

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Naproxeno Labesfal 500 mg comprimidos gastrorresistentes

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido gastrorresistente contém 500 mg de naproxeno como substância ativa.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido gastrorresistente contém 4,50 mg de sódio (sob a forma de croscarmelose sódica).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido gastrorresistente branco a quase banco, oblongo, biconvexo, com a superfície lisa.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Naproxeno Labesfal está indicado para o tratamento de:

- Artrite reumatoide;
- Osteoartrose;
- Espondilite anquilosante;
- Dismenorreia e menorragia;
- Profilaxia da enxaqueca;
- Como analgésico e antipirético em adultos, incluindo o pós-parto de mulheres que não amamentam;
- Situações periarticulares, músculo-esqueléticas ou pós-traumáticas - tais como: bursite, tendinite, sinovite, tenossinovite, lombalgia, luxações e entorses;
- No alívio das dores crónicas em que haja um componente inflamatório;
- No alívio das dores agudas em que haja um componente inflamatório, exceto no tratamento inicial da dor aguda;
- Pós-operatório em cirurgia geral ou ortopédica, sempre que se justifique a utilização de um anti-inflamatório não esteroide (AINE).

4.2 Posologia e modo de administração

Recomendações gerais

Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados utilizando a menor dose eficaz durante o menor período de tempo necessário para controlar os sintomas (ver secção 4.4).

O alívio da dor inicia-se dentro de 1 hora após a administração de naproxeno.

Posologia

A melhor forma de iniciar o tratamento consiste na escolha de uma dose inicial que seja eficaz para o doente e, posteriormente, ajustá-la com base na observação dos benefícios e/ou reações adversas.

Deve ser tida em consideração a administração de doses mais baixas em doentes com alterações renais ou hepáticas e em doentes idosos. Não se recomenda a administração de Naproxeno Labesfal em doentes cuja depuração da creatinina basal seja inferior a 30 ml/minuto, uma vez que se observou acumulação de metabolitos de naproxeno em doentes com insuficiência renal grave ou doentes em diálise.

Modo de administração

Naproxeno Labesfal pode ser administrado em jejum, com uma refeição e/ou com antiácidos. Para manter a integridade do revestimento entérico, durante a ingestão de Naproxeno Labesfal os comprimidos não devem ser partidos, esmagados nem mastigados.

Naproxeno Labesfal não está indicado para o tratamento inicial da dor aguda porque a absorção do naproxeno é mais lenta em comparação com a absorção a partir de outras formas farmacêuticas contendo naproxeno.

Posologia nos adultos

Situações crónicas

Osteoartrose, artrite reumatoide, espondilite anquilosante, situações de dor crónica nas quais exista um componente inflamatório:

A dose recomendada é de 500 mg administrada duas vezes por dia, ou uma dose diária única de 1000 mg administrada à noite.

Durante um período de administração prolongado, a dose de naproxeno pode ser ajustada para doses maiores ou menores dependendo da resposta clínica do doente. Em administração prolongada, pode ser suficiente uma dose diária mais baixa. Em doentes que tolerem bem as doses mais baixas, a dose pode ser aumentada para 1500 mg diários quando se pretenda obter uma maior atividade anti-inflamatória/analgésica. No tratamento de doentes com 1500 mg/dia, o médico deve observar suficiente aumento do benefício clínico para compensar o aumento potencial do risco (ver secção 4.4).

As doses da manhã e da noite podem não ser iguais; a administração do fármaco mais do que duas vezes por dia geralmente não origina uma resposta diferente.

Situações agudas

Analgesia, dismenorreia, menorragia, situações músculo-esqueléticas graves, situações de dor aguda nas quais exista um componente inflamatório, exceto no tratamento inicial da dor aguda.

Enxaqueca

Na profilaxia da enxaqueca recomenda-se uma dose de 500 mg de Naproxeno Labesfal, duas vezes por dia. Se não se verificar melhoria em 4-6 semanas, o tratamento deve ser interrompido.

