comienza el tratamiento con **NAPRONTAG® 24**.

## INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

### Interacciones entre fármacos

*Ácido acetilsalicílico (AAS) u otros AINEs:* El uso de **NAPRONTAG® 24** junto con cualquier otro AINE, incluyendo los de venta libre (como el AAS y el ibuprofeno) para lograr efectos analgésicos y/o antiinflamatorios no se recomienda debido a la falta de evidencia que demuestre beneficios sinérgicos y al potencial de reacciones adversas aditivas.

La excepción es el uso de bajas dosis de AAS para protección cardiovascular, cuando otro AINE está siendo utilizado por su efecto analgésico/anti-inflamatorio, teniendo en cuenta que la combinación de la terapia con AINEs se asocia con reacciones adversas aditivas.

Algunos AINEs (por ejemplo, ibuprofeno) pueden interferir con los efectos antiplaquetarios del AAS a bajas dosis, posiblemente compitiendo con el AAS por el acceso al sitio activo de la ciclooxigenasa-1.

*Unión de Fármacos a la Albúmina:* El anión Naproxeno puede desplazar de sus sitios de unión a otros fármacos que también se unen a la albúmina y puede conducir a interacciones farmacológicas. Por ejemplo, en pacientes que reciben bishidroxicumarina o warfarina, la adición de **NAPRONTAG® 24** podría prolongar el tiempo de protrombina. Estos pacientes, por lo tanto, deben estar bajo observación cuidadosa. De manera similar, los pacientes que reciben **NAPRONTAG® 24** y una hidantoína, sulfonamida o sulfonilurea deben ser observados para ver si es necesario el ajuste de la dosis.


*Antiácidos:* La tasa de absorción de Naproxeno se ve alterada por la administración concomitante de antiácidos pero no se ve influenciada por la presencia de alimentos.

*Anticoagulantes:* (Ver Advertencias y precauciones)

*Antihipertensivos:* Los AINEs pueden reducir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA).

Las combinaciones de inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II, o diuréticos con los AINEs podrían aumentar el riesgo de insuficiencia renal aguda e hiperpotasemia. La presión arterial y la función renal (incluyendo los electrolitos) deben

MCA



CLAUDIA BRUND MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.



ser controladas más de cerca en esta situación, ya que ocasionalmente, puede haber un aumento sustancial de la presión arterial.

Naproxeno y otros fármacos anti-inflamatorios no esteroideos pueden reducir el efecto antihipertensivo del propranolol y de otros beta-bloqueantes, así como de otros agentes antihipertensivos.

*Agentes antiplaquetarios (incluyendo AAS):* Existe un mayor riesgo de hemorragia, debido a la inhibición de la función plaquetaria, cuando se combinan agentes antiplaquetarios con los AINEs, como **NAPRONTAG® 24**. (Ver Advertencias y precauciones)

*Ciclosporina:* La inhibición de la actividad de la prostaglandina renal por los AINEs puede aumentar la concentración plasmática de ciclosporina y/o el riesgo de nefrotoxicidad inducido por ciclosporina. Los pacientes deben ser controlados cuidadosamente durante el uso concurrente.

*Colestiramina:* La administración concomitante de colestiramina puede retrasar la absorción de Naproxeno, pero no afecta a su extensión.

*Digoxina:* La administración concomitante de un AINE con digoxina puede resultar en un aumento de las concentraciones de digoxina que puede producir toxicidad digitálica. Puede requerirse una mayor vigilancia y el ajuste de la dosis de los glucósidos digitálicos durante y después de la terapia concomitante con AINEs.

*Diuréticos:* Los estudios clínicos así como las observaciones posteriores a la comercialización han demostrado que los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos.

*Glucocorticoides:* Algunos estudios han demostrado que el uso concomitante de AINEs y glucocorticoides orales aumenta el riesgo de eventos adversos gastrointestinales tales como ulceración y sangrado. Esto especialmente es en el caso de los individuos de mayor edad (> 65 años de edad).

*Litio:* se recomienda la monitorización de las concentraciones plasmáticas de litio al suspender o comenzar un tratamiento con AINEs, ya que puede ocurrir un aumento de las concentraciones del litio.

*Metotrexate:* Se recomienda precaución con la administración concomitante de Naproxeno y metotrexate ya que se ha reportado que Naproxeno y otros agentes anti-inflamatorios no esteroideos reducen la secreción tubular de metotrexate en un modelo animal, aumentando posiblemente de ese modo su toxicidad.

*Probenecid:* La administración conjunta de probenecid aumenta los niveles plasmáticos del anión Naproxeno y extiende su vida media plasmática significativamente. Se recomienda precaución cuando se administra probenecid simultáneamente.

*Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs):* La administración simultánea de AINEs y ISRS pueden aumentar el riesgo de úlcera y hemorragia gastrointestinal (ver Advertencias y precauciones).

#### **Interacciones Fármaco-Alimentos**

La administración concomitante de alimentos puede retrasar la absorción de Naproxeno, pero no afecta a su extensión.

#### **Interacciones Fármaco-Productos Herbales**

No se han establecido interacciones con productos herbales.

#### **Interacciones Fármaco-Laboratorio**

No se han establecido interacciones con pruebas de laboratorio.

#### **Interacciones Fármaco-Estilo de Vida**

No hay estudios específicos sobre los efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria. Los pacientes que presenten alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central deberían abstenerse de estas actividades.

El uso simultáneo de alcohol con un AINE puede aumentar el riesgo de efectos secundarios gastrointestinales, incluyendo ulceración y hemorragia

MCA



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.



Las reacciones adversas más frecuentes encontradas con los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos son las gastrointestinales, de las cuales la úlcera péptica, con o sin sangrado, es la más grave. Han ocurrido casos mortales particularmente en los ancianos.

Como con todos los fármacos de esta clase, la frecuencia y severidad de los eventos adversos dependen de varios factores: la dosis del fármaco y la duración del tratamiento; la edad, el sexo, la condición física del paciente, los diagnósticos médicos concomitantes o los factores de riesgo individuales.

**Reacciones adversas al fármaco en estudios clínicos**

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy específicas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica y no deben ser comparadas con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco. La información sobre reacciones adversas a un fármaco a partir de estudios clínicos es útil para la identificación de los eventos adversos relacionados con el fármaco y sus tasas aproximadas.

Un estudio clínico halló que las reacciones gastrointestinales fueron más frecuentes y más graves en pacientes con artritis reumatoide que ingirieron dosis diarias de 1500 mg de Naproxeno en comparación con los que recibieron 750 mg de Naproxeno.

Las reacciones adversas en los ensayos clínicos controlados en 960 pacientes con artritis reumatoide u osteoartritis tratados con los comprimidos estándar de Naproxeno se enumeran a continuación.

**Tabla 1: Reacciones Adversas al Fármaco Más Frecuentes en Ensayos Clínicos (3%-9% y 1%-3%)**


Sistema corporal	Incidencia	Reacción adversa
Gastrointestinal	3%-9%	Acidez gástrica, constipación, dolor abdominal náuseas
	1%-3%	Diarrea, dispepsia, estomatitis, diverticulitis, sangrado gastrointestinal
Sistema Nervioso Centr	3%-9%	Cefalea, mareos, somnolencia
	1%-3%	Aturdimiento, vértigo, depresión, fatiga. Ocasionalmente, los pacientes tuvieron que interrumpir el tratamiento debido a la gravedad de alguno de estos síntomas (cefaleas y mareos)
Dermatológico	3%-9%	Prurito, equimosis, erupciones cutáneas
	1%-3%	Sudoración, púrpura
Cardiovascular	3%-9%	Disnea, edema periférico
	1%-3%	Palpitaciones
Sentidos especiales	3%-9%	Tinnitus
	1%-3%	Trastornos auditivos
General	1%-3%	Sed

**Tabla 2: Reacciones Adversas al Fármaco Menos Frecuentes en Ensayos Clínicos (<1%)**

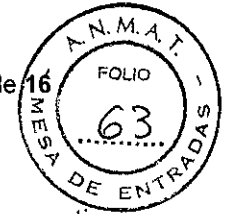
**Gastrointestinal**

sangrado gastrointestinal, hematemesis, melena, úlcera péptica con o sin sangrado y/o perforación, vómitos, estomatitis ulcerativa

MCA



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
 APODERADA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 M.N. N°12261  
 AstraZeneca S.A.



incapacidad para concentrarse, malestar, mialgia, insomnio y disfunción cognitiva (por ejemplo, disminución del lapso de atención, pérdida de la memoria a corto plazo, dificultad con los cálculos)

