



"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 AN

2322

BUENOS AIRES, 19 ABR 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000089-13-7 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: COMPRIMIDOS, 250 mg; 500 mg, autorizado por el Certificado N° 26.701.

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 70 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.



"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 Nº

2322

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 19 a 48, desglosando de fojas 19 a 28, para la Especialidad Medicinal denominada NAPRONTAG / NAPROXENO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 250 mg; 500 mg, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 26.701 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

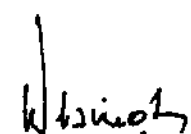
ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

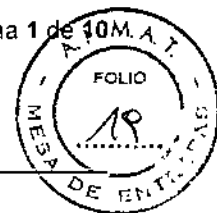
Expediente Nº 1-0047-0000-000089-13-7

DISPOSICIÓN Nº

2322

nc


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

**PROYECTO DE PROSPECTO 2322****NAPRONTAG®
NAPROXENO**

Comprimidos 250 mg y 500 mg

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

COMPOSICIONCada 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 ocaso 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.

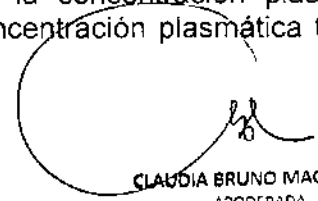
CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS**Propiedades farmacodinámicas**

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.

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:

- En pacientes que reportaron dolor intenso durante la noche o rigidez matutina.
- En los pacientes que cambiaron a **NAPRONTAG**[®] desde una dosis alta de otro compuesto antirreumático.
- 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.

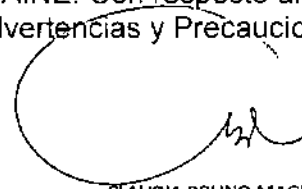
Trastornos musculoesqueléticos agudos y dismenorrea

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**[®] 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)



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**[®], 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**[®] 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**[®] 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**[®] 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**[®].



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 ha 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

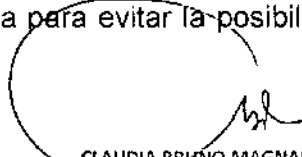
La administración de un AINE puede causar una reducción dependiente de la dosis en la formación de prostaglandinas y precipitar insuficiencia renal. Los pacientes con mayor riesgo de esta reacción son aquellos con deterioro de la función renal, disfunción cardíaca, disfunción hepática, aquellos que toman 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.



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).



CLAUDIA BRUNO MAGNASCÒ
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-



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 inhibitorio 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 máquinas

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



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.



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.


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



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: Nélica De Benedetti- Farmacéutica.

Fecha de revisión:
Disposición ANMAT N°


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