População pediátrica

A segurança de naproxeno em uso pediátrico não se encontra estabelecida.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doentes que reajam com sintomas de asma, rinite e pólipos nasais ao ácido acetilsalicílico ou outros AINE/analgésicos. Estas reações são potencialmente fatais. Foram registadas reações graves de tipo anafilático nestes doentes.
- História de hemorragia gastrointestinal ou perfuração, relacionada com terapêutica anterior com AINE.
- Úlcera péptica/hemorragia ativa ou história de úlcera péptica/hemorragia recorrente (dois ou mais episódios distintos de ulceração ou hemorragia comprovada).
- Terceiro trimestre de gravidez.
- Insuficiência cardíaca grave.
- Insuficiência hepática e renal grave.
- Crianças com menos de 2 anos de idade uma vez que não foi comprovada a segurança neste grupo etário.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A administração concomitante de naproxeno com outros AINE, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2, deve ser evitada.

Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados utilizando a menor dose eficaz durante o menor período de tempo necessário para controlar os sintomas (ver secção 4.2 e a informação sobre os riscos GI e cardiovasculares em seguida mencionada).

Hemorragia, ulceração e perfuração gastrointestinal: têm sido notificados com todos os AINEs casos de hemorragia, ulceração e perfuração gastrointestinal potencialmente fatais, em várias fases do tratamento, associados ou não a sintomas de alerta ou história de eventos gastrointestinais graves.

O risco de hemorragia, ulceração ou perfuração é maior com doses mais elevadas de AINEs, em doentes com história de úlcera péptica, especialmente se associada a hemorragia ou perfuração (ver secção 4.3) e em doentes idosos e/ou debilitados. Nestas situações os doentes devem ser instruídos no sentido de informar o seu médico assistente sobre a ocorrência de sintomas abdominais e de hemorragia digestiva, sobretudo nas fases iniciais do tratamento.

Nestes doentes o tratamento deve ser iniciado com a menor dose eficaz. A coadministração de agentes protetores (ex.: misoprostol ou inibidores da bomba de protões) deverá ser considerada nestes doentes, assim como naqueles que necessitem de tomar simultaneamente ácido acetilsalicílico em doses baixas, ou outros medicamentos suscetíveis de aumentar o risco de úlcera ou hemorragia, tais como corticosteroides, anticoagulantes (como a varfarina), inibidores seletivos da recaptação da serotonina ou antiagregantes plaquetários tais como o ácido acetilsalicílico (ver secção 4.5).

Em caso de hemorragia gastrointestinal ou ulceração em doentes a tomar naproxeno o tratamento deve ser interrompido.

Os AINEs devem ser administrados com precaução em doentes com história de doença inflamatória do intestino (colite ulcerosa, doença de Crohn), na medida em que estas situações podem ser exacerbadas (ver secção 4.8).

Em doentes com história de doença gastrointestinal, o naproxeno deve ser administrado sob rigorosa vigilância.

Ensaio aberto em doentes com artrite reumatoide que apresentavam alterações do trato gastrointestinal superior e/ou intolerância aos AINEs habitualmente usados, indicaram que o naproxeno é geralmente bem tolerado.

A incidência e a gravidade das complicações gastrointestinais podem aumentar com o aumento da dose e duração do tratamento.

Em ensaios clínicos, o número de doentes tratados com naproxeno comprimidos gastrorresistentes, que apresentaram sintomas gastrointestinais graves foi menor comparativamente ao registado nos doentes tratados com naproxeno comprimidos. O número de doentes excluídos prematuramente devido a sintomatologia gastrointestinal foi reduzido entre os que receberam naproxeno comprimidos gastrorresistentes.

Efeitos renais

Foram descritos casos de função renal diminuída, insuficiência renal, nefrite intersticial aguda, hematúria, proteinúria, necrose papilar renal e, ocasionalmente, síndrome nefrótica associados à administração de naproxeno.