**Dermatológicas**

alopecia, urticaria, erupción cutánea, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica, dermatitis fotosensible, dermatitis exfoliativa, eritema nodoso

**Hepáticas**

pruebas de función hepática anormales, ictericia, colestasis y hepatitis

**Cardiovasculares  
Renales**

insuficiencia cardíaca congestiva y vasculitis  
nefritis glomerular, hematuria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, nefropatía y necrosis tubular

**Hematológicas**

eosinofilia, granulocitopenia, leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica y anemia hemolítica  
alteración de la audición y trastornos visuales

**Sentidos especiales****Reproducción, mujeres**

infertilidad

**Generales**

debilidad muscular, reacciones anafilactoides, trastornos menstruales, pirexia (fiebre y escalofríos), edema angioneurótico, hiperglucemia, hipoglucemia y neumonitis eosinofílica

**Reacciones Adversas al Fármaco Post-Comercialización**

Los siguientes eventos adversos adicionales han sido reportados con los AINEs, incluyendo Naproxeno y Naproxeno sódico:

**Gastrointestinales**

Úlceras pépticas, perforación o hemorragia GI, a veces mortal, particularmente en ancianos. Acidez gástrica, náuseas, esofagitis, vómitos, diarrea, flatulencias, constipación, dispepsia, dolor abdominal, úlcera gastrointestinal no péptica, melena, hematemesis, estomatitis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis ulcerosa y de enfermedad de Crohn, pancreatitis, gastritis.

**Infecciones**

meningitis aséptica

**Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático**

agranulocitosis, anemia aplásica, eosinofilia, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia

**Trastornos del Sistema Inmune**

reacciones anafilactoides

**Trastornos Metabólicos y Nutricionales**

hiperpotasemia

**Trastornos Psiquiátricos**

depresión, alteraciones del sueño, insomnio

**Trastornos del Sistema Nervioso**

mareos, somnolencia, cefaleas, aturdimiento, neuritis óptica retrobulbar, convulsiones, disfunción cognitiva, incapacidad para concentrarse

**Trastornos Oculares**

alteraciones visuales, opacidad corneal, papilitis, papiledema


**Trastornos del Oído y del Laberinto**

deterioro auditivo, alteraciones auditivas, tinnitus, vértigo

**Trastornos Cardíacos**

palpitaciones, se ha reportado insuficiencia cardíaca en asociación con el tratamiento con AINEs, insuficiencia cardíaca congestiva

MCA



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

hipertensión, vasculitis

**Trastornos Respiratorios,  
Torácicos y Mediastínicos  
Trastornos Hepatobiliares**

Los ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de coxibs y de algunos AINEs (especialmente a altas dosis y en el tratamiento a largo plazo) puede asociarse con un pequeño aumento del riesgo de eventos tromboticos arteriales (por ejemplo infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). disnea, edema pulmonar, asma, neumonitis eosinofílica

**Trastornos Cutáneos y del  
Tejido Subcutáneo**

hepatitis (algunos casos de hepatitis han sido mortales), ictericia equimosis, picazón (prurito), púrpura, erupciones cutáneas, sudoración, alopecia, necrólisis epidérmica, muy rara vez necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, reacciones bullosas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, eritema nodoso, erupción medicamentosa fija, liquen plano, reacción pustulosa, erupción cutánea, lupus eritematoso sistémico, urticaria, reacciones de fotosensibilidad, incluyendo casos raros similares a la porfiria cutánea tardía ("pseudoporfiria") o epidermolisis bullosa y edema angioneurótico.

**Trastornos  
Musculoesqueléticos y del  
Tejido Conectivo  
Trastornos Renales y  
Urinarios**

Si ocurre fragilidad cutánea, ampollas u otros síntomas sugestivos de pseudoporfiria, debe interrumpirse el tratamiento y se debe monitorizar al paciente. mialgia, debilidad muscular

**Trastornos Mamarios y del  
Sistema Reproductivo  
Trastornos Generales y  
Condiciones del Sitio de  
Administración  
Exámenes  
Complementarios**

hematuria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, enfermedad renal, insuficiencia renal, necrosis papilar renal

infertilidad femenina

edema, sed, pirexia (escalofríos y fiebre), malestar general

pruebas anormales de la función hepática, aumento de la creatinina sérica

**SOBREDOSIS  
Síntomas y signos**

La sobredosis significativa puede caracterizarse por mareos, somnolencia, desorientación, acidez gástrica, indigestión, dolor epigástrico, malestar abdominal, náuseas, vómitos, alteraciones transitorias de la función hepática, hipoprotrombinemia, disfunción renal, acidosis metabólica y apnea. Unos pocos pacientes han experimentado convulsiones, pero no está claro si estaban o no relacionadas con Naproxeno.

Puede ocurrir hemorragia gastrointestinal. Puede producirse hipertensión, insuficiencia renal aguda, depresión respiratoria y coma después de la ingestión de AINEs, pero son raros.

Se han reiterado reacciones anafilactoides con la ingesta terapéutica de AINEs, y pueden producirse después de una sobredosis.

MCA

  
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.



### Tratamiento

Los pacientes deben ser manejados con medidas sintomáticas y de soporte después de una sobredosis de AINEs. No existen antídotos específicos. La prevención de la absorción adicional (por ejemplo, carbón activado) puede estar indicada en pacientes atendidos dentro de las 4 horas de la ingesta con síntomas o después de una gran sobredosis. La diuresis forzada, la alcalinización de la orina, la hemodiálisis o la hemoperfusión pueden no ser útiles debido a la alta unión a proteínas.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:

*Hospital R. Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247*

*Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777.*

### MODO DE CONSERVACION

Conservar por debajo de 25°C, en su envase original.

### PRESENTACIONES

Envases conteniendo: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos de liberación controlada, siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario.

### MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 36.264

Elaborado en: Int. Tomkinson 2054, Beccar, Buenos Aires.

**AstraZeneca S.A.**, Argerich 536 - B1706EQL - Haedo, Buenos Aires.

Tel.: 0800 333 1247

Directora Técnica: Nélide De Benedetti– Farmacéutica.

Fecha de revisión:

Disposición ANMAT N° .....

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO

**NAPRONTAG<sup>®</sup>**  
**NAPROXENO**  
Suspensión 25 mg/ml

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Cada 100 ml de **NAPRONTAG<sup>®</sup>** suspensión oral contiene: Naproxeno 2,5 g.  
Excipientes: Acido fumárico; Cloruro de sodio; Metilparabeno; Azúcar granulada; Sorbitol solución 70%; Silicato aluminomagnésico; Sabor ananá; Sabor naranja; Amarillo ocaso; Agua destilada.

**ACCIÓN TERAPEUTICA**

Código ATC: M01AE02

Antinflamatorio no esteróide y antirreumático

**INDICACIONES**

**NAPRONTAG<sup>®</sup>** está indicado para:

- El tratamiento de los signos y síntomas de osteoartritis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y artritis reumatoide juvenil.
- El alivio de molestias menores y del dolor en músculos, huesos y articulaciones, del dolor leve a moderado acompañado de inflamación en lesiones músculo-esqueléticas (esguinces y distensiones) y en dismenorrea primaria.

Para los pacientes con un riesgo aumentado de desarrollar eventos adversos cardiovasculares y/o gastrointestinales, deben considerarse primero otras estrategias de manejo que no incluyan el uso de AINEs. (Ver Contraindicaciones y Advertencias y precauciones)

El uso de **NAPRONTAG<sup>®</sup>** debe limitarse a la dosis efectiva más baja por la duración de tratamiento más corta posible con el fin de minimizar el riesgo potencial de eventos adversos cardiovasculares o gastrointestinales. (Ver Contraindicaciones y Advertencias y precauciones)

**NAPRONTAG<sup>®</sup>**, como un AINE, no trata la enfermedad clínica o previene su progresión.

**NAPRONTAG<sup>®</sup>**, como un AINE, sólo alivia los síntomas y disminuye la inflamación mientras el paciente continúa tomándolo.

*Pacientes geriátricos (> 65 años de edad):*

La evidencia a partir de estudios clínicos y la experiencia post-comercialización indican que el uso en la población geriátrica se asocia con diferencias en la seguridad (ver Advertencias y precauciones).

