

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Naproxeno Aurovitas 500 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 500 mg de naproxeno.

Excipiente con efecto conocido: cada comprimido contiene 128,060 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos amarillos moteados sin recubrir, biconvexos, en forma de cápsula, grabados con 'T' y '20' a cada lado de la línea divisoria por una cara, y lisos por la otra cara del comprimido. Su tamaño es de 18,5 mm x 8 mm.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento del dolor leve o moderado.
- Tratamiento sintomático de la artritis reumatoide, artrosis, espondilitis anquilosante y episodios agudos de gota.
- Alivio de la sintomatología en la dismenorrea primaria.
- Tratamiento sintomático de las crisis agudas de migraña.
- Menorragia primaria y secundaria asociada a un dispositivo intrauterino

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Se puede minimizar la aparición de reacciones adversas si se utilizan las menores dosis eficaces durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas (ver sección 4.4).

##### Adultos:

Como pauta general, la dosis diaria oscilará entre 500 mg y 1.000 mg, recomendándose como dosis de partida 500 mg, seguida de 250 mg cada 6 – 8 horas, según sea la intensidad del proceso. Cuando se administre durante periodos prolongados de tiempo, la dosis se debe ajustar según la respuesta clínica del paciente.

**En artritis reumatoide, artrosis y espondilitis anquilosante:** se recomienda una dosis de 500 mg tomada dos veces al día por la mañana y por la noche o una única dosis diaria de 500 mg – 1.000 mg tomada por la mañana o por la tarde.

**En episodios agudos de gota:** se recomienda una dosis de inicio de 750 mg, seguida de 250 mg a intervalos de 8 horas hasta que el ataque haya remitido.

**En dismenorrea:** se recomienda una dosis de inicio de 500 mg, seguida de 250 mg cada 6 a 8 horas.

**En la crisis de migraña:** se recomienda una dosis de 750 mg al primer síntoma, seguida de 250 mg al cabo de media hora.

**En la menorragia:** la dosis recomendada es de 750 - 1.250 mg/día, repartida en dos tomas, durante el primer día de menstruación. A continuación seguir con 500 - 1.000 mg/día, durante los cuatro días siguientes como máximo.

#### Poblaciones especiales:

##### ***Pacientes de edad avanzada:***

La dosis se debe reducir en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4), administrando la dosis mínima eficaz que cada paciente precise.

##### ***Insuficiencia renal/ hepática:***

En pacientes con insuficiencia hepática o renal leve o moderada, la dosis se debe reducir (ver sección 4.4), administrando la dosis mínima eficaz que cada paciente precise.

Este medicamento no se recomienda en pacientes con un aclaramiento basal de creatinina inferior a 30 ml/min, puesto que se ha observado una acumulación de metabolitos de naproxeno en pacientes con insuficiencia renal grave o pacientes en diálisis (ver sección 4.3).

##### **Población pediátrica:**

No se recomienda el uso de este medicamento en niños menores de 16 años.

#### Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral.

Tomar el medicamento durante o después de las comidas. Tomar siempre la dosis menor que sea efectiva.

#### **4.3. Contraindicaciones**

- Úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados).
- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con anti-inflamatorios no esteroideos (AINE).
- Hipersensibilidad al naproxeno, al naproxeno sódico o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Debido al riesgo potencial de reacciones de hipersensibilidad cruzada, naproxeno no debe administrarse en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas graves al ácido acetilsalicílico o a otros antiinflamatorios no esteroideos los cuales le hayan producido reacciones alérgicas graves como asma,

rinitis, pólipos nasales o urticaria. Estas reacciones pueden ser potencialmente fatales. Se han reportado reacciones a naproxeno similares a las anafilácticas en dichos pacientes.

- Insuficiencia renal grave.
- Insuficiencia cardiaca grave
- Insuficiencia hepática grave.
- Naproxeno está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6).
- No debe administrarse a pacientes con colitis ulcerosa.
- No debe administrarse si está tomando otros antiinflamatorios no esteroideos.

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### **Población pediátrica**

Naproxeno no está recomendado en niños menores de 16 años.

No hay datos sobre la seguridad y eficacia de naproxeno en niños menores de 2 años.

Si se utiliza la menor dosis efectiva y el tratamiento de menor duración posible para combatir los síntomas, los efectos adversos pueden reducirse al mínimo (ver sección 4.2, y riesgos cardiovasculares y gastrointestinales debajo).

Naproxeno debe administrarse bajo estricto control médico en pacientes con historial de alteraciones gastrointestinales o problemas de coagulación, así como en aquellos en tratamiento a largo plazo con AINEs.