À semelhança do que acontece com outros AINEs, naproxeno tem de ser administrado sob vigilância em doentes com função renal diminuída ou com história de doença renal, porque o naproxeno é um inibidor da síntese das prostaglandinas. Recomenda-se precaução em doentes com quadros clínicos que conduzam à redução do volume sanguíneo e/ou do fluxo sanguíneo renal, nos quais as prostaglandinas renais têm um papel importante na manutenção da perfusão renal. Nestes doentes o naproxeno ou outros

AINEs podem causar uma redução, dose dependente da síntese renal das prostaglandinas e precipitar uma descompensação ou uma insuficiência renal. Os doentes mais expostos a esta reação são aqueles com função renal diminuída, hipovolemia, insuficiência cardíaca, disfunção hepática, depleção de sal, doentes em tratamento com diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas dos recetores da angiotensina e os idosos. A interrupção da administração de naproxeno é normalmente seguida de recuperação ao estado pré-tratamento. Nestes doentes, o naproxeno deve ser administrado sob vigilância clínica, é aconselhável a monitorização da creatinina sérica e/ou da depuração da creatinina e os doentes devem ser adequadamente hidratados. Nestes doentes, a redução da dose diária deve ser tida em conta para evitar a possibilidade de acumulação excessiva dos metabolitos de naproxeno.

Naproxeno não é recomendado em doentes com uma depuração da creatinina inferior a 30 ml/minuto, pois tem sido observada acumulação de metabolitos de naproxeno nestes doentes.

A hemodiálise não diminui a concentração plasmática de naproxeno devido à elevada taxa de ligação às proteínas.

Efeitos hematológicos

O naproxeno diminui a agregação plaquetária e prolonga o tempo de hemorragia. Este efeito deve ser tido em consideração quando se determina o tempo de hemorragia.

Doentes com problemas de coagulação ou em tratamento com medicamentos que interfiram na hemóstase devem ser cuidadosamente observados caso lhes seja administrado naproxeno.

Doentes com alto risco de hemorragia e doentes a fazer tratamento com anticoagulantes (p. ex. derivados do dicumarol) podem apresentar um maior risco de hemorragia se lhes for administrado simultaneamente naproxeno.

Reações anafiláticas (anafilactóides)

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade em indivíduos suscetíveis. Podem ocorrer reações anafiláticas (anafilactóides) em doentes com ou sem história de hipersensibilidade ou exposição ao ácido acetilsalicílico, a outros AINEs ou ao naproxeno. Estes eventos podem também ocorrer em indivíduos com história de angioedema, reatividade brôncoespástica (p.ex. asma), rinite e pólipos nasais. As reações anafilactóides, como a anafilaxia, podem ser fatais.

Em doentes com asma ou história de asma, doença alérgica ou sensibilidade ao ácido acetilsalicílico pode ocorrer broncoespasmo.

Reações cutâneas

Têm sido muito raramente notificadas reações cutâneas graves, algumas das quais fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e de reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), associadas à administração de AINEs (ver secção 4.8). Aparentemente o risco de ocorrência destas reações é maior no início do tratamento, sendo que na maioria dos casos estas reações se

manifestam durante o primeiro mês de tratamento. O naproxeno deve ser interrompido aos primeiros sinais de erupção cutânea, lesões mucosas ou outras manifestações de hipersensibilidade.

Efeitos hepáticos

À semelhança de outros AINEs, pode ocorrer aumento de um ou mais valores da função hepática. As alterações hepáticas podem ser atribuídas mais a hipersensibilidade do que a um efeito tóxico direto. Foram relatadas reações hepáticas graves, incluindo icterícia e hepatite (alguns casos de hepatite foram fatais). Foi descrita reatividade cruzada.

Efeitos antipiréticos

Dada a atividade antipirética e anti-inflamatória do naproxeno, a febre e a inflamação, podem perder utilidade como sinais de diagnóstico.

Esteroides

Se a dose de esteroides for reduzida ou os esteroides retirados durante o tratamento, a dose deve ser reduzida lentamente e os doentes têm de ser vigiados para deteção de quaisquer reações adversas, incluindo insuficiência suprarrenal e agravamento dos sintomas de artrite.

Efeitos oftalmológicos

Os ensaios clínicos não demonstraram que o naproxeno provoque alterações dos olhos. Em casos raros, foram relatadas alterações oculares incluindo papilite, nevrite ótica retrobulbar e edema papilar em doentes que tomaram AINEs incluindo naproxeno, embora não se tenha estabelecido qualquer relação causal; assim, doentes que tenham alterações da visão durante o tratamento com naproxeno devem fazer um exame oftalmológico.

Efeitos cardiovasculares e cerebrovasculares

Têm sido notificados casos de retenção de líquidos e edema associados ao tratamento com AINEs, pelo que os doentes com história de hipertensão arterial e/ou insuficiência cardíaca congestiva ligeira a moderada deverão ser adequadamente monitorizados e aconselhados.