*Pacientes pediátricos (< 2 años de edad):*

**NAPRONTAG<sup>®</sup>** no debe utilizarse en niños menores de 2 años de edad. No se han establecido la seguridad y eficacia en lactantes menores de 2 años de edad.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS**

**Propiedades Farmacodinámicas**

**NAPRONTAG<sup>®</sup>** contiene Naproxeno, un miembro del grupo ácido arilacético de los AINEs. El Naproxeno es un fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE) con propiedades analgésicas. El mecanismo de acción de Naproxeno, como el de otros AINEs, no se conoce completamente, pero puede estar relacionado con la inhibición de la prostaglandina sintetasa.

MCA

  
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

**Propiedades farmacocinéticas**

El Naproxeno se absorbe rápida y completamente desde el tracto gastrointestinal. Después de la administración oral de Naproxeno, los niveles pico en plasma de anión Naproxeno se alcanzan en 2 a 4 horas, logrando condiciones de estado estacionario normalmente después de 4-5 dosis. Los niveles plasmáticos de Naproxeno y las áreas bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo aumentaron linealmente con incrementos de dosis de hasta 500 mg dos veces al día, pero dosis mayores resultaron en un efecto de meseta. La media de la vida media biológica del anión en seres humanos es de aproximadamente 13 horas, y a niveles terapéuticos está unido a la albúmina en más del 99%. Aproximadamente el 95% de la dosis se excreta en la orina, principalmente como naproxeno, 6-O-desmetil Naproxeno o sus conjugados. Se halló que la tasa de excreción coincide estrechamente con la velocidad de desaparición del fármaco del plasma. El fármaco no induce enzimas metabolizantes.

En niños con enfermedades reumáticas y edades comprendidas entre 5 y 16 años, Naproxeno alcanzó niveles plasmáticos máximos 2 a 4 horas después de la dosis oral y la media de la vida media plasmática fue de 11,5 a 14,1 horas. Se halló que el Naproxeno en Suspensión tiene una biodisponibilidad similar a los comprimidos de Naproxeno en dos estudios de dosis única realizados en 24 voluntarios sanos del sexo masculino. No se reportaron diferencias clínicamente significativas en la tolerancia entre las dos formas de dosificación.

Cuando Naproxeno se administra en la forma de liberación prolongada, los niveles plasmáticos máximos se retrasan y las concentraciones plasmáticas máximas se reducen en comparación a lo observado con las formulaciones de liberación estándar de Naproxeno. Las concentraciones plasmáticas mínimas, en estado estacionario, son equivalentes entre el Naproxeno en comprimidos de liberación prolongada administrado una vez al día y la correspondiente dosis estándar administrada dos veces al día. La proporción de concentración plasmática pico valle de 2,2 y 2,6 observada con la formulación de comprimidos estándar (375 mg b.i.d. y 500 mg b.i.d., respectivamente) se reduce a 1,6 y 1,8 con los comprimidos de 750 y 1000 mg de Naproxeno en comprimidos de liberación prolongada respectivamente, dando como resultado pequeñas fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas de Naproxeno con los comprimidos de Naproxeno en comprimidos de liberación prolongada.

El T<sub>máx</sub> promedio del Naproxeno en pacientes que recibieron comprimidos de liberación prolongada de 1000 mg inmediatamente después de una comida rica en grasas no difirió significativamente en comparación con el estado de ayuno (7,7 horas post-prandial; 9,7 horas de ayuno). La C<sub>máx</sub> media aumentó significativamente de 63,1 µg/ml (en ayunas) a 86,1 µg/ml (post-prandial). Este aumento de la C<sub>máx</sub> fue todavía menor que el observado con la dosis de 1000 mg de los comprimidos estándar de Naproxeno. En base a un intervalo de confianza del 95%, las AUCs fueron equivalentes cuando el comprimido de liberación prolongada fue administrado bajo condiciones de ayuno y no ayuno.

Se llevó a cabo un estudio de 28 días en 20 pacientes sobre pérdida de glóbulos rojos marcados con cromo 51 en heces con los comprimidos de liberación prolongada de 750 mg de Naproxeno. No hubo una diferencia estadísticamente significativa en la pérdida de glóbulos rojos entre los pacientes de 60 años de edad o menos y los mayores de 60 años.

**POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN****Dosis Recomendada y Ajuste de la Dosificación****Adultos:**

*Osteoartritis/Artritis Reumatoide/Espondilitis Anquilosante*

MCA



CLAUDIA BRÚNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.



Oral: La dosis diaria total usual para la osteoartritis, la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante es de 500 mg al día en dosis divididas. Puede incrementarse gradualmente a 750 o 1000 mg o disminuirse dependiendo de la respuesta del paciente.

Dosificación Diaria Recomendada

<b>NAPRONTAG®</b> Suspensión	250 mg (10 ml/2 cucharaditas) ó 375 mg (15 ml/3 cucharaditas) ó 500 mg (20 ml/4 cucharaditas)	dos veces al día dos veces al día dos veces al día
------------------------------	---	--

Los estudios no han demostrado ningún beneficio clínico significativo con el uso de dosis superiores a 1000 mg/día. En pacientes que toleran bien dosis más bajas de Naproxeno y que presentan sólo una respuesta parcial a 1000 mg/día, la dosis se puede aumentar a 1500 mg/día durante períodos limitados. La experiencia con 1500 mg/día de Naproxeno se limita al uso de los comprimidos estándar.

En el tratamiento de pacientes con 1500 mg/día de Naproxeno, el médico debe observar un beneficio clínico lo suficientemente mayor como para compensar el mayor riesgo potencial (ver Reacciones adversas).

Además, los pacientes con 1500 mg/día deben ser seguidos de cerca para detectar el desarrollo de cualquier evento adverso.

Durante la administración a largo plazo la dosis de Naproxeno se puede ajustar hacia arriba o hacia abajo dependiendo de la respuesta clínica del paciente. Una dosis más baja puede ser suficiente para la administración a largo plazo.

*Analgesia / Lesiones Musculoesqueléticas*

Oral: La dosis recomendada es de 750 mg/día dividida en dos o tres dosis/día. Esta puede incrementarse a 1000 mg/día si es necesario. Debe utilizarse la dosis eficaz más baja.

*Dismenorrea*

Oral: La dosis inicial recomendada es de dos comprimidos de 250 mg, seguida de un comprimido de 250 mg cada 6-8 horas, según sea necesario. La dosis diaria total no debe exceder los 5 comprimidos (1250 mg). Alternativamente, puede utilizarse un comprimido de 500 mg dos veces al día.

**Niños:**

*Artritis reumatoide juvenil (2-16 años)*

Se recomienda el uso de **NAPRONTAG®** Suspensión para el tratamiento de la artritis juvenil en niños de 2 años o mayores, ya que permite un ajuste más flexible de la dosis en función del peso del niño. La dosis diaria total recomendada es de aproximadamente 10 mg/kg en dos dosis divididas a intervalos de 12 horas. La siguiente tabla se puede utilizar como una guía:

Peso del niño	Dosis
13 kg (29 lbs.)	2,5 ml (1/2 cucharadita.) 2 veces al día
25 kg (55 lbs.)	5 ml (1 cucharadita.) 2 veces al día
38 Kg (84 lbs.)	7,5 ml (1-1/2 cucharadita.) 2 veces al día.

MCA

  
 CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
 APODERADA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 M.N. N°12261  
 AstraZeneca S.A.



No es necesario administrar **NAPRONTAG**<sup>®</sup> más de dos veces al día. La experiencia clínica ha demostrado que los esteroides a menudo pueden ser disminuidos y, a veces eliminados cuando se administra Naproxeno.

Los frascos de **NAPRONTAG**<sup>®</sup> Suspensión deben agitarse suavemente antes de usar.

### Dosis olvidada

La dosis olvidada debe tomarse tan pronto como se recuerde y luego se debe continuar el horario regular de dosificación. No deben tomarse dos dosis de **NAPRONTAG**<sup>®</sup> en el mismo momento.