Se puede generar broncoespasmo en pacientes padeciendo, o con historial de, asma bronquial o alteración alérgica.

##### **Efectos hepáticos**

Como con otros antiinflamatorios no esteroideos, puede darse aumento de una o más enzimas plasmáticas. Estas alteraciones hepáticas pueden ser el resultado de hipersensibilidad en vez de toxicidad directa.

Con el naproxeno, como con otros AINES, se han reportado reacciones hepáticas graves, incluyendo ictericia y hepatitis (algunos casos de hepatitis han sido fatales) con el uso de este medicamento así como con otros antiinflamatorios no esteroideos. Se ha notificado reactividad cruzada (ver sección 4.8).

Asimismo, deberá tenerse en cuenta que los antiinflamatorios no esteroideos pueden producir una elevación de los parámetros de la función hepática.

En pacientes con enfermedad hepática debida a alcoholismo crónico, y probablemente otras formas de cirrosis hepática, se recomienda administrar la dosis mínima eficaz, puesto que en estos casos se ha observado una disminución de la concentración total de naproxeno en plasma ligada a un aumento de su fracción libre, sin que se conozca la implicación que ello pueda tener.

##### **Lupus sistémico eritematoso y alteraciones del tejido conectivo**

En pacientes con lupus sistémico eritematoso (LSE) y alteraciones combinadas del tejido conectivo puede darse un aumento del riesgo de meningitis aséptica (ver sección 4.8).

## **Efectos hematológicos**

Naproxeno reduce la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado. Este efecto ha de tenerse presente cuando se determinen los tiempos de hemorragia.

Los pacientes que estén utilizando productos anticoagulantes deben ser cuidadosamente monitorizados durante el uso de naproxeno.

Los pacientes que utilicen derivados cumarínicos o heparina además de naproxeno tienen un mayor riesgo de sangrado. En ese caso, los beneficios deben sopesarse minuciosamente frente a los riesgos. En cualquier caso no se recomienda la coadministración de naproxeno con una dosis alta de heparina (o sus derivados).

El tratamiento con naproxeno exige una estrecha vigilancia de los pacientes con trastornos de la coagulación o en tratamiento con fármacos que alteren la hemostasia. Los pacientes con riesgo elevado de hemorragia o sometidos a una terapia anticoagulante total (p. ej.: derivados dicumarólicos) pueden correr un mayor peligro de hemorragia si les administra concomitantemente naproxeno.

## **Efectos gastrointestinales**

Pueden darse efectos secundarios gastrointestinales graves en pacientes que toman inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. El riesgo de ocurrencia de úlcera o sangrado gastrointestinal aumenta con la duración del uso y la dosis de naproxeno. El riesgo no está limitado a una población terapéutica específica, pero los pacientes debilitados y los de edad avanzada muestran una menor tolerancia para las úlceras y sangrados gastrointestinales que otros. Los peores efectos gastrointestinales que se han descrito con inhibidores de la síntesis de prostaglandinas se dieron en esta población.

## **Reacciones anafilácticas**

Pueden darse reacciones de hipersensibilidad en pacientes sensibles.

Pueden ocurrir reacciones anafilácticas (anafylactoides) en pacientes con o sin historial de hipersensibilidad o en pacientes que no han sido expuestos al ácido acetilsalicílico, naproxeno (sódico) u otros AINEs con anterioridad. También pueden presentarse en pacientes con antecedentes de angioedema, reactividad broncoespástica (p.ej.: asma), rinitis y pólipos nasales. Estas reacciones pueden tener un desenlace mortal.

Se puede generar broncoespasmo en pacientes padeciendo, o con historial de, asma bronquial, una enfermedad alérgica o hipersensibilidad a la aspirina.

## **Efectos renales**

Se han descrito casos de función renal alterada, insuficiencia renal, nefritis intersticial aguda, hematuria, proteinuria, necrosis papilar y, ocasionalmente, síndrome nefrótico en asociación con el uso de naproxeno (ver sección 4.8).

Naproxeno no está recomendado en pacientes con un aclaramiento basal de creatinina inferior a 30 ml/min, puesto que se ha observado en ellos una acumulación de metabolitos del naproxeno.

Debido a que el naproxeno y sus metabolitos se excretan en su mayor parte (95%) por la orina, mediante filtración glomerular, se recomienda utilizar naproxeno con gran precaución en pacientes con una función renal significativamente disminuida, aconsejándose en tal caso un control de la creatinina sérica y/o del aclaramiento de la creatinina.

La hemodiálisis no disminuye la concentración de naproxeno en plasma, por su alto grado de unión a proteínas plasmáticas.