Os dados dos ensaios clínicos e epidemiológicos sugerem que a administração de inibidores da cox-2 e alguns AINEs (particularmente em doses elevadas e em tratamento de longa duração) poderá estar associada a um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo enfarte do miocárdio ou AVC). Apesar de os dados indicarem que a administração de naproxeno (1000 mg por dia) possa estar associada a um baixo risco, o mesmo não pode ser excluído.

Os doentes com hipertensão arterial não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença isquémica cardíaca estabelecida, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular apenas devem ser tratados com naproxeno após cuidadosa avaliação. As mesmas precauções deverão ser tomadas antes de iniciar o tratamento de longa duração de doentes com fatores de risco cardiovascular (ex.: hipertensão arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus e hábitos tabágicos).

Idosos

Os idosos apresentam uma maior frequência de reações adversas com AINEs, especialmente de hemorragias gastrointestinais e de perfurações que podem ser fatais (ver secção 4.2).

Nos doentes idosos a depuração é reduzida. Recomenda-se a utilização de uma dose mais baixa (ver secção 4.2).

Precaução em doentes com lúpus eritematoso sistémico ou outras doenças autoimunes, por risco de meningite asséptica e/ou insuficiência renal.

As propriedades analgésicas e antipiréticas do naproxeno, tal como outros AINEs, podem mascarar os sinais e sintomas de uma infeção subjacente.

Precauções relacionadas com a fertilidade

A administração de naproxeno pode diminuir a fertilidade feminina não sendo pois recomendado em mulheres que planeiam engravidar. Em mulheres que tenham dificuldade em engravidar ou nas quais a possibilidade de infertilidade está a ser averiguada deverá ser considerada a interrupção de naproxeno.

Naproxeno Labesfal contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Corticosteroides: aumento do risco de ulceração ou hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4.).

Outros AINEs incluindo inibidores seletivos da ciclooxygenase-2: podem ser potenciados os riscos e efeitos adversos.

Anticoagulantes: os AINEs podem aumentar os efeitos dos anticoagulantes, tais como a varfarina (ver secção 4.4).

Ácido acetilsalicílico

Dados farmacodinâmicos clínicos sugerem que o uso concomitante de naproxeno por mais de um dia consecutivo pode inibir o efeito do ácido acetilsalicílico de baixa dosagem na atividade plaquetária e esta inibição pode persistir até vários dias após a interrupção da terapêutica com naproxeno. A relevância clínica desta interação não é conhecida.

Inibidores seletivos da recaptção da serotonina: aumento do risco de hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4).

Agentes antiagregantes plaquetários: o naproxeno diminui a agregação plaquetária e prolonga o tempo de hemorragia. Este efeito deve-se ter em conta quando se determinar os tempos de hemorragia.

Beta-bloqueadores: O naproxeno pode reduzir o efeito anti-hipertensivo dos beta-bloqueadores.

À semelhança do que acontece com outros AINEs, o naproxeno pode inibir o efeito natriurético da furosemida.

Diuréticos, Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) e antagonistas da angiotensina II (AAII): os AINEs podem diminuir a eficácia dos diuréticos assim como de outros medicamentos anti-hipertensores. Nalguns doentes com função renal diminuída (ex.: doentes desidratados ou idosos com comprometimento da função renal) a coadministração de um IECA ou AAII e agentes inibidores da ciclooxigenase pode ter como consequência a progressão da deterioração da função renal, incluindo a possibilidade de insuficiência renal aguda, que é normalmente reversível. A ocorrência destas interações deverá ser tida em consideração em doentes a tomar naproxeno em associação com IECA ou AAII. Consequentemente, esta associação medicamentosa deverá ser administrada com precaução, sobretudo em doentes idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deverá ser analisada a necessidade de monitorizar a função renal após o início da terapêutica concomitante e periodicamente desde então.

Probenecida: é aconselhável precaução quando for administrado simultaneamente probenecida, pois foram relatados aumentos das concentrações plasmáticas e prolongamento da semivida do naproxeno com esta associação.