### CONTRAINDICACIONES

**NAPRONTAG**<sup>®</sup> está contraindicado en:

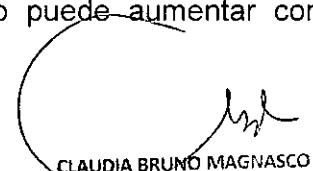
- el contexto perioperatorio de la cirugía de injerto por bypass coronario (CABG). Aunque **NAPRONTAG**<sup>®</sup> no ha sido estudiado en esta población de pacientes, un AINE inhibidor selectivo de la COX-2 estudiado en dicho contexto ha llevado a una mayor incidencia de eventos tromboembólicos/cardiovasculares, infecciones quirúrgicas profundas y complicaciones de la herida esternal
- el tercer trimestre del embarazo, debido al riesgo de cierre prematuro del ductus arterioso y de parto prolongado
- mujeres que están amamantando, debido al potencial para reacciones adversas serias en los lactantes
- insuficiencia cardíaca grave no controlada
- hipersensibilidad conocida al Naproxeno o a cualquiera de los componentes/excipientes
- antecedente de asma, urticaria o reacciones de tipo alérgico después de tomar AAS u otros AINEs (es decir, síndrome completo o parcial de intolerancia a AAS-rinosinusitis, urticaria/angioedema, pólipos nasales o asma). Han ocurrido reacciones anafilácticas fatales en dichos individuos. Los individuos con los problemas médicos mencionados anteriormente están en riesgo de una reacción grave incluso si en el pasado han tomado AINEs sin ningún tipo de reacción adversa. Debe tenerse en cuenta el potencial de reactividad cruzada entre los diferentes AINEs (ver Advertencias y precauciones).
- úlcera gástrica/duodenal/péptica activa, sangrado gastrointestinal activo.
- hemorragia cerebrovascular u otros trastornos hemorrágicos
- enfermedad inflamatoria intestinal
- insuficiencia hepática severa o enfermedad hepática activa
- insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 ml/min o 0,5 ml/seg) o deterioro de la enfermedad renal (los individuos con grados menores de insuficiencia renal están en riesgo de deterioro de su función renal cuando se prescriben AINEs y deben ser controlados) (Ver Advertencias y precauciones)
- hiperpotasemia conocida (Ver Advertencias y precauciones)
- niños menores de 2 años de edad

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

**Riesgo de Eventos Adversos Cardiovasculares (CV): Cardiopatía Isquémica, Enfermedad Cerebrovascular, Insuficiencia Cardíaca Congestiva (NYHA II-IV) (Ver Advertencias y precauciones).**

**NAPRONTAG**<sup>®</sup> es un fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE). El uso de algunos AINEs se asocia con una mayor incidencia de eventos adversos cardiovasculares (tales como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o eventos tromboembólicos) que pueden ser fatales. El riesgo puede aumentar con la

Mea



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. Nº12261  
AstraZeneca S.A.





duración de su uso. Los pacientes con enfermedad cardiovascular o factores de riesgo para enfermedad cardiovascular pueden tener un riesgo mayor.

Se debe tener precaución al prescribir **NAPRONTAG®** a cualquier paciente con enfermedad cardíaca isquémica (incluyendo pero no limitado a infarto agudo de miocardio, antecedente de infarto de miocardio y/o angina de pecho), enfermedad cerebrovascular (incluyendo, pero no limitado al accidente cerebrovascular, el infarto cerebrovascular, los ataques isquémicos transitorios y/o la amaurosis fugaz) y/o insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA II-IV).

El uso de AINEs, tales como el **NAPRONTAG®**, puede promover la retención de sodio de una forma dosis dependiente, a través de un mecanismo renal, que puede dar como resultado un aumento de la presión sanguínea y/o exacerbación de la insuficiencia cardíaca congestiva. (Ver Advertencias y precauciones)

No se han diseñado estudios clínicos randomizados con **NAPRONTAG®** para detectar diferencias en los eventos cardiovasculares en un contexto crónico. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se prescribe **NAPRONTAG®**.

**Riesgo de eventos adversos gastrointestinales (GI) (Ver Advertencias y precauciones).**

El uso de AINEs, tales como **NAPRONTAG®**, se asocia con una mayor incidencia de eventos adversos gastrointestinales (como úlcera péptica/duodenal, perforación, obstrucción y hemorragia gastrointestinal).

*Generales*

Los pacientes frágiles o debilitados pueden tolerar peor los efectos secundarios y por lo tanto se debe prestar especial atención en el tratamiento de esta población. Para minimizar el riesgo potencial de un evento adverso, debe utilizarse la dosis efectiva más baja con la duración más corta posible. Al igual que con otros AINEs, se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes de edad avanzada que tienen más probabilidades de padecer insuficiencia renal, hepática o cardíaca. Para los pacientes de alto riesgo, deben considerarse tratamientos alternativos que no involucren a los AINEs.

No se recomienda el uso de **NAPRONTAG®** con otros AINEs, a excepción de AAS a bajas dosis para profilaxis cardiovascular, debido a la ausencia de pruebas que demuestren beneficios sinérgicos y al potencial de reacciones adversas aditivas. (Ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción)

**NAPRONTAG®** (Naproxeno) no debe utilizarse de forma concomitante con el fármaco relacionado Naproxeno sódico, ya que ambos circulan en el plasma como anión Naproxeno.

**Carcinogénesis y Mutagénesis**

No hay evidencia a partir de datos en animales de que el Naproxeno sea carcinogénico o mutagénico.


**Eventos Cardiovasculares y Cerebrovasculares**

**NAPRONTAG®** es un fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE). El uso de algunos AINEs se asocia con una mayor incidencia de eventos adversos cardiovasculares (tales como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o eventos tromboticos) que pueden ser fatales. El riesgo puede aumentar con la duración del uso. Los pacientes con enfermedad cardiovascular o factores de riesgo para enfermedad cardiovascular pueden tener un mayor riesgo.

Se debe tener precaución al prescribir **NAPRONTAG®** a pacientes con factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular o enfermedad renal, tales como cualquiera de las siguientes (la lista no es exhaustiva)

- Hipertensión
- Dislipidemia/hiperlipidemia
- Diabetes Mellitus

MCA



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
 APODERADA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 M.N. N°12261  
 AstraZeneca S.A.



- Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA I)
- Enfermedad de las arterias coronarias (aterosclerosis)
- Enfermedad Arterial periférica
- Tabaquismo
- Clearance de creatinina < 60 ml/min o 1 ml/seg

El uso de AINEs, tales como **NAPRONTAG**<sup>®</sup>, puede dar lugar a nueva hipertensión o puede empeorar la hipertensión ya existente, cualquiera de los cuales puede aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares como se describió anteriormente. Por lo tanto, debe controlarse regularmente la presión arterial. Debe considerarse la posibilidad de discontinuar **NAPRONTAG**<sup>®</sup> ya sea ante el desarrollo o bien el empeoramiento de la hipertensión con su uso.

El uso de AINEs, tales como **NAPRONTAG**<sup>®</sup>, puede inducir retención de líquidos y edema, y puede exacerbar la insuficiencia cardíaca congestiva, a través de un mecanismo mediado por vía renal. (Ver Advertencias y precauciones).

Para los pacientes con un alto riesgo de desarrollar un evento adverso CV, se deben considerar en primer lugar otras estrategias de manejo que no incluyan el uso de AINEs. Para minimizar el riesgo potencial de un evento adverso CV, se debe utilizar la dosis efectiva más baja con la duración más corta posible.

### **Endocrino y Metabolismo**

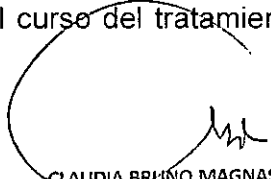
**Corticosteroides:** **NAPRONTAG**<sup>®</sup> (Naproxeno) no es un sustituto de los corticosteroides. NO trata la insuficiencia de corticosteroides. La interrupción brusca de los corticosteroides puede conducir a una exacerbación de la enfermedad respondedora a los corticosteroides. Los pacientes en tratamiento prolongado con corticoides deben disminuir su terapia lentamente si se toma la decisión de interrumpir los corticosteroides. (Ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

### **Gastrointestinales**

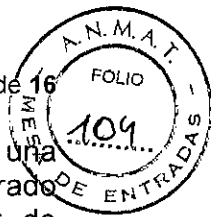
Se puede producir toxicidad grave GI (a veces mortal), tal como úlcera péptica/duodenal, inflamación, perforación, obstrucción y hemorragia gastrointestinal, en cualquier momento, con o sin síntomas de advertencia, en los pacientes tratados con AINEs, tales como **NAPRONTAG**<sup>®</sup>. Los problemas menores del tracto GI superior, como dispepsia, ocurren frecuentemente en cualquier momento. Los profesionales de la salud deben permanecer alertas sobre la posibilidad de ulceración y sangrado en pacientes tratados con **NAPRONTAG**<sup>®</sup>, incluso en ausencia de síntomas del tracto GI previos. La mayoría de los informes espontáneos de eventos GI fatales son en pacientes ancianos o débiles y por lo tanto debe tenerse especial precaución en el tratamiento de esta población. Para minimizar el riesgo potencial de un evento adverso GI, se debe utilizar la dosis efectiva más baja con la duración más corta posible. Para los pacientes de alto riesgo, deben considerarse terapias alternativas que no involucren AINEs. (Ver Advertencias y precauciones.)