En algunos pacientes, especialmente aquellos con un descenso del flujo sanguíneo renal (reducción del volumen extracelular, cirrosis hepática, dieta asódica, insuficiencia cardíaca congestiva y nefropatías preexistentes), deberá evaluarse la función renal antes y durante la terapia con naproxeno. En esta categoría deberían incluirse los pacientes ancianos y aquellos tratados con diuréticos en los que puede presumirse una insuficiencia renal. En tales casos, se recomienda disminuir la dosis diaria de naproxeno para evitar una excesiva acumulación de metabolitos de naproxeno.

Se debe administrar naproxeno con especial precaución en pacientes con insuficiencia renal, especialmente si supone un tratamiento de larga duración. También debe tenerse en cuenta una diuresis suficiente.

En el caso de perfusión renal disminuida, se recomienda monitorizar la función renal antes y durante el tratamiento con naproxeno. Insuficiencia renal grave es una contraindicación, ver sección 4.3 'Contraindicaciones'.

### **Insuficiencia renal vinculada a la reducción en la producción de prostaglandinas**

Como otros AINEs, naproxeno debe utilizarse con precaución en los pacientes con disfunción renal o antecedentes de renopatía, ya que el naproxeno inhibe la síntesis de las prostaglandinas. De igual modo, debe procederse a con cautela en presencia de trastornos causantes de disminución de la volemia y/o del flujo sanguíneo renal en los que las prostaglandinas renales contribuyan al mantenimiento de la perfusión renal.

En tales pacientes, la administración de un AINE puede causar una reducción dosis dependiente en la formación de prostaglandinas y precipitar un fallo renal. Los pacientes con mayor riesgo de padecer esta reacción son aquellos con función renal impedida, hipovolemia, enfermedad cardíaca, disfunción hepática o depleción salina, así como, aquellos que estén tomando diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de angiotensina II, o personas de edad avanzada. Por lo general, el estado basal se restablece tras la retirada de naproxeno. En tales pacientes naproxeno ha de utilizarse con mucha precaución, conviene vigilar la concentración de creatinina sérica y/o el aclaramiento de creatinina y que los pacientes estén adecuadamente hidratados. Debe evaluarse la posibilidad de una reducción de la dosis diaria para evitar que puedan acumularse demasiados metabolitos del naproxeno.

También se requiere precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Se recomienda precaución cuando se administren dosis altas de naproxeno en pacientes de edad avanzada, ya que hay signos de que la cantidad de naproxeno no unido a proteínas plasmáticas aumenta en estos pacientes.

### **Efectos antipiréticos**

Como naproxeno tiene efecto antiinflamatorio, analgésico y antipirético, ciertos síntomas de infección pueden enmascarse.

### **Efectos oculares**

Los estudios realizados no han revelado cambios oftalmológicos atribuibles a la administración de Naproxeno. En casos raros, se han reportado anomalías oculares (ver sección 4.8 ‘Efectos adversos’) en usuarios de AINEs, los cuales incluyen naproxeno, aunque no se ha establecido una relación causal. Los pacientes en los que surjan alteraciones visuales durante el tratamiento con naproxeno deben recibir evaluación oftalmológica.

Si la piel se vuelve sensible o si aparecen ampollas u otros síntomas que puedan indicar pseudoporfiria, se debe discontinuar el tratamiento y monitorizar cuidadosamente al paciente.

Cuando se reemplace de manera parcial o completa un corticoesteroide por naproxeno, se deben mantener las medidas habituales que se tienen en cuenta en la discontinuación de tratamiento con corticoesteroides.

La administración de naproxeno está contraindicada en pacientes menores de 6 años.

### **Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares**

Se debe tener una precaución especial en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINEs. Se ha reportado edema periférico leve en unos pocos pacientes.

No se ha detectado retención de sodio en estudios metabólicos, pero no se puede descartar que, determinados pacientes con función cardíaca (presumiblemente) alterada, puedan presentar un riesgo mayor de mostrar este tipo de efecto secundario.

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) puede asociarse con un moderado aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o ictus). Los datos sugieren que el uso de naproxeno a dosis de 1.000 mg diarios puede asociarse con un menor riesgo que los medicamentos inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa 2 (Coxib) y que otros AINE tradicionales, aunque, no se puede excluir cierto grado de riesgo.

En consecuencia, los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas sólo deberían recibir tratamiento con naproxeno si el médico juzga que la relación beneficio-riesgo para el paciente es favorable. Esta misma valoración debería realizarse antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos (p.e. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Debe evitarse el uso concomitante de naproxeno y otros AINEs, incluyéndose los inhibidores selectivos de la COX-2.

