

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Naproxeno Aurobindo 500 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Naproxeno Aurobindo 500 mg:

Cada comprimido contiene 500 mg de naproxeno.

Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido de Naproxeno Aurobindo 500 mg contiene 121,66 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Naproxeno Aurobindo 500 mg:

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

**Adultos:**

Tratamiento sintomático de la artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante, episodios agudos de gota, alteraciones musculoesqueléticas y dismenorrea.

**Niños:**

Artritis reumatoide juvenil.

#### 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:

**En artritis reumatoide, artrosis y espondilitis anquilosante:** se recomienda una dosis de 500 mg a 1.000 mg tomada dos veces al día, en intervalos de 12 horas, o alternativamente, como una única dosis diaria.

En los siguientes casos se recomienda una dosis de carga de 750 mg o 1.000 mg al día para la fase aguda:

- a. En pacientes que presenten dolor severo nocturno o rigidez matinal.

- b. En pacientes que cambien de una dosis alta de otro compuesto antirreumatoide a naproxeno.
- c. En artrosis donde el dolor sea el síntoma predominante.

**En episodios agudos de gota:** se recomienda una dosis inicial de 750 mg, seguida de 500 mg 8 horas después y luego, de 250 mg a intervalos de 8 horas hasta que el ataque haya remitido.

**En alteraciones musculoesqueléticas agudas y dismenorrea:** se recomienda una dosis inicial de 500 mg, seguida de 250 mg cada 6 a 8 horas como sea necesario, con una dosis máxima diaria de 1.250 mg tras el primer día.

#### Poblaciones especiales:

##### *Pacientes de edad avanzada*

Los estudios indican que aunque la concentración plasmática total de naproxeno no varía, la fracción sin unión a proteínas plasmáticas aumenta en la población de edad avanzada. La implicación de esto para la dosis de naproxeno se desconoce. Como con otros medicamentos utilizados en esta población, es prudente utilizar la menor dosis efectiva y el tratamiento más breve posible dado que las personas de edad avanzada son más propensas a los efectos adversos. El paciente debe ser monitorizado regularmente en cuanto al sangrado gastrointestinal durante la terapia con AINEs.

Sobre el efecto de eliminación reducida en estos pacientes, ver sección 4.4.

##### *Población pediátrica (mayores de 5 años, por encima de 25 kg de peso)*

*En artritis reumatoide juvenil:* 10 mg/kg/día tomados en dos dosis en intervalos de 12 horas.

Naproxeno no está recomendado para su uso en cualquier otra indicación en niños y adolescentes menores de 16 años.

##### *Pacientes con insuficiencia renal/ hepática*

En pacientes con insuficiencia hepática o renal debe considerarse una dosis más baja.

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).

El tratamiento debe revisarse a intervalos regulares y se debe discontinuar si no se observan beneficios o si se da intolerancia al mismo.

#### Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral.

Tomar el medicamento durante o después de las comidas.

#### **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 (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
- Insuficiencia cardiaca grave
- Insuficiencia hepática grave.

Naproxeno está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6).

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

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 o hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico.

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

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

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

Naproxeno reduce la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado.

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).

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 (anafilactoides)***

Pueden darse reacciones de hipersensibilidad en pacientes sensibles.

Pueden ocurrir reacciones anafilácticas (anafilactoides) en pacientes con o sin historial de hipersensibilidad

o en pacientes que no han sido expuestos al ácido acetil salicílico, 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 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.

### **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.

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**

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, enfermedad cardíaca, disfunción hepática, aquellos que estén tomando diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de angiotensina II, o personas de edad avanzada. La función renal debe ser monitorizada en estos pacientes (ver también sección 4.3).

### ***Uso en pacientes con insuficiencia hepática***

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. Naproxeno no es seguro en pacientes con cirrosis debido al aumento de los riesgos de hemorragia gastrointestinal y disfunción renal.

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

### ***Efectos oculares***

En casos raros, se han reportado anomalías oculares como papilitis, neuritis retrobulbar y edema de la papila (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 5 años y con un peso inferior a los 25 kg.

### **Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares**

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

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 cardiaca 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).

Se debe tener una precaución especial en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardiaca, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE.

### **Combinación con otros AINE**

Debe evitarse el uso concomitante de naproxeno y otros AINEs, incluyéndose los inhibidores selectivos de la COX-2, debido a los riesgos acumulados de producir graves reacciones adversas asociadas a los AINEs.

### **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 (ver sección 4.2).

### **Hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones**

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 ancianos. 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 ancianos, 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).

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).

### **Riesgo de reacciones cutáneas graves**

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrosis epidérmica tóxica 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.

### **Precauciones relacionadas con el embarazo**

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.

### **Naproxeno Aurobindo 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.

### **Naproxeno Aurobindo contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) 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, 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 y antagonistas de la angiotensina II:

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). Esto puede resultar en insuficiencia renal aguda, que generalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en personas de edad avanzada. Los pacientes deben hidratarse adecuadamente y se debe considerar la monitorización de la función renal después del inicio de la terapia concomitante y periódicamente.