Los pacientes deben ser informados acerca de los signos y/o síntomas de toxicidad GI grave y deben ser instruidos para discontinuar el uso de **NAPRONTAG**<sup>®</sup> y buscar atención médica de emergencia si experimentan cualquiera de estos síntomas. No se ha demostrado la utilidad de la monitorización periódica de laboratorio, ni se ha evaluado adecuadamente. La mayoría de los pacientes que desarrollan un evento adverso grave del tracto GI superior durante el tratamiento con AINEs no tienen síntomas. Las úlceras del tracto GI superior, la hemorragia grosera o la perforación, causadas por AINEs, parecen producirse en aproximadamente 1% de los pacientes tratados por 3-6 meses, y en aproximadamente el 2-4% de los pacientes tratados durante un año. Estas tendencias se mantienen, aumentando así la probabilidad de desarrollar un evento GI grave en algún momento durante el curso del tratamiento. Incluso la terapia a corto plazo tiene sus riesgos.

MCA



CLAUDIA BRUÑO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.



Se debe tener precaución al prescribir **NAPRONTAG®** a pacientes con una antecedente previo de enfermedad ulcerosa péptica/duodenal o sangrado gastrointestinal ya que estos individuos tienen un riesgo 10 veces mayor de desarrollar una hemorragia GI cuando toman un AINE que los pacientes con ninguno de estos factores de riesgo. Otros factores de riesgo de ulceración y hemorragia GI incluyen los siguientes: infección por *Helicobacter pylori*, edad avanzada, uso prolongado de la terapia con AINEs, consumo excesivo de alcohol, tabaquismo, estado de salud general pobre o tratamiento concomitante con cualquiera de los siguientes:

- Anticoagulantes (por ejemplo, warfarina)
- Agentes antiplaquetarios (por ejemplo, AAS, clopidogrel)
- Corticosteroides orales (por ejemplo, prednisona)
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) (por ejemplo, citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina)

#### **Genitourinarias**

Algunos AINEs se asocian con síntomas urinarios persistentes (dolor vesical, disuria, polaquiuria), hematuria o cistitis. La aparición de estos síntomas puede ocurrir en cualquier momento después del inicio del tratamiento con un AINE. En caso de que se produzcan síntomas urinarios, en ausencia de una explicación alternativa, el tratamiento con **NAPRONTAG®** debe suspenderse para determinar si los síntomas desaparecen. Esto debe hacerse antes de que se lleven a cabo investigaciones o tratamientos urológicos.

#### **Hematológicas**

Los AINEs que inhiben la biosíntesis de prostaglandinas interfieren con la función plaquetaria en diversos grados; los pacientes que pueden verse adversamente afectados por dicha acción, tales como aquellos con anticoagulantes o que sufren de hemofilia o trastornos plaquetarios deben ser cuidadosamente observados cuando se administra **NAPRONTAG®**.

*Anticoagulantes:* Numerosos estudios han demostrado que el uso concomitante de AINEs y anticoagulantes aumenta el riesgo de hemorragia. El tratamiento concomitante de **NAPRONTAG®** con warfarina requiere una estrecha vigilancia de la razón internacional normalizada (RIN).

Incluso con el monitoreo del RIN terapéutico, puede ocurrir aumento del sangrado.

*Efectos antiplaquetarios:* Los AINEs inhiben la agregación plaquetaria y se ha demostrado que prolongan el tiempo de sangrado en algunos pacientes. A diferencia del ácido acetilsalicílico (AAS), su efecto sobre la función plaquetaria es cuantitativamente menor, o de duración más corta, y es reversible.

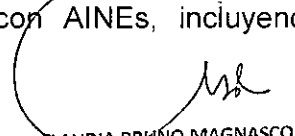
**NAPRONTAG®** y otros AINEs no tienen eficacia probada como agentes antiplaquetarios y no deben ser utilizados como un sustituto del AAS u otros agentes anti-plaquetarios para la profilaxis de las enfermedades tromboembólicas cardiovasculares. Los tratamientos antiagregantes (por ejemplo, AAS) no deben ser interrumpidos. Existe alguna evidencia de que el uso de AINEs con ASA puede atenuar notablemente los efectos cardioprotectores del AAS. (Ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción)

La administración concomitante de **NAPRONTAG®** con dosis bajas de AAS aumenta el riesgo de ulceración GI y de complicaciones asociadas.

*Discrasias sanguíneas:* las discrasias sanguíneas (tales como neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia aplásica y agranulocitosis) asociadas con el uso de AINEs son raras, pero podrían ocurrir con consecuencias graves.

A veces se observa anemia en los pacientes que reciben AINEs, incluyendo **NAPRONTAG®**. Esto puede ser debido a la retención de líquidos, la pérdida de sangre gastrointestinal o a efectos incompletamente descritos sobre la eritropoyesis. Los pacientes en tratamiento prolongado con AINEs, incluyendo

MCA

  
CLAUDIA BRUÑO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

**NAPRONTAG®**, deben tener su hemoglobina o hematocrito controlado si presentan algún signo o síntoma de anemia o pérdida de sangre.

#### **Hepáticas/Biliares/Pancreáticas**

Al igual que con otros AINEs, pueden ocurrir elevaciones al límite de una o más pruebas de enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatasa alcalina) hasta en el 15% de los pacientes. Estas alteraciones pueden progresar, pueden permanecer esencialmente sin cambios, o pueden ser transitorias con la terapia continuada.

La enfermedad hepática alcohólica crónica y probablemente también otras formas de cirrosis reducen la concentración plasmática total de Naproxeno, pero la concentración plasmática de Naproxeno no unido se incrementa. Se desconoce la implicancia de este hallazgo para la administración de Naproxeno, pero se recomienda precaución cuando se requieren altas dosis. Es prudente utilizar la dosis efectiva más baja.

Un paciente con síntomas y/o signos sugestivos de disfunción hepática, o en quien se observa una prueba de función hepática anormal, debe ser evaluado para evidenciar el desarrollo de una reacción hepática más severa durante el tratamiento con este fármaco. Se han reportado reacciones hepáticas severas, incluyendo ictericia y casos de hepatitis fatal, necrosis hepática e insuficiencia hepática, algunas de ellas con resultados mortales, con el uso de AINEs.

Aunque dichas reacciones son raras, si las pruebas hepáticas anormales persisten o empeoran, si se desarrollan signos y síntomas clínicos compatibles con enfermedad hepática (por ejemplo, ictericia), o si ocurren manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, asociada con exantema, etc.), este fármaco debe ser discontinuado.

Si hay una necesidad de prescribir este fármaco en presencia de una función hepática alterada, se debe hacer bajo estricta observación.

#### **Reacciones de hipersensibilidad:**

*Reacciones Anafilactoides:* Como con los AINEs en general, se han producido reacciones anafilactoides en pacientes sin exposición previa conocida al Naproxeno. En la experiencia post-comercialización, se han reportado casos raros de reacciones anafilácticas/anafilactoides y de angioedema en pacientes que reciben Naproxeno. No se debe administrar **NAPRONTAG®** a pacientes con la tríada AAS. Este complejo de síntomas ocurre típicamente en pacientes asmáticos que sufren de rinitis con o sin pólipos nasales, o que presentan broncoespasmo grave, potencialmente mortal después de tomar AAS u otros AINEs (ver Contraindicaciones).

*Intolerancia a AAS:* **NAPRONTAG®** no debe administrarse a pacientes con síndrome completo o parcial de intolerancia-AAS (rinosinusitis, urticaria/angioedema, pólipos nasales, asma) en quienes el asma, la anafilaxia, el angioedema/urticaria, la rinitis u otras manifestaciones alérgicas son precipitadas por el AAS u otros AINEs. Han ocurrido reacciones anafilácticas mortales en dichos individuos. Además, los individuos con los problemas médicos mencionados previamente están en riesgo de una reacción grave incluso si han tomado AINEs en el pasado sin ningún tipo de reacción adversa (ver Contraindicaciones).

*Sensibilidad cruzada:* Los pacientes sensibles a un AINE pueden asimismo ser sensibles a cualquiera de los otros AINEs.