### **Pacientes de edad avanzada**

Los pacientes de edad avanzada experimentan con mayor frecuencia efectos adversos de los AINEs, en particular hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones, que pueden ser mortales. El aclaramiento disminuye con la vejez. Por ello en este grupo de pacientes conviene reducir la dosis hasta el límite inferior del intervalo posológico recomendado (ver sección 4.2).

## **Hemorragias gastrointestinales**

Durante el tratamiento con anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), entre los que se encuentra el naproxeno se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINE, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación (ver sección 4.3), y en los pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor posible. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p.e. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal ( ver sección 4.5).

Se debe advertir a los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, y en especial a los pacientes de edad avanzada, que comuniquen inmediatamente al médico cualquier síntoma abdominal infrecuente (especialmente los de sangrado gastrointestinal) durante el tratamiento y en particular en los estadios iniciales.

Se debe recomendar una precaución especial a aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos y los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico (ver sección 4.5). Asimismo, se debe mantener cierta precaución en la administración concomitante de corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Si se produjera una hemorragia gastrointestinal o una úlcera en pacientes en tratamiento con naproxeno el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

Los AINE deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa, o enfermedad de Crohn pues podrían exacerbar dicha patología (ver sección 4.8).

Se debe tener precaución en pacientes con historial de hipertensión y/o fallo cardíaco, ya que se han notificado retención de líquidos y edema en relación con la terapia con AINEs.

## **Riesgo de reacciones cutáneas graves**

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales o con un desenlace fatal, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrolisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) con una frecuencia muy rara, menor de 1 caso cada 10.000 pacientes, en asociación con la utilización de AINE (ver sección 4.8). Parece que los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento: la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente la administración de naproxeno ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad. Si el paciente ha desarrollado SJS, o síndrome de Lyell o DRESS, el tratamiento con naproxeno no debe reiniciarse y debe ser discontinuado permanentemente.



El uso de naproxeno puede reducir la fertilidad en las mujeres y no se recomienda en aquellas que quieran quedarse embarazadas. En mujeres que tengan dificultades para quedarse embarazadas o que se estén sometiendo a una evaluación de fertilidad se debe considerar la discontinuación del uso de naproxeno.

En casos excepcionales, la varicela puede causar graves complicaciones infecciosas de la piel y los tejidos blandos. Hasta el día de hoy, la contribución de los AINEs en la potenciación de dichas infecciones no se puede descartar. Por tanto, se recomienda evitar el uso de naproxeno en caso de varicela.

Cualquier tratamiento de larga duración para el dolor de cabeza puede empeorar el mismo. Si esto ocurre o se sospecha, se debe consultar a un médico y discontinuar el tratamiento. En pacientes con cefaleas diarias o frecuentes se debe tener en consideración un posible diagnóstico por uso excesivo de medicación.

### **Combinación con otros AINE**

No se recomienda el uso combinado de naproxeno y otros AINEs, debido a los riesgos acumulados de producir graves reacciones adversas asociadas a los AINEs.

Se debe evitar la administración concomitante de naproxeno con otros AINE, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa-2 (Coxib). Las reacciones adversas pueden reducirse si se utiliza la menor dosis eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas (ver sección 4.2).

### **Advertencias sobre excipientes**

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

*Se deben evitar las siguientes combinaciones con naproxeno:*

### Anticoagulantes:

Los AINEs pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico, por lo que se considera arriesgado utilizar AINEs en combinación con anticoagulantes como warfarina o heparina excepto bajo estricto control médico (ver sección 4.4).

### Metotrexato:

Se recomienda precaución cuando metotrexato se administre concomitantemente, por posible aumento de su toxicidad, ya que se ha notificado que naproxeno, entre otros antiinflamatorios no esteroideos, reduce la secreción tubular de metotrexato en un modelo animal.

### Ticlopidina:

Los AINEs no deben utilizarse en combinación con ticlopidina debido a la inhibición adicional de la función de los trombocitos.

### AINEs y aspirina:

*Otros analgésicos incluyendo a los inhibidores selectivos de la COX-2:* evitar el uso concomitante de dos o



más AINES (incluida la aspirina) ya que pueden aumentar el riesgo de efectos adversos (ver sección 4.4).

#### Mifepristona:

Los AINES no se deben utilizar durante los 8-12 días siguientes a la discontinuación de mifepristona, ya que pueden reducir sus efectos.

***Las siguientes combinaciones pueden requerir un ajuste de dosis o monitorización específica del paciente:***

#### Litio:

Naproxeno disminuye el aclaramiento de litio. Esto puede provocar un aumento de hasta el 40% en su concentración en suero. Debido al bajo índice terapéutico del litio, la combinación del mismo con AINES debe evitarse a menos que se pueda implementar monitorización de los niveles de litio en suero y se pueda reducir la dosis.