Metotrexato: é aconselhável precaução quando se administrar simultaneamente naproxeno e metotrexato, porque foi referido que o naproxeno e outros inibidores da síntese das prostaglandinas reduzem a depuração do metotrexato aumentando possivelmente a sua toxicidade.

Lítio: verificou-se inibição da depuração renal do lítio, levando ao aumento da concentração de lítio no plasma.

Ciclosporina: como todos os AINEs existe um risco de nefrotoxicidade aumentado quando utilizado em associação com a ciclosporina.

Outros fármacos: o naproxeno liga-se fortemente à albumina plasmática, por isso, teoricamente pode ocorrer interação com outros fármacos que se ligam à albumina, como os anticoagulantes cumarínicos, sulfonilureias, hidantoínas, outros AINEs e o ácido acetilsalicílico. Os doentes em tratamento com naproxeno e uma hidantoína, sulfonamida ou sulfonilureia devem ser observados para ajuste da dose, caso seja necessário.

Quinolonas: estudos em animais indicam existir um aumento do risco de convulsões associadas aos antibióticos do grupo das quinolonas.

A administração simultânea de antiácidos ou colestiramina pode retardar a absorção do naproxeno, mas não afeta a extensão da sua absorção. A administração com alimentos pode retardar a absorção de naproxeno mas não afeta a extensão de absorção.

Os AINEs podem exacerbar uma insuficiência cardíaca, reduzir a taxa de filtração glomerular e aumentar as concentrações plasmáticas dos glicósidos cardíacos.

Sugere-se que o tratamento com naproxeno seja temporariamente interrompido, 48 horas antes da realização de testes da função suprarrenal, uma vez que pode interferir com alguns testes aos 17-cetosteróides. De modo semelhante, o naproxeno pode interferir com alguns doseamentos do ácido 5-hidroxi-indolacético na urina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A inibição da síntese das prostaglandinas pode afetar negativamente a gravidez e/ou o desenvolvimento embrio-fetal. Os dados dos estudos epidemiológicos sugerem um aumento do risco de aborto espontâneo, de malformações cardíacas e de gastroschisis na sequência da utilização de um inibidor da síntese das prostaglandinas no início da gravidez. O risco absoluto de malformações cardiovasculares aumentou de valores inferiores a 1% para aproximadamente 1,5%. Presume-se que o risco aumenta com a dose e duração do tratamento.

Nos animais, demonstrou-se que a administração de inibidores das prostaglandinas tem como consequência o aumento de abortamentos peri e post-implantatórios e da mortalidade embrio-fetal. Adicionalmente, registou-se maior incidência de várias malformações, incluindo malformações cardiovasculares em animais expostos a inibidores da síntese das prostaglandinas durante o período organogenético.

A partir da 20.^a semana de gravidez, o uso de naproxeno pode causar oligodrâmnio resultante de disfunção renal fetal. Isto pode ocorrer pouco tempo após o início do tratamento e é geralmente reversível após a interrupção. Adicionalmente, houve relatos de constrição do canal arterial após o tratamento no segundo trimestre, a maioria dos quais resolvidos após a interrupção do tratamento. Portanto, naproxeno não deve administrado durante o primeiro e segundo trimestres de gravidez, a menos que tal seja claramente necessário. Se o naproxeno for utilizado por uma mulher que esteja a tentar engravidar, ou durante o primeiro e segundo trimestre de gravidez, a dose deve ser mantida o mais baixa possível e a duração do tratamento deve ser a mais curta possível. Deve ser considerada a monitorização pré-natal do oligodrâmnio e constrição do canal arterial após a exposição ao naproxeno durante vários dias a partir da 20.^a semana gestacional em diante. O naproxeno deve ser interrompido caso se detete oligodrâmnio ou constrição do canal arterial.

Não existem dados clínicos sobre a utilização de Naproxeno Labesfal durante a gravidez. Ainda que a exposição sistémica seja inferior em comparação com a administração oral, desconhece-se se a exposição sistémica de Naproxeno Labesfal alcançada após a

administração tópica pode ser prejudicial para um embrião/feto. Durante o primeiro e segundo trimestres de gravidez, Naproxeno Labesfal não deve ser utilizado, a menos que seja claramente necessário. Se for utilizado, a dose deve ser mantida tão baixa quanto possível e a duração do tratamento deve ser tão curta quanto possível.