*Reacciones cutáneas graves:* (Ver Advertencias y precauciones, piel)


#### **Inmunes**

(Ver Advertencias y precauciones, infección, meningitis aséptica)

#### **Infección**

**NAPRONTAG®**, en común con otros AINEs, puede enmascarar los signos y síntomas de una enfermedad infecciosa subyacente.

MC9



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.



**Meningitis Aséptica:** Rara vez, con algunos AINEs, se han observado síntomas de meningitis aséptica (rigidez de nuca, cefaleas graves, náuseas y vómitos, fiebre y alteración de la conciencia). Los pacientes con trastornos autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, enfermedades mixtas del tejido conectivo, etc.) parecen estar predispuestos. Por lo tanto, en dichos pacientes, el médico debe estar atento al desarrollo de esta complicación.

#### **Neurológicas**

Algunos pacientes pueden experimentar somnolencia, mareos, visión borrosa, vértigo, tinnitus, pérdida de audición, insomnio o depresión con el uso de AINEs, tales como **NAPRONTAG®**. Si los pacientes experimentan tal(es) reacción(es) adversa(s), deben tener precaución al realizar actividades que requieran un estado de alerta.

#### **Oftalmológicas**

Se ha reportado visión borrosa y/o disminuida con el uso de AINEs. Si se desarrollan tales síntomas debe suspenderse **NAPRONTAG®** y se debe realizar un examen oftalmológico. Debe llevarse a cabo un examen oftalmológico a intervalos periódicos en cualquier paciente que reciba **NAPRONTAG®** durante un período de tiempo prolongado.

#### **Consideraciones Perioperatorias**

(Ver Contraindicaciones, CABG)

#### **Psiquiátricas**

(Ver Advertencias y precauciones, neurológicas)

#### **Renales**

La administración a largo plazo de los AINEs en animales ha resultado en necrosis papilar renal y otras patologías renales anormales. En seres humanos, ha habido informes de nefritis intersticial aguda, hematuria, proteinuria de grado bajo y ocasionalmente síndrome nefrótico.

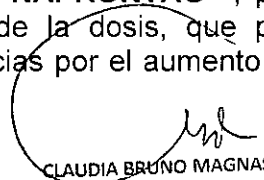
Se observa insuficiencia renal por el uso de AINEs en pacientes con condiciones pre-renales que conducen a la reducción del flujo sanguíneo renal o del volumen sanguíneo. En estas condiciones, las prostaglandinas renales ayudan a mantener la perfusión renal y la tasa de filtración glomerular (TFG). En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una reducción en la síntesis de prostaglandinas que conduce a un deterioro de la función renal. Los pacientes con mayor riesgo de esta reacción son aquellos con insuficiencia renal pre-existente (TFG < 60 ml/min o 1 ml/s), los pacientes deshidratados, los pacientes con dietas con restricción de sal, aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis, disfunción hepática, los que toman inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, bloqueantes de los receptores de angiotensina II, ciclosporina, diuréticos, y los que presentan edad avanzada. Se ha reportado insuficiencia renal severa o potencialmente mortal en pacientes con función renal normal o alterada después del tratamiento a corto plazo con AINEs. Incluso los pacientes en riesgo que demuestran la capacidad de tolerar un AINE bajo condiciones de estabilidad pueden descompensarse durante períodos de mayor estrés (por ejemplo, deshidratación debida a gastroenteritis). La interrupción de los AINEs es generalmente seguida por la recuperación al estado de pre-tratamiento.

Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con AINEs, tales como **NAPRONTAG®**, en pacientes con deshidratación considerable. Dichos pacientes deben rehidratarse antes de iniciar la terapia. También se recomienda precaución en pacientes con enfermedad renal pre-existente.

**Enfermedad Renal Avanzada:** (Ver Contraindicaciones)

**Balance de Fluidos y Electrolitos:** El uso de AINEs, como **NAPRONTAG®**, puede promover la retención de sodio en forma dependiente de la dosis, que puede conducir a la retención de fluidos y edema, y a consecuencias por el aumento de la

mea

  
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

presión arterial y exacerbación de la insuficiencia cardíaca congestiva. Por lo tanto, se debe tener precaución al prescribir **NAPRONTAG®** en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, compromiso de la función cardíaca, hipertensión, edad avanzada u otras condiciones que predisponen a retención de líquidos (ver Advertencias y precauciones, cardiovascular).

El uso de AINEs, tales como **NAPRONTAG®**, puede aumentar el riesgo de hiperpotasemia, especialmente en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal, edad avanzada, o en aquellos que reciben concomitantemente tratamiento con bloqueantes adrenérgicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II, ciclosporina, o algunos diuréticos. Los electrolitos deben controlarse periódicamente (ver Contraindicaciones).

Naproxeno formulado como suspensión (25 mg/ml) contiene cloruro de sodio (20 mg/ml). Esto debe ser considerado en pacientes cuya ingesta total de sodio debe ser restringida.

### **Respiratorias**

El asma inducido por AAS es una indicación poco frecuente pero muy importante de sensibilidad al AAS y a los AINEs. Se presenta con mayor frecuencia en los pacientes con asma que tienen pólipos nasales.

### **Función Sexual/Reproducción**

El uso de **NAPRONTAG®**, como con cualquier fármaco conocido que inhiba ciclooxigenasa/ la síntesis de prostaglandina, puede afectar la fertilidad y no se recomienda en mujeres que intentan concebir. Por lo tanto, en las mujeres que tienen dificultades para concebir o que están bajo investigación por infertilidad, debe considerarse la suspensión de **NAPRONTAG®**.

### **Piel**

En raros casos, se han asociado reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, dermatitis exfoliativa y eritema multiforme con el uso de algunos AINEs. Debido a que la tasa de estas reacciones es baja, por lo general han sido observadas durante la vigilancia post-comercialización en pacientes que toman otros medicamentos que también están asociados con el desarrollo potencial de estas reacciones cutáneas graves. Por lo tanto, la causalidad no está clara. Estas reacciones son potencialmente mortales, pero pueden ser reversibles si el agente causal es discontinuado y se establece un tratamiento apropiado. Los pacientes deben ser advertidos de que si experimentan una erupción cutánea deben interrumpir su AINE y contactar con su médico para evaluación y asesoramiento, incluyendo qué terapias adicionales se deben suspender.

### **Poblaciones especiales**

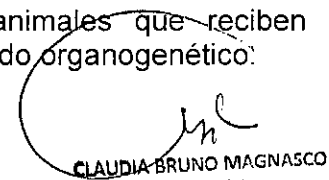
*Mujeres embarazadas:* **NAPRONTAG®** está contraindicado para su uso durante el tercer trimestre del embarazo debido al riesgo de cierre prematuro del ductus arterioso y al potencial de prolongación del parto.

Se debe tener precaución al prescribir **NAPRONTAG®** durante el primer y segundo trimestre del embarazo.

La inhibición de la síntesis de prostaglandina puede afectar adversamente el embarazo y/o el desarrollo embrio-fetal. Los datos de estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de aborto involuntario y de malformaciones cardíacas cuando se utiliza un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en el embarazo temprano.

En animales, se ha demostrado que la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas resulta en aumento de pérdida pre- y post-implantación y de la mortalidad embrio-fetal. Además, se ha reportado el aumento de la incidencia de varias malformaciones, incluso cardiovasculares, en animales que reciben un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el período organogénico.

MCA



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

**NAPRONTAG<sup>®</sup>** no se recomienda en el trabajo de parto y en el parto, ya que, a través de su efecto inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar negativamente a la circulación fetal e inhibir las contracciones uterinas, aumentando por lo tanto el riesgo de hemorragia uterina.

*Mujeres en Lactancia:* (ver Contraindicaciones)

*Pacientes Pediátricos:* (Ver Contraindicaciones)

*Pacientes Geriátricos:* Los pacientes mayores de 65 años (denominados en el presente documento como de edad avanzada o ancianos) y los pacientes frágiles o debilitados son más susceptibles a una variedad de reacciones adversas por los AINEs. La incidencia de estas reacciones adversas aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. Además, estos pacientes son menos tolerantes a la ulceración y al sangrado. La mayoría de los reportes de eventos GI fatales se desarrollan en esta población. Los pacientes de edad avanzada también corren el riesgo de daño esofágico inferior incluyendo ulceración y sangrado. Para estos pacientes, debe considerarse la posibilidad de una dosis inicial más baja que la recomendada generalmente, con ajuste individual cuando sea necesario y bajo estrecha supervisión.