#### Ciclosporina:

Al igual que con otros AINES, se aconseja precaución en la coadministración con ciclosporina ya que puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad.

#### Probenecid:

Administrado simultáneamente, el probenecid aumenta la concentración plasmática de naproxeno y prolonga considerablemente su semivida plasmática.

#### Diuréticos y otros antihipertensivos:

Se aconseja precaución cuando se coadministre naproxeno con diuréticos, ya que puede darse un descenso del efecto diurético. Se ha notificado que algunos medicamentos de esta clase pueden inhibir el efecto natriurético de la furosemida. Los diuréticos pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad con AINES.

Naproxeno y otros antiinflamatorios no esteroideos puede reducir el efecto antihipertensivo de los antihipertensivos.

#### Inhibidores de la ECA, betabloqueantes y antagonistas de la angiotensina II:

El naproxeno puede disminuir el efecto antihipertensor de los beta-bloqueantes, de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA).

El uso concomitante de AINES con IECAs o ARA-II puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal, especialmente en pacientes con función renal menor preexistente (ver sección 4.4).

#### Tacrolimus:

Existe un posible riesgo de nefrotoxicidad cuando los AINES se administran con tacrolimus.

#### Clopidogrel:

Estudios experimentales han encontrado que clopidogrel aumenta las pérdidas por sangrado gastrointestinal inducidas por naproxeno. Esto es probable que ocurra con todos los AINES.

#### Corticoesteroides:

Como con todos los AINES, los corticoides pueden aumentar el riesgo de úlcera o sangrado

gastrointestinal, por lo que se debe tener precaución en la coadministración.

#### Agentes antiplaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los agentes antiplaquetarios pueden aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal cuando se combinan con AINEs (ver sección 4.4).

#### Hidantoínas, sulfonamidas o sulfonilureas:

Naproxeno se une mayoritariamente a la albúmina sérica, por ello, el naproxeno tiene un potencial para interactuar con otros fármacos que se unan a la albúmina, tales como los anticoagulantes cumarínicos, las sulfonilureas, las hidantoínas, otros AINEs y la aspirina. Se vigilará a los pacientes tratados simultáneamente con naproxeno y una hidantoína, una sulfonamida o una sulfonilurea, por si fuera necesario ajustar la dosis. No se han observado interacciones entre naproxeno y anticoagulantes o sulfonilureas en estudios clínicos, pero aun así se recomienda precaución al haberse detectado interacción con otros agentes no esteroideos de la misma clase.

Se recomienda suspender temporalmente el tratamiento con naproxeno durante las 48 horas previas a la realización de pruebas de la función suprarrenal, ya que puede interferir en algunas pruebas de detección de esteroides 17-cetógenos creando artefactos. De igual manera, naproxeno puede interferir en algunas pruebas de detección en orina del ácido 5-hidroxiindolacético (5-AHIA).

#### Esteroides

Si se reduce o retira la administración de esteroides durante el tratamiento con naproxeno, la disminución de la dosis de esteroides debe ser lenta y los pacientes han de ser vigilados estrechamente para detectar cualquier indicio de efectos secundarios, incluida una insuficiencia renal o una exacerbación de los síntomas de artritis.

#### Antibióticos de quinolonas:

Datos animales indican que los AINEs pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociadas con los antibióticos de quinolonas. Los pacientes tomando quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.

#### Glucósidos cardíacos:

Los AINEs pueden exacerbar el fallo cardíaco, reducir el índice de filtración glomerular y aumentar los niveles de glucósidos cardíacos en plasma cuando se administran conjuntamente.

#### Zidovudina e ibuprofeno:

Existe un mayor riesgo de toxicidad hematológica cuando los AINEs se administran con zidovudina. Hay evidencia de hemartrosis y hematoma en VIH (+) hemofílicos recibiendo tratamiento concurrente con zidovudina e ibuprofeno.

#### Ácido acetilsalicílico

Los datos clínicos farmacodinámicos sugieren que el uso concomitante de naproxeno durante más de un día consecutivo, puede inhibir el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico a bajas dosis y esta inhibición puede persistir durante varios días después de finalizar el tratamiento con naproxeno. La relevancia clínica de esta interacción es desconocida.