Durante o terceiro trimestre de gravidez, todos os inibidores da síntese das prostaglandinas podem expor o feto a:

- Toxicidade cardiopulmonar (constricção/fecho prematuro do ductus arteriosus e hipertensão pulmonar)
- Disfunção renal (ver supra);

Na fase final da gravidez a mãe e o recém-nascido podem estar expostos a:

- Possível prolongamento do tempo de hemorragia, um efeito antiagregante que pode verificar-se mesmo com doses muito baixas.
- Inibição das contrações uterinas com consequente atraso ou prolongamento do trabalho de parto.

Assim, a administração do naproxeno está contraindicada durante o terceiro trimestre de gravidez (ver secções 4.3 e 5.3).

Amamentação

O anião naproxeno foi detetado no leite materno numa concentração de aproximadamente 1% da detetada no plasma. A administração de naproxeno em mulheres que amamentem não é recomendada devido à possibilidade de ocorrência de reações adversas dos fármacos inibidores das prostaglandinas nos recém-nascidos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Alguns doentes podem sentir sonolência, tonturas, vertigens, insónia ou depressão quando tomam naproxeno. Se os doentes sentirem estas reações adversas ou outras semelhantes, recomenda-se cautela no desempenho de atividades que requeiram atenção.

4.8 Efeitos indesejáveis

a) Resumo do perfil de segurança

Os acontecimentos adversos mais frequentemente notificados são de natureza gastrointestinal (por ex. dispepsia, dor abdominal).

b) Lista de reações adversas

Os seguintes acontecimentos adversos têm sido notificados com os AINEs incluindo o naproxeno:

As classes de frequência são as seguintes:

Muito frequentes $\geq 1/10$

Frequentes $\geq 1/100$ e $< 1/10$

Pouco frequentes < 1/100

Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Doenças do sangue e do sistema linfático

Pouco frequentes: agranulocitose, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia.

Doenças do sistema imunitário

Pouco frequentes: reações anafiláticas.

Doenças do metabolismo e da nutrição

Pouco frequentes: hipercaliemia.

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes: insónia.

Pouco frequentes: depressão, sonhos anormais.

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: tonturas ou atordoamento, cefaleia.

Pouco frequentes: sonolência, incapacidade de concentração, perturbação cognitiva, nevrite ótica retrobulbar, convulsões, meningite asséptica.

Afeções oculares

Pouco frequentes: perturbação visual, opacidade da córnea, papilite, papiledema.

Afeções do ouvido e do labirinto

Pouco frequentes: deficiência auditiva, tinnitus, vertigens.

Cardiopatias

Pouco frequentes: palpitações, insuficiência cardíaca.

Vasculopatias

Pouco frequentes: vasculite, hipertensão.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino.

Pouco frequentes: dispneia, edema pulmonar, asma, pneumonia eosinofílica.

Doenças gastrointestinais

Muito frequentes: dispepsia, dor abdominal.

Frequentes: náuseas, vômitos, diarreia, flatulência, obstipação, estomatite e ulceração.

Pouco frequentes: ulceração gastrointestinal, perfuração, sangramento; esofagite, gastrite, melenas, hematémese, exacerbação de colite ou doença de Crohn, pancreatite.

Afeções hepatobiliares

Pouco frequentes: hepatite, icterícia.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: prurido.

Pouco frequentes: equimoses, purpura, transpiração, alopecia, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme, reações bolhosas incluindo a síndrome de Stevens-Johnson, eritema nodoso, erupção medicamentosa fixa, líquen planus, reação pustular, urticária, reações de fotossensibilidade incluindo casos raros semelhantes à porfiria cutânea tardia ("pseudoporfiria"), epidermolise bolhosa, angioedema.

Frequência desconhecida: reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) (ver secção 4.4), erupção medicamentosa fixa.

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Pouco frequentes: mialgia, fraqueza muscular.

Doenças renais e urinárias

Pouco frequentes: hematuria, insuficiência renal, doença renal, nefrite intersticial, síndrome nefrótica, necrose papilar renal.

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Pouco frequentes: infertilidade feminina.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: edema.

Pouco frequentes: sede, pirexia, mal-estar.