### **Controles y Pruebas de Laboratorio**

Los pacientes en tratamiento a largo plazo con **NAPRONTAG<sup>®</sup>** deben tener su presión arterial controlada regularmente y debe llevarse a cabo un examen oftalmológico a intervalos periódicos (ver Advertencias y precauciones, cardiovasculares y oftalmológicos).

Deben comprobarse los valores de hematocrito, hemoglobina, glóbulos rojos (eritrocitos), glóbulos blancos (leucocitos) y plaquetas en los pacientes bajo tratamiento a largo plazo con **NAPRONTAG<sup>®</sup>**. Además, la terapia concurrente con warfarina requiere un control riguroso de la razón internacional normalizada (RIN) (Ver Advertencias y precauciones, hematológicas).

Las transaminasas séricas y la bilirrubina deben ser controladas regularmente durante el tratamiento con **NAPRONTAG<sup>®</sup>** (Ver Advertencias y precauciones, hepáticas, biliares y pancreáticas).

La creatinina sérica, el clearance de creatinina y la urea sérica deben verificarse en los pacientes durante la terapia con **NAPRONTAG<sup>®</sup>**. Los electrolitos incluyendo el potasio sérico deben ser monitorizados periódicamente (Ver Advertencias y precauciones, renal).

Se recomienda el monitoreo de la concentración plasmática de litio cuando se detiene o se comienza el tratamiento con **NAPRONTAG<sup>®</sup>**.

### **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION**

#### **Interacciones entre fármacos**

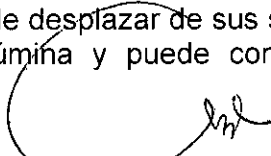
*Ácido acetilsalicílico (AAS) u otros AINEs:* El uso de **NAPRONTAG<sup>®</sup>** junto con cualquier otro AINE, incluyendo los de venta libre (como el AAS y el ibuprofeno) para lograr efectos analgésicos y/o antiinflamatorios no se recomienda debido a la falta de evidencia que demuestre beneficios sinérgicos y al potencial de reacciones adversas aditivas.

La excepción es el uso de bajas dosis de AAS para protección cardiovascular, cuando otro AINE está siendo utilizado por su efecto analgésico/anti-inflamatorio, teniendo en cuenta que la combinación de la terapia con AINEs se asocia con reacciones adversas aditivas.

Algunos AINEs (por ejemplo, ibuprofeno) pueden interferir con los efectos antiplaquetarios del AAS a bajas dosis, posiblemente compitiendo con el AAS por el acceso al sitio activo de la ciclooxigenasa-1.

*Unión de Fármacos a la Albúmina:* El anión Naproxeno puede desplazar de sus sitios de unión a otros fármacos que también se unen a la albúmina y puede conducir a

MG

  
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

interacciones farmacológicas. Por ejemplo, en pacientes que reciben bishidroxicumarina o warfarina, la adición de **NAPRONTAG**<sup>®</sup> podría prolongar el tiempo de protrombina. Estos pacientes, por lo tanto, deben estar bajo observación cuidadosa. De manera similar, los pacientes que reciben **NAPRONTAG**<sup>®</sup> y una hidantoína, sulfonamida o sulfonilurea deben ser observados para ver si es necesario el ajuste de la dosis.

*Antiácidos:* La tasa de absorción de Naproxeno se ve alterada por la administración concomitante de antiácidos pero no se ve influenciada por la presencia de alimentos.

*Anticoagulantes:* (Ver Advertencias y precauciones)

*Antihipertensivos:* Los AINEs pueden reducir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA).

Las combinaciones de inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II, o diuréticos con los AINEs podrían aumentar el riesgo de insuficiencia renal aguda e hiperpotasemia. La presión arterial y la función renal (incluyendo los electrolitos) deben ser controladas más de cerca en esta situación, ya que ocasionalmente, puede haber un aumento sustancial de la presión arterial.

Naproxeno y otros fármacos anti-inflamatorios no esteroideos pueden reducir el efecto antihipertensivo del propranolol y de otros beta-bloqueantes, así como de otros agentes antihipertensivos.

*Agentes antiplaquetarios (incluyendo AAS):* Existe un mayor riesgo de hemorragia, debido a la inhibición de la función plaquetaria, cuando se combinan agentes antiplaquetarios con los AINEs, como **NAPRONTAG**<sup>®</sup>. (Ver Advertencias y precauciones)

*Ciclosporina:* La inhibición de la actividad de la prostaglandina renal por los AINEs puede aumentar la concentración plasmática de ciclosporina y/o el riesgo de nefrotoxicidad inducido por ciclosporina. Los pacientes deben ser controlados cuidadosamente durante el uso concurrente.

*Colestiramina:* La administración concomitante de colestiramina puede retrasar la absorción de Naproxeno, pero no afecta a su extensión.

*Digoxina:* La administración concomitante de un AINE con digoxina puede resultar en un aumento de las concentraciones de digoxina que puede producir toxicidad digitálica. Puede requerirse una mayor vigilancia y el ajuste de la dosis de los glucósidos digitálicos durante y después de la terapia concomitante con AINEs.

*Diuréticos:* Los estudios clínicos así como las observaciones posteriores a la comercialización han demostrado que los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos.

*Glucocorticoides:* Algunos estudios han demostrado que el uso concomitante de AINEs y glucocorticoides orales aumenta el riesgo de eventos adversos gastrointestinales tales como ulceración y sangrado. Esto especialmente es en el caso de los individuos de mayor edad (> 65 años de edad).

*Litio:* se recomienda la monitorización de las concentraciones plasmáticas de litio al suspender o comenzar un tratamiento con AINEs, ya que puede ocurrir un aumento de las concentraciones del litio.


*Metotrexate:* Se recomienda precaución con la administración concomitante de Naproxeno y metotrexate ya que se ha reportado que Naproxeno y otros agentes anti-inflamatorios no esteroideos reducen la secreción tubular de metotrexate en un modelo animal, aumentando posiblemente de ese modo su toxicidad.

*Probenecid:* La administración conjunta de probenecid aumenta los niveles plasmáticos del anión Naproxeno y extiende su vida media plasmática significativamente. Se recomienda precaución cuando se administra probenecid simultáneamente.

*Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs):* La administración simultánea de AINEs y ISRS pueden aumentar el riesgo de úlcera y hemorragia gastrointestinal (ver Advertencias y precauciones).

### Interacciones Fármaco-Alimentos

McA



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.





La administración concomitante de alimentos puede retrasar la absorción de Naproxeno, pero no afecta a su extensión.

**Interacciones Fármaco-Productos Herbales**

No se han establecido interacciones con productos herbales.

**Interacciones Fármaco-Laboratorio**

No se han establecido interacciones con pruebas de laboratorio.

**Interacciones Fármaco-Estilo de Vida**

No hay estudios específicos sobre los efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria. Los pacientes que presenten alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central deberían abstenerse de estas actividades. El uso simultáneo de alcohol con un AINE puede aumentar el riesgo de efectos secundarios gastrointestinales, incluyendo ulceración y hemorragia.

**REACCIONES ADVERSAS**

**Generalidades de Reacciones Adversas al Fármaco**

Las reacciones adversas más frecuentes encontradas con los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos son las gastrointestinales, de las cuales la úlcera péptica, con o sin sangrado, es la más grave. Han ocurrido casos mortales particularmente en los ancianos.

Como con todos los fármacos de esta clase, la frecuencia y severidad de los eventos adversos dependen de varios factores: la dosis del fármaco y la duración del tratamiento; la edad, el sexo, la condición física del paciente, los diagnósticos médicos concomitantes o los factores de riesgo individuales.

**Reacciones adversas al fármaco en estudios clínicos**

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy específicas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica y no deben ser comparadas con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco. La información sobre reacciones adversas a un fármaco a partir de estudios clínicos es útil para la identificación de los eventos adversos relacionados con el fármaco y sus tasas aproximadas.

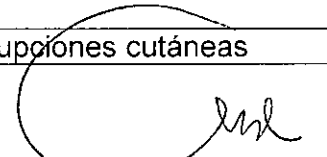
Un estudio clínico halló que las reacciones gastrointestinales fueron más frecuentes y más graves en pacientes con artritis reumatoide que ingirieron dosis diarias de 1500 mg de Naproxeno en comparación con los que recibieron 750 mg de Naproxeno.

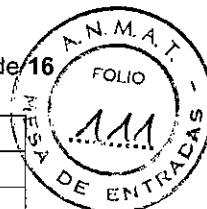
Las reacciones adversas en los ensayos clínicos controlados en 960 pacientes con artritis reumatoide u osteoartritis tratados con los comprimidos estándar de Naproxeno se enumeran a continuación.

**Tabla 1: Reacciones Adversas al Fármaco Más Frecuentes en Ensayos Clínicos (3%-9% y 1%-3%)**

Sistema corporal	Incidencia	Reacción adversa
Gastrointestinal	3%-9%	Acidez gástrica, constipación, dolor abdominal náuseas
	1%-3%	Diarrea, dispepsia, estomatitis, diverticulitis, sangrado gastrointestinal
Sistema Nervioso Centr	3%-9%	Cefalea, mareos, somnolencia
	1%-3%	Aturdimiento, vértigo, depresión, fatiga. Ocasionalmente, los pacientes tuvieron que interrumpir el tratamiento debido a la gravedad de alguno de estos síntomas (cefaleas y mareos)
Dermatológico	3%-9%	Prurito, equimosis, erupciones cutáneas

MCA

  
 CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
 APODERADA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 M.N. N°12261  
 AstraZeneca S.A.



	1%-3%	Sudoración, púrpura
Cardiovascular	3%-9%	Disnea, edema periférico
	1%-3%	Palpitaciones
Sentidos especiales	3%-9%	Tinnitus
	1%-3%	Trastornos auditivos
General	1%-3%	Sed

**Tabla 2: Reacciones Adversas al Fármaco Menos Frecuentes en Ensayos Clínicos (<1%)**

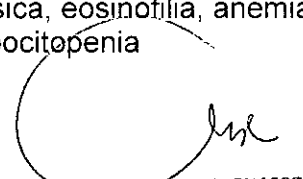
<b>Gastrointestinal</b>	sangrado gastrointestinal, hematemesis, melena, úlcera péptica con o sin sangrado y/o perforación, vómitos, estomatitis ulcerativa
<b>Sistema Nervioso Central</b>	incapacidad para concentrarse, malestar, mialgia, insomnio y disfunción cognitiva (por ejemplo, disminución del lapso de atención, pérdida de la memoria a corto plazo, dificultad con los cálculos)
<b>Dermatológicas</b>	alopecia, urticaria, erupción cutánea, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica, dermatitis fotosensible, dermatitis exfoliativa, eritema nodoso
<b>Hepáticas</b>	pruebas de función hepática anormales, ictericia, colestasis y hepatitis
<b>Cardiovasculares</b>	insuficiencia cardíaca congestiva y vasculitis
<b>Renales</b>	nefritis glomerular, hematuria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, nefropatía y necrosis tubular
<b>Hematológicas</b>	eosinofilia, granulocitopenia, leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica y anemia hemolítica
<b>Sentidos especiales</b>	alteración de la audición y trastornos visuales
<b>Reproducción, mujeres</b>	infertilidad
<b>Generales</b>	debilidad muscular, reacciones anafilactoides, trastornos menstruales, pirexia (fiebre y escalofríos), edema angioneurótico, hiperglucemia, hipoglucemia y neumonitis eosinofílica

**Reacciones Adversas al Fármaco Post-Comercialización**

Los siguientes eventos adversos adicionales han sido reportados con los AINEs, incluyendo Naproxeno y Naproxeno sódico:

<b>Gastrointestinales</b>	Úlceras pépticas, perforación o hemorragia GI, a veces mortal, particularmente en ancianos. Acidez gástrica, náuseas, esofagitis, vómitos, diarrea, flatulencias, constipación, dispepsia, dolor abdominal, úlcera gastrointestinal no péptica, melena, hematemesis, estomatitis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis ulcerosa y de enfermedad de Crohn, pancreatitis, gastritis.
<b>Infecciones</b>	meningitis aséptica
<b>Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático</b>	agranulocitosis, anemia aplásica, eosinofilia, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia

MCA

  
**CLAUDIA BRUNO MAGNASCO**  
 APODERADA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 M.N. N°12261  
 AstraZeneca S.A.

**Trastornos del Sistema Inmune**  
**Trastornos Metabólicos y Nutricionales**  
**Trastornos Psiquiátricos**  
**Trastornos del Sistema Nervioso**

reacciones anafilactoides

hiperpotasemia

**Trastornos Oculares**

depresión, alteraciones del sueño, insomnio mareos, somnolencia, cefaleas, aturdimiento, neuritis óptica retrobulbar, convulsiones, disfunción cognitiva, incapacidad para concentrarse

alteraciones visuales, opacidad corneal, papilitis, papiledema

**Trastornos del Oído y del Laberinto**

deterioro auditivo, alteraciones auditivas, tinnitus, vértigo

**Trastornos Cardíacos**

palpitaciones, se ha reportado insuficiencia cardíaca en asociación con el tratamiento con AINEs,

insuficiencia cardíaca congestiva

**Trastornos Vasculares**

hipertensión, vasculitis

**Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos**  
**Trastornos Hepatobiliares**

Los ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de coxibs y de algunos AINEs (especialmente a altas dosis y en el tratamiento a largo plazo) puede asociarse con un pequeño aumento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo infarto de miocardio o accidente cerebrovascular).

disnea, edema pulmonar, asma, neumonitis

eosinofílica

hepatitis (algunos casos de hepatitis han sido mortales), ictericia

**Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo**

equimosis, picazón (prurito), púrpura, erupciones cutáneas, sudoración, alopecia, necrólisis epidérmica, muy rara vez necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, reacciones bullosas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, eritema nodoso, erupción medicamentosa fija, liquen plano, reacción pustulosa, erupción cutánea, lupus eritematoso sistémico, urticaria, reacciones de fotosensibilidad, incluyendo casos raros similares a la porfiria cutánea tardía ("pseudoporfiria") o epidermolisis bullosa y edema angioneurótico.

Si ocurre fragilidad cutánea, ampollas u otros síntomas sugestivos de pseudoporfiria, debe interrumpirse el tratamiento y se debe monitorizar al paciente.

mialgia, debilidad muscular

**Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo**

hematuria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, enfermedad renal, insuficiencia renal, necrosis papilar renal

**Trastornos Renales y Urinarios**

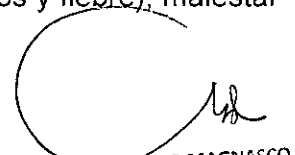
infertilidad femenina

**Trastornos Mamarios y del Sistema Reproductivo**

edema, sed, pirexia (escalofríos y fiebre), malestar general

**Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de Administración**

MCA

  
CLAUDIA BRÚNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.

**SOBREDOSIS****Síntomas y signos**

La sobredosis significativa puede caracterizarse por mareos, somnolencia, desorientación, acidez gástrica, indigestión, dolor epigástrico, malestar abdominal, náuseas, vómitos, alteraciones transitorias de la función hepática, hipoprotrombinemia, disfunción renal, acidosis metabólica y apnea. Unos pocos pacientes han experimentado convulsiones, pero no está claro si estaban o no relacionadas con Naproxeno.

Puede ocurrir hemorragia gastrointestinal. Puede producirse hipertensión, insuficiencia renal aguda, depresión respiratoria y coma después de la ingestión de AINEs, pero son raros.

Se han reiterado reacciones anafilactoides con la ingesta terapéutica de AINEs, y pueden producirse después de una sobredosis.

**Tratamiento**

Los pacientes deben ser manejados con medidas sintomáticas y de soporte después de una sobredosis de AINEs. No existen antídotos específicos. La prevención de la absorción adicional (por ejemplo, carbón activado) puede estar indicada en pacientes atendidos dentro de las 4 horas de la ingesta con síntomas o después de una gran sobredosis. La diuresis forzada, la alcalinización de la orina, la hemodiálisis o la hemoperfusión pueden no ser útiles debido a la alta unión a proteínas.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:

*Hospital R. Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247*

*Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777.*

**MODO DE CONSERVACION**

Conservar por debajo de 25°C, en su envase original.

**PRESENTACIONES**

Envases conteniendo: 30, 60, 120 y 180 ml de suspensión.

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 36.264

Elaborado en: Int. Tomkinson 2054, Beccar, Buenos Aires.

**AstraZeneca S.A.**, Argerich 536 - B1706EQL - Haedo, Buenos Aires.

Tel.: 0800 333 1247

Directora Técnica: Nélida De Benedetti- Farmacéutica.

Fecha de revisión:

Disposición ANMAT N°.....

MEC

  
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N°12261  
AstraZeneca S.A.