Naproxeno disminuye la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de hemorragia. Se debe tener en cuenta este efecto, cuando se determine el tiempo de hemorragia

***La significancia clínica de las siguientes combinaciones con naproxeno aún no ha sido establecida:***

La administración concomitante de antiácidos, colestiramina o alimentos puede retrasar la absorción de naproxeno pero no afecta su alcance. La ingestión concomitante de alimentos puede retardar la absorción de naproxeno pero no afecta al grado de absorción.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

##### 1) Primer y segundo trimestre de la gestación

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente la gestación y/o el desarrollo del embrión/feto. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó desde menos del 1% hasta aproximadamente el 1,5%. Parece que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de <x> puede causar oligohidramnios como consecuencia de la disfunción renal del feto. Esto puede ocurrir poco después de iniciar el tratamiento y suele ser reversible al suspenderlo. Además, se han notificado casos de constricción del conducto arterioso tras el tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales se resolvieron tras la interrupción del tratamiento. Por lo tanto, durante el primer y segundo trimestre de la gestación, naproxeno no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza naproxeno una mujer que intenta quedarse embarazada, o durante el primer y segundo trimestre de la gestación, la dosis y la duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible. Tras la exposición al naproxeno durante varios días a partir de la semana 20 de gestación, debe considerarse la posibilidad de realizar un seguimiento prenatal para detectar oligohidramnios y constricción del conducto arterioso. El naproxeno debe suspenderse si se detecta oligohidramnios o constricción del conducto arterioso.

##### 2) Tercer trimestre de la gestación

Durante el tercer trimestre de la gestación, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandina pueden exponer al feto a:

- Toxicidad cardio-pulmonar (constricción prematura/ cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar).
- Disfunción renal (ver arriba).

Al final del embarazo, para la madre y el recién nacido:

- Posible prolongación del tiempo de hemorragia, debido a un efecto de tipo antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas.
- Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto.

Consecuentemente, naproxeno está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver secciones 4.3 y 5.3).

## Lactancia

Se ha detectado naproxeno en la leche de las madres lactantes. Se debe evitar su uso en madres lactantes, en una concentración de aproximadamente el 1% de la plasmática. Considerando los posibles efectos secundarios de los inhibidores de las prostaglandinas en los recién nacidos, no se recomienda su administración a madres lactantes.

## Fertilidad

Hay indicadores de que los productos que inhiben la COX/síntesis de prostaglandinas reducen la fertilidad en mujeres al tener efecto sobre la ovulación, por lo que no se recomienda en mujeres que están intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que están siendo sometidas a una investigación de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento. Este efecto es reversible al discontinuarse el tratamiento.

## **Parto**

No se recomienda el uso de naproxeno en el parto, ya que por su efecto inhibitorio de la síntesis de las prostaglandinas puede afectar negativamente a la circulación fetal e inhibir las contracciones uterinas, aumentando así el riesgo de hemorragia uterina.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Naproxeno puede causar mareo, vértigo, insomnio, somnolencia o depresión durante el tratamiento con este medicamento. En ciertos casos, esto puede tener consecuencias en la habilidad para conducir o manejar maquinaria peligrosa.

Debe utilizarse con precaución en pacientes cuya actividad requiera atención y que hayan observado vértigo o alteraciones visuales durante el tratamiento con este fármaco.

### **4.8. Reacciones adversas**

Durante el tratamiento con naproxeno, las siguientes reacciones adversas, que no llevaron a la discontinuación del tratamiento en todos los casos, fueron observadas en diferentes grados y frecuencias.

Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1.000$ )

Muy raras ( $< 1/10.000$ )

No conocida (la frecuencia no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia					
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Equimosis, reducción en la capacidad de agregación plaquetaria, prolongación		Reducción del nivel de hemoglobina y/o hematocrito.	Agranulocitosis, anemia aplásica, eosinofilia, anemia	

		del tiempo de sangrado.			hemolítica, leucopenia, trombocitopenia.	
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>					Reacción anafiláctica.	Reacción alérgica.
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				Disminución del apetito.	Hipertasemia.	
<b>Trastornos psiquiátricos</b>				Nerviosismo, euforia, pesadillas, disminución en la capacidad de concentración, disfunción cognitiva, alucinaciones.	Depresión, alteraciones del sueño, insomnio.	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				Meningitis aséptica, edema angioneurótico.	Mareo, somnolencia, cefalea, sensación de mareo, neuritis óptica retrobulbar, convulsiones, disfunción cognoscitiva, dificultades para la concentración.	
<b>Trastornos oculares</b>			Visión borrosa.	Neuritis óptica retrobulbar.	Trastornos de la visión, opacidad corneal, papilitis, edema de la papila.	
<b>Trastornos del</b>					Hipoacu	

<b>oído y del laberinto</b>					sia, alteraciones de la audición, tinnitus, vértigo.	
<b>Trastornos cardíacos</b>				Presión arterial elevada, fallo cardíaco.	Palpitaciones, se ha notificado insuficiencia cardíaca en asociación con el tratamiento con AINEs, insuficiencia cardíaca congestiva.	
<b>Trastornos vasculares*</b>					Se ha notificado edema e hipertensión arterial en asociación con el tratamiento con AINEs, vasculitis.	
<b>Infecciones e infestaciones</b>					Meningitis aséptica.	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>					Asma, neumonitis eosinofílica, disnea, edema pulmonar.	

<b>Trastornos gastrointestinales</b>					Inflamación, sangrado, úlceras pépticas, perforación, obstrucción, esofagitis, gastritis, pancreatitis, estomatitis, exacerbación de la colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, acidez estomacal, dispepsia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarreas, flatulencia, estreñimiento, hematemesis, melena	
<b>Trastornos hepatobiliares</b>				Aumento de las transaminasas o fosfatasas alcalinas, aumento del nivel de bilirrubina, lesión hepática	Hepatitis (algunos casos de hepatitis han sido mortales), ictericia.	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**</b>				Reacciones similares a la porfiria cutánea tarda y a la	Equimosis, prurito, púrpura, erupción	



				epidermólisis bullosa.	es cutáneas , sudoraci ón, alopecia , necrólisi s epidérm ica, eritema multifor me, reaccion es ampollo sas, incluyen do síndrom e de Stevens- Johnson , reacción medica mentosa con eosinofil ia y síntoma s sistémic os (DRESS ) y necrolisi s epidérm ica tóxica, eritema nudoso, erupción fija medica mentosa , liquen plano, reacción pustulos a, lupus eritemat oso sistémic	
--	--	--	--	---------------------------	---	--

					o, urticaria, reacciones de fotosensibilidad incluyen do casos raros en que la piel toma un aspecto de porfiria cutánea tarda (pseudo porfiria) o de epidermólisis vesicular y edema angioneurótico.	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>					Mialgia, astenia muscular.	LSE (lupus sistémico eritematoso).
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				Polaquiuria, proteinuria, nefritis glomerular, necrosis papilar renal, aumento de la creatinina sérica, hiperpotasemia.	Hematuria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, renopatía, insuficiencia renal, necrosis papilar renal.	
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>					Infertilidad femenina.	
<b>Trastornos generales y alteraciones en</b>			Transpiración.	Fatiga, reducción de la temperatura.	Edema, sed, pirexia	Malasia.

<b>el lugar de administración</b>					(escalofríos y fiebre), malestar general.	
<b>Exploraciones complementarias</b>					Valores anómalos de pruebas funcionales hepáticas, creatinina sérica elevada.	

\*Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINEs (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) puede asociarse con un moderado aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o ictus). Aunque los datos sugieren que el uso de naproxeno (1000 mg/día) puede asociarse con un riesgo menor, el riesgo no se puede excluir.

\*\*Si se produce fragilidad cutánea, formación de vesículas u otros síntomas indicativos de pseudoporfiria, debe suspenderse el tratamiento y vigilar al paciente.

Se han notificado formación de edema, hipertensión y fallo cardíaco en asociación del tratamiento con un AINE.

La información de los estudios clínicos así como de los datos epidemiológicos sugiere que uso de naproxeno, especialmente a altas dosis y en tratamientos de larga duración, puede asociarse con un riesgo ligeramente mayor de trombosis en las arterias (por ejemplo infarto de miocardio o derrame cerebral).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

#### **4.9. Sobredosis**

##### Síntomas y signos

La sintomatología por sobredosis de naproxeno incluye: náuseas, vómitos, dolor en la región gástrica, molestias abdominales, somnolencia, mareo, desorientación, diarrea, sangrado gástrico, convulsiones (raramente), cambios transitorios en la función hepática, hipotrombinemia, fallo renal, apnea y acidosis metabólica. Algunos pacientes han experimentado convulsiones, pero se desconoce la relación que ello pueda tener con el medicamento.

Pueden producirse hemorragias gastrointestinales. Puede darse hipertensión, insuficiencia renal aguda, depresión respiratoria y coma después de la ingestión de AINE, pero es raro.

Se han notificado reacciones anafilácticas con la ingestión terapéutica de los AINEs, y puede ocurrir tras una sobredosis.

### Tratamiento

Se deba tratar la sintomatología de los pacientes y establecer medidas de soporte tras la sobredosis con AINEs. No hay antídotos específicos. En un primer lugar el tratamiento consiste en la prevención de la absorción a través de lavado gástrico, y después en beber agua y bebidas de fruta con carbón activo (adsorbente) y sulfato de sodio (laxante). En grandes cantidades se recomienda un lavado gástrico, dejando atrás el carbón activo y sulfato de sodio.

La base ácida debe ser cuidadosamente monitorizada en relación con la posible ocurrencia de acidosis metabólica grave.

Más allá, el tratamiento es de soporte y sintomático. La hemodiálisis no reduce la concentración plasmática de naproxeno, debido a la alta unión a proteínas.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos derivados del ácido propiónico. Código ATC: M01AE02.

#### Mecanismo de acción

Naproxeno es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), de acción analgésica, antiinflamatoria y antipirética, como se ha demostrado en los ensayos de clasificación en animales. El naproxeno es un derivado del ácido propiónico relacionado químicamente con el grupo de los ácidos arilacéticos. El nombre químico del naproxeno es el ácido (+)-6-metoxi-alfa-metil-2-naftalenacético. Es una sustancia cristalina, inodora, de color blanco o blanquecino, liposoluble, prácticamente insoluble en agua a pH bajo y fácilmente soluble en agua a pH alto.

Se ha comprobado su efecto antiinflamatorio incluso en animales suprarrenalectomizados, lo cual indica que su acción no está mediada a través del eje hipofisario-suprarrenal.

Al igual que otros agentes antiinflamatorios no esteroideos, naproxeno inhibe la prostaglandina sintetasa si bien el mecanismo exacto de la acción antiinflamatoria se desconoce para este tipo de productos.

### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

#### Absorción

La absorción del tracto gastrointestinal tras la administración oral es prácticamente completa, alcanzándose niveles plasmáticos máximos al cabo de 2 a 4 horas. La ingestión concomitante de alimentos puede retardar la absorción de naproxeno, pero no afecta al grado de absorción.

#### Distribución

Naproxeno tiene un volumen de distribución de 0,16 l/kg y a niveles terapéuticos, la unión de naproxeno a proteínas plasmáticas es mayor del 99%. En dosis superiores a 500 mg/día, pierde la proporcionalidad

como consecuencia de un aumento del aclaramiento causado por la saturación de la unión proteica a dosis altas. Sin embargo la concentración de naproxeno no ligado sigue aumentando proporcionalmente a la dosis.

El estado de equilibrio se alcanza tras 3-4 días.

Naproxeno penetra en el líquido sinovial, atraviesa la placenta y es detectable en la leche de las madres lactantes en una concentración aproximadamente el 1% de la plasmática

#### Metabolismo o Biotransformación

Naproxeno se metaboliza ampliamente en el hígado a 6-O-desmetil-naproxeno.

#### Eliminación

Con el aumento de la dosis la eliminación por vía urinaria es más rápida de lo esperado en base a procesos lineales. Aproximadamente un 95% de la dosis de naproxeno se excreta en la orina principalmente como naproxeno (< 1%), 6-O-demetilnaproxeno (< 1%) o sus conjugados (66-92%). La velocidad de excreción de los metabolitos y conjugados coincide casi por completo con la velocidad de desaparición del fármaco del plasma. Con las heces se excreta tan sólo un 3 % o menos.

El aclaramiento del naproxeno es de aproximadamente 0,13 ml/min/kg. Su semivida de eliminación, de unas 14 horas, es independiente de la forma química o de la formulación.

#### Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

##### **Farmacocinética en situaciones especiales**

##### *Insuficiencia renal*

Dado que tanto el naproxeno como sus metabolitos se eliminan por vía renal en su mayor parte, se puede producir acumulación en caso de insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia renal grave está disminuida la eliminación del naproxeno. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <10 ml/min) hay un mayor aclaramiento de naproxeno del estimado solamente a partir del grado de disfunción renal.

##### *Niños*

El perfil farmacocinético del naproxeno en los niños de 5-16 años de edad es similar al registrado en los adultos, aun cuando el aclaramiento suele ser mayor en aquéllos. En niños de edad inferior a 5 años no se han efectuado ensayos sobre la farmacocinética del naproxeno.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos preclínicos obtenidos según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico, no muestran riesgos especiales para los seres humanos

En animales, la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas ha mostrado un aumento de la pérdida pre y pos-implantación y la letalidad embrio-fetal. Además, el aumento de la incidencia de malformaciones diversas, incluidas las cardiovasculares, han sido reportados en animales que recibieron un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el período de organogénesis.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Lactosa monohidrato  
Almidón de maíz  
Carboximetilalmidón sódico (de patata)  
Povidona (E1201)  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Estearato de magnesio (E470b)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

4 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Naproxeno Aurovitas se encuentra disponible en blíster claro de PVC/PE/PVdC – aluminio, conteniendo 40 comprimidos.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Aurovitas Spain, S.A.U.  
Avda. de Burgos, 16-D  
28036 Madrid  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

85.570

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Noviembre 2020

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Junio 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)