Exames complementares de diagnóstico

Pouco frequentes: alteração das provas de função hepática, creatinina sérica elevada.

c) Descrição de algumas reações adversas

Pode ocorrer inflamação, hemorragia (por vezes fatal, em particular nos idosos), ulceração, perfuração e obstrução do trato gastrointestinal superior ou inferior (ver secção 4.4).

Os dados dos ensaios clínicos e epidemiológicos sugerem que a administração de determinados AINEs (particularmente em doses elevadas e em tratamento de longa duração) poderá estar associada a um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo enfarte do miocárdio ou AVC). Embora os dados sugiram que o naproxeno (1000 mg/dia) esteja associado a um menor risco, este não pode ser excluído.

Se ocorrer fragilidade da pele, bolhas ou outros sintomas sugestivos de pseudoporfiria, o tratamento deve ser interrompido e o doente vigiado.

Alguns casos de hepatite foram fatais.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco

do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P., através dos contactos abaixo:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

Uma sobredosagem significativa de naproxeno pode ser caracterizada por tonturas, sonolência, dor epigástrica, desconforto abdominal, indigestão, náuseas, alterações transitórias da função hepática, hipoprotrombinemia, disfunção renal, acidose metabólica, apneia, desorientação ou vômitos.

Alguns doentes apresentaram convulsões mas desconhece-se se existe ou não relação causal com o naproxeno.

Pode ocorrer hemorragia gastrointestinal. Podem ocorrer, mas raramente, hipertensão, insuficiência renal aguda, depressão respiratória e coma, após ingestão de AINEs.

Foram relatadas reações anafilactóides com ingestão terapêutica de AINEs, tal poderá ocorrer na sequência de sobredosagem.

Tratamento

Deve aplicar-se um tratamento sintomático e medidas de suporte na sequência de sobredosagem com AINEs. Não existem antídotos específicos.

Poderá ser indicado impedir mais absorção (por ex. com carvão ativado) em doentes com sintomas que sejam observados nas 4 horas seguintes à ingestão ou no seguimento de sobredosagem maciça.

Poderão não ter utilidade medidas como diurese forçada, alcalinização de urina, hemodiálise ou hemoperfusão, devido ao elevado grau de ligação do naproxeno às proteínas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 9.1.3. Aparelho locomotor. Anti-inflamatórios não esteróides. Derivados do ácido propiónico, código ATC: M01AE02

O naproxeno é um anti-inflamatório não esteroide (AINE), com propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas.

O naproxeno é um derivado do ácido propiônico relacionado com os fármacos da classe do ácido arilacético. Nos ensaios clínicos e nos estudos clássicos no animal, o naproxeno demonstrou ter propriedades anti-inflamatórias notáveis. Adicionalmente demonstrou ações analgésicas e antipiréticas. O naproxeno apresenta os seus efeitos anti-inflamatórios mesmo em animais adrenalectomizados o que indica que a sua ação não é mediada pelo eixo da hipófise. O naproxeno inibe a síntese das prostaglandinas. Tal como acontece com outros medicamentos similares, não é conhecido o verdadeiro mecanismo da sua ação anti-inflamatória.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O naproxeno é rápida e completamente absorvido do trato gastrointestinal após a administração oral. A administração simultânea de alimentos pode atrasar a absorção de naproxeno mas não afeta a extensão da absorção.

Naproxeno Labesfal, naproxeno sob a forma de comprimidos com revestimento entérico, dissolve-se principalmente no intestino delgado e não no estômago, pelo que a absorção é retardada até ao esvaziamento gástrico. Quando são administradas doses múltiplas de naproxeno comprimidos com revestimento entérico as concentrações plasmáticas máximas, a semivida de eliminação e a área sob a curva da concentração plasmática versus tempo em steady-state são comparáveis às obtidas com as formulações de naproxeno sem revestimento entérico. Naproxeno comprimidos com revestimento entérico administrado em dose única com alimentos deu origem a concentrações plasmáticas máximas em cerca de 12 horas (variação entre 4 - 24 horas). Em indivíduos em jejum, as concentrações plasmáticas máximas são atingidas em cerca de 4 horas após administração da primeira dose.