#### 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).

#### 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.

### ***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.

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

### Embarazo

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. 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.

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

- Toxicidad cardio-pulmonar (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar).
- Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidroamniosis.

Al final del embarazo, para la madre y el neonato:

- 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.

### Lactancia

Se ha detectado naproxeno en la leche de las 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. Se debe evitar su uso en 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. Este efecto es reversible al discontinuarse el tratamiento.

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

Naproxeno puede causar somnolencia, mareo, vértigo, insomnio, fatiga, trastornos visuales o depresión . En ciertos casos, esto puede tener consecuencias en la habilidad para conducir o manejar maquinaria peligrosa.

### 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Las reacciones más graves que pueden producirse son sangrado gastrointestinal, en algunos casos mortal, especialmente en personas de edad avanzada (ver sección 4.4), inflamación, úlceras pépticas, perforación y obstrucción del tracto gastrointestinal superior o inferior, melena, hematemesis, estomatitis, exacerbación de la colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4), esofagitis, gastritis y pancreatitis.

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  $< 1/1000$ )

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 del tiempo de sangrado. |                | Reducción del nivel de hemoglobina y/o hematocrito, anemia aplásica o hemolítica, trombocitopenia , agranulocitosis, eosinofilia, leucopenia. |          |                    |
| Trastornos del sistema inmunológico             |               |  |                | Reacción anafiláctica.  |          | Reacción alérgica. |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición    |               |  |                | Disminución del apetito.  |          |                    |
| Trastornos psiquiátricos                        |               |  |                | Insomnio, nerviosismo, euforia,   |          |                    |

|  |  |  |   |   |  |   |
|--|--|--|---|---|--|---|
|  |  |  |   | pesadillas, disminución en la capacidad de concentración, disfunción cognitiva, depresión leve, alucinaciones, confusión.                                     |  |   |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                     |  | Cefalea, mareo, somnolencia, mareo.  |   | Meningitis aséptica, edema angioneurótico, convulsiones.  |  |   |
| <b>Trastornos oculares</b>                                 |  | Alteraciones visuales  | Visión borrosa.   | Opacificación córnea, papilitis, neuritis óptica retrobulbar, papiloedema.  |  |   |
| <b>Trastornos del oído y del laberinto</b>                 |  | Pitidos en los oídos.  | Vértigo, alteraciones en la audición.   |   |  |   |
| <b>Trastornos cardíacos</b>                                |  |  | Palpitaciones.  | Presión arterial elevada, fallo cardíaco.   |  |   |
| <b>Trastornos vasculares</b>                               |  |  |   | Vasculitis.   |  |   |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b> |  | Disnea.  |   | Edema pulmonar, neumonía eosinofílica, asma.  |  |   |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                       |  | Ardor, náuseas, sentimiento de molestia en el área epigástrica o el abdomen, estreñimiento, flatulencia. | Vómitos, sangrado en el tracto gastrointestinal, úlcera péptica, estomatitis (raramente ulcerosa), sed, dispepsia, diarrea, melena. | Perforación del tracto gastrointestinal, úlceras no pépticas, colitis, esofagitis, hematemesis, pancreatitis, sensación de boca seca, irritación de garganta. |  | Gastritis, obstrucción, exacerbación de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. |
| <b>Trastornos hepatobiliares</b>                           |  |  | Pruebas de función hepática alteradas   | Aumento de las transaminasas o fosfatasa alcalinas, aumento del nivel de bilirrubina, ictericia, hepatitis, incluyendo unos pocos casos mortales.             |  |   |

|   |  |                            |                |  |  |   |
|---|--|----------------------------|----------------|--|--|---|
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>          |  | Erupción cutánea, prurito. | Púrpura.       | Alopecia, urticaria, eritema multiforme, ligeras reacciones de hipersensibilidad, incluyéndose porfiria cutánea tarda, reacciones similares a la porfiria cutánea tarda y a la epidermolísis bullosa, necrólisis epidérmica, eritema nodoso, liquen plano, reacciones pustulares, ‘erupción fija por medicamentos’, síndrome de Stevens-Johnson. |  |   |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b> |  |                            |                | Debilidad muscular.  |  | Mialgia, LSE (lupus sistémico eritomatoso). |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                         |  |                            |                | Polaquiuria, proteinuria, nefritis glomerular, nefritis intersticial, necrosis papilar renal, síndrome nefrótico, insuficiencia renal, hematuria, aumento de la creatinina sérica, hiperpotasemia.   |  |   |
| <b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>        |  |                            |                |  |  | Infertilidad femenina.                      |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en</b>                 |  | Edema periférico.          | Transpiración. | Fatiga, reducción de la temperatura,   |  | Malasia.                                    |

|                                   |  |  |  |          |  |  |
|-----------------------------------|--|--|--|----------|--|--|
| <b>el lugar de administración</b> |  |  |  | pirexia. |  |  |
|-----------------------------------|--|--|--|----------|--|--|

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

La sintomatología por sobredosis de naproxeno incluye: letargo, mareo, somnolencia, dolor de cabeza, dolor en la región gástrica, molestias abdominales, sangrado gástrico, raramente diarrea, acidez, indigestión, náuseas, vómitos, trastornos pasajeros de la función hepática, daño hepático, hipoprotrombinemia, desorientación, excitación, tinnitus, desmayo, convulsiones (raramente), fallo renal agudo, apnea y acidosis metabólica.

Pueden producirse hipertensión, depresión respiratoria y coma después de la ingestión de AINE, pero es raro.

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

Algunos pacientes han experimentado convulsiones, pero se desconoce su relación con el naproxeno. Se desconoce la dosis del medicamento potencialmente mortal.

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

#### **Tratamiento**

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.

Se debe garantizar una buena producción de orina.

La función renal y hepática debe ser monitorizada de cerca.

Los pacientes deben ser observados durante al menos cuatro horas después de la ingestión de cantidades potencialmente tóxicas.

Las convulsiones frecuentes o prolongadas deben ser tratadas con diazepam intravenoso.

Otras medidas pueden ser indicadas según la condición clínica del paciente.

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. Sin embargo, la hemodiálisis aún puede ser apropiada en un paciente con insuficiencia renal que haya tomado naproxeno.

## **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. 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 y se produce rápidamente. Tras su administración oral, se alcanzan niveles plasmáticos máximos al cabo de 2 a 4 horas, dependiendo de la ingestión concomitante de alimentos. El naproxeno está presente en la sangre principalmente como fármaco inalterado, ampliamente unido a las proteínas plasmáticas. El estado de equilibrio se alcanza tras 3 días desde el inicio de la terapia en un régimen de dosis de dos veces al día.

#### Distribución

La unión de naproxeno a proteínas plasmáticas es mayor del 99%.

La enfermedad hepática alcohólica crónica reduce la concentración plasmática total de naproxeno, pero la concentración de naproxeno no unido aumenta. En las personas de edad avanzada, la concentración plasmática de naproxeno no unido aumenta, aunque la concentración plasmática total no cambia.

## Metabolismo o Biotransformación

El 30% de naproxeno se convierte en 6-O-desmetil-naproxeno en el hígado.

## 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 vía filtración glomerular, principalmente como naproxeno, 6-O-demetilnaproxeno o sus conjugados.

## **Farmacocinética en situaciones especiales**

### *Insuficiencia renal*

Dado que tanto el naproxeno como sus metabolitos y conjugados se eliminan por vía renal en su mayor parte, puede producirse acumulación en caso de insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia renal grave la eliminación del naproxeno está disminuida. No se recomienda el uso de medicamentos que contengan naproxeno en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

### *Población pediátrica*

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 aquellos. En niños de edad inferior a 5 años no se han efectuado ensayos sobre la farmacocinética del naproxeno.

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

### *Carcinogenicidad*

Naproxeno se administró con alimento a ratas *Sprague Dawley* durante 24 meses, a dosis de 8, 16 y 24 mg/kg/día. No resultó carcinogénico en ratas.

### *Mutagenicidad*

No se estableció mutagenicidad en *Salmonella typhimurium* (5 líneas celulares), *Sachharomyces cerevisiae* (1 línea celular), y ensayos en linfoma de ratón.

### *Teratogenicidad*

Naproxeno no resultó teratogénico cuando se administró oralmente a dosis de 20 mg/kg/día durante la organogénesis en ratas y conejos.

### *Reproducción perinatal/postnatal*

La administración oral de naproxeno a ratas encinta a dosis de 2, 10 y 20 mg/kg/día durante el tercer trimestre del embarazo resultó en una complicación del trabajo. Estos son los efectos conocidos de esta clase de compuestos y fueron demostrados en ratas encinta con aspirina e indometacina.

## **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 Aurobindo se encuentra disponible en blíster claros de PVC/PE/PVdC – aluminio, y en frascos de polietileno de alta densidad (PEAD) blancos opacos, cerrados con un ribete blanco opaco de polipropileno con taco sellado por inducción.

### Tamaños de envase:

Blíster: 7, 10, 12, 15, 16, 20, 24, 25, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 250 y 500 comprimidos.

### Frascos:

*Naproxeno Aurobindo 500 mg:* 30, 100 y 500 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

## **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**

Laboratorios Aurobindo, S.L.U.  
c/ Hermosilla 11, 4º A  
28001, Madrid  
Teléfono: 91-661.16.53  
Fax: 91-661.91.76

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

Naproxeno Aurobindo 500 mg comprimidos EFG: 80.806

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

Octubre 2017



## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2021