Distribuição

O naproxeno tem um volume de distribuição de 0,16 l/kg. Em concentrações terapêuticas, a ligação do naproxeno à albumina é superior a 99%. Para doses de naproxeno superiores a 500 mg/dia, verifica-se um aumento da concentração plasmática inferior ao proporcional, devido à depuração acelerada causada pela saturação da ligação das proteínas plasmáticas que ocorre com doses elevadas. Contudo, a concentração de naproxeno livre continua a aumentar proporcionalmente à dose.

Concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são atingidas após 3 - 4 dias.

O naproxeno entra no líquido sinovial, atravessa a placenta e tem sido detetado no leite materno numa concentração de aproximadamente 1% da detetada no plasma.

Biotransformação

O naproxeno é extensamente metabolizado no fígado em 6-O-dimetil-naproxeno.

Eliminação

Cerca de 95% de qualquer dose de naproxeno é excretada pela urina, principalmente sob a forma de naproxeno (menos de 1%), 6-O-desmetil-naproxeno (menos de 1%) ou sob a

forma dos seus conjugados (66-92%). Verificou-se que a taxa de excreção dos metabolitos e conjugados coincide praticamente com a taxa de eliminação plasmática do naproxeno. Quantidades pequenas, 3% ou inferiores, são excretadas nas fezes.

A depuração de naproxeno é de aproximadamente 0,13 ml/min/kg. A semivida de eliminação do naproxeno é de aproximadamente 14 horas e é independente da forma química ou da formulação.

Propriedades farmacocinéticas em populações especiais

Insuficiência renal

Uma vez que o naproxeno e os seus metabolitos são excretados principalmente pelo rim, existe potencial para acumulação quando existe insuficiência renal. A eliminação de naproxeno diminui em doentes com insuficiência renal grave. Em doentes com insuficiência renal grave, (depuração da creatinina < 30 ml/min) verifica-se que a depuração de naproxeno é superior à estimada unicamente pelo grau de insuficiência renal.

Crianças

O perfil farmacocinético do naproxeno na criança com 5-16 anos de idade é semelhante ao do adulto embora a depuração seja geralmente superior na criança comparativamente com a do adulto. Não foram efetuados estudos farmacocinéticos com naproxeno na criança com menos de 5 anos de idade.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogenicidade

O naproxeno foi administrado com alimentos durante 24 meses ao rato Sprague-Dawley nas doses de 8, 16 e 24 mg/kg/dia. O naproxeno não demonstrou ser carcinogénico no rato.

Mutagenicidade

Não se verificou mutagenicidade na *Salmonella typhimurium* (5 linhas celulares), *Saccharomyces cerevisiae* (1 linha celular) e nos testes de linfoma no ratinho.

Fertilidade

O naproxeno não afetou a fertilidade no rato quando administrado oralmente em doses de 30 mg/kg/dia a machos e de 20 mg/kg/dia a fêmeas.

Teratogenicidade

O naproxeno não demonstrou ser teratogénico quando administrado em doses de 20 mg/kg/dia durante a organogénese no rato e no coelho.

Reprodução perinatal/pós-natal

A administração oral de naproxeno a ratas grávidas em doses de 2, 10 e 20 mg/kg/dia durante o terceiro trimestre de gravidez resultou em trabalhos de parto difíceis. Estes

efeitos são conhecidos para esta classe de medicamentos e foram demonstrados em ratas grávidas com ácido acetilsalicílico e indometacina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Povidona,
Sílica coloidal anidra,
Celulose Microcristalina,
Croscarmellose sódica,
Estearato de magnésio,
Citrato de trietilo,
Monoestearato de glicerilo,
Copolímero do ácido metacrílico, Tipo C,
Talco,
Dióxido de titânio (E171).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/PVDC-Al.

Embalagens contendo 10, 30 e 60 unidades.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não aplicável.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Generis Farmacêutica, S.A.
Rua João de Deus, 19
2700-487 Amadora
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo - 5826888 - 10 comprimidos, 500 mg, comprimidos gastrorresistentes
Nº de registo - 5826987 - 30 comprimidos, 500 mg, comprimidos gastrorresistentes
Nº de registo - 5827084 - 60 comprimidos, 500 mg, comprimidos gastrorresistentes

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 17 de maio de 2006
Data da renovação da autorização: 16 de março de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO