



Flanax[®]

Bayer S.A.

Comprimido revestido

naproxeno sódico 275 mg e 550 mg

RESTRICTED



FLANAX®
naproxeno sódico

APRESENTAÇÕES

Flanax® 275 mg: Comprimidos revestidos contendo 275 mg de naproxeno sódico. Embalagens com 10 e 20 comprimidos revestidos.

Flanax® 550 mg: Comprimidos revestidos contendo 550 mg de naproxeno sódico. Embalagens com 10 e 15 comprimidos revestidos e em blisters com 2 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de Flanax® 275 mg contém:

naproxeno sódico..... 275 mg (equivalente a 250 mg de naproxeno).

Excipientes: celulose microcristalina, povidona, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, azul de indigotina 132 laca de alumínio, talco e água purificada.

Cada comprimido revestido de Flanax® 550 mg contém:

naproxeno sódico..... 550 mg (equivalente a 500 mg de naproxeno).

Excipientes: celulose microcristalina, povidona, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, azul de indigotina 132 laca de alumínio, talco e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1 INDICAÇÕES

Flanax® é indicado para:

- alívio de estados dolorosos agudos nos quais exista um componente inflamatório, como por exemplo, dor de garganta;
- uso analgésico e antipirético em adultos, como por exemplo, para dor de dente, dor abdominal e pélvica, cefaleia, sintomas de gripe e resfriado;
- condições periarticulares e músculo-esqueléticas, como por exemplo, torcicolo, bursite, tendinite, lombalgia, artralgia, dor nas pernas, cotovelo de tenista, dor reumática;
- condições pós-traumáticas: entorses, distensões, contusões, lesões leves decorrentes de prática esportiva.

2 RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia analgésica do naproxeno/naproxeno sódico foi avaliada através do uso de modelos clínicos bem estabelecidos para indicações como dor dentária pós-cirúrgica, dor de garganta, cefaleia, dores musculares e dor de artrite.

1.509 participantes provenientes de 15 estudos foram incluídos numa revisão sistemática sobre a eficácia do naproxeno no tratamento de várias condições dolorosas incluindo dor pós-operatória. Onze estudos avaliaram o naproxeno sódico e 4 estudos avaliaram o naproxeno. Em nove estudos (784 participantes) usando 500/550 mg de naproxeno ou naproxeno sódico, o número-necessário-para-tratar-para-beneficiar (NNT) para pelo menos 50% do alívio da dor no período de quatro a seis horas foi 2,7 (95% CI 2,3 a 3,2). O tempo médio para usar a medicação de resgate foi 8,9 horas para o naproxeno 500/550 mg e 2,0 horas para o placebo. O uso de medicação de resgate foi significativamente menos comum com o naproxeno quando comparado com o placebo. Os eventos adversos associados foram, de maneira geral, de gravidade leve a moderada e raramente foi necessária a retirada. Doses equivalentes a 500mg e 400mg de naproxeno administradas por via oral forneceram uma analgesia efetiva para adultos com dor aguda pós-operatória moderada a grave. Aproximadamente metade dos participantes tratados com estas doses experimentou melhora clínica nos níveis de alívio da dor, comparados com 15% do grupo placebo, e metade precisou de medicação adicional dentro de nove horas, comparado com duas horas com o placebo. Os eventos adversos associados não diferiram do placebo. *DERRY, C. et al. Single dose oral naproxen and naproxen sodium for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. Jan 21;(1):CD004234, 2009.*

Uma meta-análise dos estudos clínicos de naproxeno sódico 220mg ou 440mg comparado com placebo foi realizada em modelo de dor dentária. A estimativa de eficácia foi baseada no NNR (necessidade de

RESTRICTED



medicação de resgate) e comparada com o escore de 50% alívio máximo da dor total (50% TOTPAR). A necessidade de medicação de resgate e 50% TOTPAR mostraram estimativas comparáveis de eficácia do naproxeno sódico (220 e 440mg) em relação ao placebo em dor dentária com 8 e 12 horas após o recebimento da dose. Esta meta-análise demonstrou que, em dor dentária, acima do período de 12 horas, o NNR foi mais elevado nos pacientes tratados com dose única de naproxeno sódico 440 ou 220mg quando comparado com o placebo.

Li-Wan-Po A et al. No need for rescue medication (NNR) as an easily interpretable efficacy outcome measure in analgesic trials: validation in an individual-patient meta-analysis of dental pain placebo-controlled trials of naproxen. J Clin Pharm Ther. Feb;38(1):36-40, 2013. Erratum in: J Clin Pharm Ther. 2013 Aug;38(4):339.

A eficácia clínica do naproxeno sódico no tratamento da osteoartrite do joelho foi avaliada em dois estudos idênticos, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, multidoses, controlados por placebo e por ativo, desenho-paralelo, por 7 dias. Ambos os regimes posológicos do naproxeno sódico foram mais eficazes no alívio da dor em comparação ao placebo. O naproxeno sódico foi mais eficaz que o ibuprofeno em relação à dor noturna. A eficácia foi combinada com boa segurança e tolerabilidade.

SCHIFF, M., MINIC, M. Comparison of the analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium and Ibuprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee. J Rheumatol. Jul;31(7):1373-1383, 2004.

465 pacientes provenientes de dois estudos idênticos, randomizados, duplo-cegos, multidoses que compararam doses de venda livre do naproxeno sódico, acetaminofeno e placebo foram avaliados a fim de determinar a eficácia e segurança na osteoartrite do joelho por sete dias. Os pacientes foram designados randomicamente para um dos seguintes grupos: a) naproxeno sódico 220 mg três vezes ao dia com uma dose diária máxima total (TDD) = 660 mg (pacientes com 65 ou mais tomaram a dose de 220 mg duas vezes ao dia com TDD máximo = 440 mg); b) acetaminofeno TDD = 4000 mg; c) Placebo. Os parâmetros da doença e as variáveis de eficácia em ambos os estudos foram idênticos e diretamente comparáveis. Em cada um dos dois estudos, ambos os investigadores e participantes fizeram avaliações a partir da dor na linha de base e na visita de seguimento. Na análise de eficácia dos 452 pacientes, o naproxeno sódico (n=158) versus placebo (n=149) forneceu melhora significativamente maior a partir da linha de base na dor após repouso (manhã) ($P<.01$) bem como na dor em repouso ($P<.05$), na movimentação passiva ($P<.05$), no carregamento de peso ($P<.01$), dor diurna e noturna ($P<.0001$ e $P=.01$, respectivamente). Entretanto, o tratamento com acetaminofeno (n=145) versus placebo foi significativamente melhor em fornecer alívio da dor diurna apenas.

GOLDEN, H.E. et al. Analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium compared with acetaminophen in the treatment of osteoarthritis of the knee. Am J Ther. Mar;11(2):85-94, 2004.

Num estudo paralelo com três braços, a eficácia e segurança do naproxeno sódico (550mg) (n=51), acetaminofeno (650mg) (n=50) e placebo foram comparados com um tratamento único para cefaleia tensional leve a moderada. A eficácia foi baseada na intensidade da dor e no alívio da dor acima de 12 horas após o tratamento. Dos pacientes que receberam o placebo, 46,3% (n=19) necessitaram de medicação de resgate comparados com 18% (n=7) dos pacientes do grupo que receberam naproxeno sódico, todos em aproximadamente 3 horas após o tratamento inicial. O alívio da dor estatisticamente significativo foi alcançado com naproxeno sódico comparado com placebo em 1 hora após o tratamento e foi mantido pela duração do estudo; adicionalmente, o alívio total da dor (TOTPAR) superior para o naproxeno sódico comparado com placebo também foi alcançado ($P<.0001$). A eficácia superior do naproxeno sódico em relação ao placebo no tratamento da cefaleia tensional foi claramente demonstrada neste estudo.

MILLER, D.S. et al. A comparison of naproxen sodium, acetaminophen and placebo in the treatment of muscle contraction headache. Headache. Jul;27(7):392-396, 1987.

Um estudo randomizado, duplo-pareado, cruzado, controlado por placebo foi realizado comparando naproxeno sódico (550mg), paracetamol (1000mg) + cafeína (130mg) e placebo no alívio da dor da cefaleia tensional. Noventa e nove pacientes foram divididos em 6 grupos, baseado nas permutações de cada possível sequência de tratamento. Os desfechos de eficácia mensurados foram a diferença na intensidade da dor da pré-dose e pós-dose, e alívio total da dor, que é a soma das avaliações de dor pós-dose. A diferença de intensidade de dor aumentou durante o tempo a partir da linha de base no grupo naproxeno sódico comparado com placebo ($P\leq.05$). Além disso, a tolerabilidade expressa pelos pacientes como “excelente” ou “muito boa” favoreceu os usuários de naproxeno sódico significativamente (51,6%) comparado com os usuários de placebo (41,7%) ($P\leq.05$). Somente 3,3% dos pacientes no grupo naproxeno usaram a



medicação de resgate comparado com 10% dos pacientes no grupo placebo. O naproxeno sódico (550mg) foi mais eficaz que o placebo.

PINI, L.A. et al. *Tolerability and efficacy of a combination of paracetamol and caffeine in the treatment of tension-type headache: a randomised, double-blind, double-dummy, cross-over study versus placebo and naproxen sodium. J Headache Pain. Dec;9(6):367-373, 2008.*

A disfunção muscular induzida pelo exercício, dano e dor foram avaliadas num estudo duplo-cego, cruzado, em 10 homens e 5 mulheres entre 55 e 64 anos de idade. Estes participantes receberam o tratamento com naproxeno sódico ou placebo por 10 dias após a realização de exercício excêntrico do joelho. A perda de força no terceiro dia após o exercício foi maior no grupo placebo ($-32 \pm 9\%$) que no grupo do naproxeno sódico ($-6 \pm 8\%$; $P = .0064$). A força isométrica dos pacientes no grupo tratado com naproxeno sódico também foi menos reduzida comparado com placebo ($-12 \pm 7\%$ vs. $-24 \pm 4\%$; $P = .0213$) e a dor para levantar da cadeira foi maior com placebo ($P < .0393$) comparado com naproxeno sódico ($43 \pm 7\text{mm}$ vs. $26 \pm 7\text{mm}$). O naproxeno sódico atenuou o dano muscular, perda de força e a dor após exercícios em adultos.

BALDWIN, A.C. et al. *Nonsteroidal anti-inflammatory therapy after eccentric exercise in healthy older individuals. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. Aug; 56(8):M510-M513, 2001.*

A eficácia clínica do naproxeno sódico versus placebo sobre o dano muscular e a dor foi avaliada num estudo duplo-cego, cruzado. Oito de nove adultos completaram o estudo. O tratamento com naproxeno sódico foi, de maneira geral, superior ao placebo nas medidas musculares durante os 4 dias de recuperação. Os participantes relataram menor dor na coxa e outras medidas subjetivas com o naproxeno sódico. Os investigadores sugeriram que a melhora com o naproxeno sódico ocorreu, provavelmente devido a uma resposta inflamatória atenuada ao dano muscular.

DUDLEY, G.A. et al. *Efficacy of naproxen sodium for exercise-induced dysfunction muscle injury and soreness. Clin J Sport Med. Jan;7(1):3-10, 1997.*

Nos pacientes com dor de garganta induzida experimentalmente pela administração de *rhinovirus* (n=36), 600mg/dia de naproxeno (equivalente a 660mg de naproxeno sódico) foi significativamente mais eficaz que o uso de placebo durante o período de 5 dias ($p=.04$)

HERSH, E.V. et al. *Over-the-Counter Analgesics and Antipyretics: A Critical Assessment. Clin Ther. May; 22(5): 500-549, 2000.*

Pelos dados disponíveis, o naproxeno/naproxeno sódico demonstrou ser significativamente mais efetivo que o placebo no tratamento da dor na maioria dos modelos de dor, nos regimes terapêuticos avaliados. Existe uma correlação observada entre os efeitos adversos/benéficos e a concentração plasmática do naproxeno/naproxeno sódico. Exceto pelas reações de hipersensibilidade, os eventos adversos são, em sua maioria, dependentes da dose e da duração do tratamento. Assim, quando usado nas doses aprovadas para venda livre e por tempo curto, o perfil e risco de eventos adversos diferem significativamente do uso prescrito e por tempo prolongado.

As propriedades farmacológicas, resultados de eficácia e segurança estão compiladas na seguinte literatura: TODD, P.A.; CLISSOLD, S.P. *Naproxen. A reappraisal of its pharmacology, and therapeutic use in rheumatic diseases and pain states. Drugs. Jul;40(1):91-137, 1990.*

3 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O naproxeno pertence ao grupo dos anti-inflamatórios não esteroidais (não - ácido acetilsalicílico) que exerce atividade analgésica, antipirética e anti-inflamatória através da inibição reversível da síntese de prostaglandinas. O naproxeno é um inibidor COX não seletivo, age inibindo ambas as enzimas COX-1 e COX-2. Inibe a formação de COX-1 dependente da síntese de tromboxano, A₂ (TXA₂), que reduz a agregação plaquetária, e a COX-2 dependente da prostaciclina, (PGI₂), que é um importante mediador vasodilatatório. O naproxeno alivia a dor, reduz a febre e a resposta inflamatória.

Propriedades farmacocinéticas

O naproxeno sódico é dissolvido no suco gástrico, sendo rápida e completamente absorvido no trato gastrointestinal. Níveis plasmáticos significativos e início do alívio da dor são obtidos em 20 minutos após sua administração. O pico plasmático (C_{max}) é atingido em aproximadamente 1 hora (T_{max}). Após a



absorção, mais de 99% do naproxeno se liga à albumina sérica. O volume de distribuição é de cerca de 0,1 l/kg e o tempo de meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) é de aproximadamente 14 horas. O naproxeno é metabolizado no fígado e excretado principalmente ($\geq 95\%$) por via renal. Os dados farmacocinéticos demonstram linearidade nas doses recomendadas. Pacientes com deficiência hepática grave podem apresentar níveis mais elevados de naproxeno livre. A eliminação de naproxeno está prejudicada na insuficiência renal grave, mas não tem sido observado acúmulo significativo nas doses recomendadas.

Dados pré-clínicos de segurança

Como outros anti-inflamatórios não esteroidais, o naproxeno retarda o trabalho de parto em animais.

4 CONTRAINDICAÇÕES

Flanax[®] é contraindicado para:

- pacientes com hipersensibilidade conhecida ao naproxeno ou a qualquer outro componente do medicamento;
- pacientes com histórico de asma, urticária ou reações alérgicas decorrentes de ingestão de ácido acetilsalicílico ou outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs);
- pacientes com histórico de sangramento ou perfuração gastrointestinal relacionados à terapia anterior com anti-inflamatórios não esteroidais;
- pacientes com antecedente ou história atual de úlcera péptica recorrente ou hemorragia (dois ou mais episódios distintos de ulceração ou sangramento);
- pacientes com insuficiência cardíaca grave.

Este medicamento é contraindicado em caso de suspeita de dengue, pois pode aumentar o risco de sangramentos.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O naproxeno sódico não é indicado em caso de dor de origem gastrointestinal.

Deve-se evitar o uso concomitante de naproxeno com outros AINEs, inclusive com os inibidores seletivos da ciclooxigenase-2.

Os efeitos adversos podem ser minimizados utilizando-se a dose eficaz mais baixa pelo menor tempo necessário para o controle dos sintomas (vide riscos gastrointestinais e cardiovasculares a seguir).

• Úlcera, sangramento e perfuração gastrointestinal

Há relatos de que todos os AINEs podem provocar sangramento, úlcera ou perfuração gastrointestinal, que podem ser fatais, a qualquer momento durante o tratamento, com ou sem sinais de alerta ou história pregressa de eventos gastrointestinais graves.

O risco de sangramento, úlcera ou perfuração gastrointestinal é maior com o aumento da dose do anti-inflamatório, nos pacientes com histórico de úlcera, particularmente se complicada com hemorragia ou perfuração (vide Contraindicações) e nos idosos. Esses pacientes devem iniciar o tratamento com a menor dose possível. Para esses pacientes ou para os que necessitem de tratamento concomitante com baixas doses de ácido acetilsalicílico ou outros fármacos passíveis de aumentar o risco gastrointestinal, deve-se considerar o tratamento combinado com agentes protetores (p. ex. misoprostol ou inibidores de bomba de prótons) (vide Interações Medicamentosas).

Pacientes com antecedente de toxicidade gastrointestinal, particularmente se idosos, devem relatar ao médico quaisquer sintomas abdominais incomuns (especialmente sangramento gastrointestinal), principalmente nos estágios iniciais do tratamento. Recomenda-se precaução em pacientes que usem concomitantemente medicamentos que possam aumentar o risco de úlceras ou sangramentos, como corticosteroides orais, anticoagulantes como varfarina, inibidores seletivos da recaptção de serotonina ou antiagregantes plaquetários, como o ácido acetilsalicílico (vide Interações Medicamentosas).

Em caso de sangramento ou úlcera gastrointestinal, o uso de Flanax[®] deve ser suspenso.

Os AINEs devem ser administrados com cautela em pacientes com histórico de doenças gastrointestinais (colite ulcerativa, doença de Crohn), pois o quadro pode ser exacerbado (vide Reações Adversas).

• Retenção de sódio/líquidos em quadros cardiovasculares e edema periférico

É necessário cautela antes de iniciar o tratamento com Flanax[®] (avaliação médica ou farmacêutica) em pacientes com histórico de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca, pois existem relatos de retenção de líquidos, hipertensão e edema associados ao tratamento com AINEs.

RESTRICTED



Pessoas que necessitam de dieta com restrição de sal (sódio) devem considerar que cada comprimido de Flanax[®] 275 mg contém 25 mg de sódio e cada comprimido de Flanax[®] 550 mg contém 50 mg de sódio. Em pacientes com insuficiência renal, Flanax[®] só deverá ser usado sob orientação médica.

Para 275 mg: Este medicamento contém 25 mg de sódio/comprimido revestido, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

Para 550 mg: Este medicamento contém 50 mg de sódio/comprimido revestido, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

Atenção: Contém os corantes azul de indigotina 132 laca de alumínio e dióxido de titânio.

- **Efeitos cardiovasculares e cerebrovasculares**

Dados epidemiológicos e estudos clínicos sugerem que o uso de coxibes e alguns AINEs (particularmente em altas doses e por período prolongado) podem estar associados a um pequeno incremento no risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo: infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral). Embora os dados sugiram que o risco associado ao tratamento com naproxeno (1000 mg por dia) seja menor, não se pode excluí-lo. Os dados quanto aos efeitos de baixas doses de naproxeno sódico (220 mg – 660 mg por dia) são insuficientes para efetuar conclusões sobre a relação com possíveis riscos trombóticos.

Naproxeno pode atenuar o efeito antiplaquetário do ácido acetilsalicílico. Converse com seu paciente para saber se ele está utilizando ácido acetilsalicílico antes iniciar o uso de Flanax[®].

- **Reações cutâneas**

Apesar de muito raros, há relatos de reações cutâneas graves, algumas delas fatais, associadas como tratamento com AINEs, como dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. O risco de apresentar essas reações parece ser maior no início do tratamento. Flanax[®] deve ser descontinuado aos primeiros sinais de erupção cutânea, lesões das mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

- **Reações anafiláticas (anafilactóides)**

Pacientes com ou sem histórico de hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico, a outros anti-inflamatórios não esteroides ou a produtos contendo naproxeno podem apresentar reações de hipersensibilidade, inclusive reações anafiláticas (anafilactóides). Essas reações também podem ocorrer em indivíduos com histórico de angioedema, hiper-reatividade brônquica (p. ex. asma), rinite, pólipos nasais, doenças alérgicas, doença respiratória crônica ou sensibilidade ao ácido acetilsalicílico, bem como em pacientes que apresentem reações alérgicas (p. ex. reações cutâneas, urticária pruriginosa) ao naproxeno ou a outros anti-inflamatórios não esteroidais. Reações anafilactóides, como anafilaxia, podem ser fatais.

Foram relatados casos de síndrome de Kounis em pacientes tratados com naproxeno. A síndrome de Kounis foi definida como sintomas cardiovasculares secundários a uma reação alérgica ou de hipersensibilidade associada à constrição das artérias coronárias e potencialmente levando ao infarto do miocárdio.

Este produto contém naproxeno sódico, que pode causar reações alérgicas, como a asma, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

- **Efeitos hepáticos**

Há relatos de reações cruzadas, bem como reações hepáticas graves, inclusive de icterícia e hepatite (alguns casos fatais) relacionadas ao uso de naproxeno sódico ou de outros anti-inflamatórios não esteroides.

Este medicamento não deve ser utilizado por pacientes que tenham úlcera estomacal.

- **Precauções relacionadas à fertilidade, gravidez e lactação**

- Fertilidade**

Há certa evidência de que as substâncias inibidoras da ciclooxigenase/ síntese de prostaglandinas podem prejudicar a fertilidade feminina através de um efeito na ovulação, que é reversível com a interrupção do tratamento.

RESTRICTED



Gravidez

Categoria de risco na gravidez: D

Tal como ocorre com outros medicamentos da mesma classe, o naproxeno sódico provoca atraso no trabalho de parto em animais e também afeta o sistema cardiovascular fetal no ser humano (fechamento do ducto arterioso). Portanto, Flanax® não deve ser utilizado durante a gestação, exceto se estritamente necessário e sob orientação médica. O tratamento com naproxeno sódico durante a gestação requer uma análise criteriosa dos possíveis benefícios e potenciais riscos para a mãe e o feto, especialmente durante o primeiro e o terceiro trimestre.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação

O naproxeno foi detectado no leite materno. Portanto, deve-se evitar o uso de naproxeno sódico durante a amamentação.

• Pacientes com histórico médico

O uso de naproxeno sódico deve ser feito sob adequada e cuidadosa supervisão médica em pacientes com os seguintes antecedentes médico:

- pacientes em uso de qualquer outro analgésico;
- pacientes em uso de esteroides;
- pacientes com distúrbios de coagulação ou em uso de medicamentos que influenciam a hemostasia;
- em tratamento diurético intensivo;
- comprometimento grave renal, hepático ou cardíaco;

• Capacidade para dirigir veículos e operar máquinas

Não existem estudos sobre os efeitos na capacidade para dirigir ou operar máquinas. Entretanto, observaram-se efeitos adversos, tais como sonolência, tontura, vertigens e insônia durante o tratamento com naproxeno sódico. Os pacientes devem ser alertados a observar as suas reações antes de dirigir ou operar máquinas.

• Precauções para pacientes idosos

Pacientes idosos apresentam maior incidência de reações adversas aos AINEs, principalmente sangramento e perfuração gastrointestinal, que podem ser fatais (vide Posologia e Modo de Usar).

6 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Ciclosporina: pode ocorrer aumento das concentrações de ciclosporina, elevando o risco de nefrotoxicidade.
- Lítio: pode ocorrer aumento dos níveis de lítio, induzindo a náusea, polidipsia, poliúria, tremor e confusão.
- Metotrexato em doses iguais ou acima de 15 mg/semana: aumento da concentração e consequentemente da toxicidade do metotrexato.
- Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) incluindo o ácido acetilsalicílico: aumento do risco de úlcera e sangramento gastrointestinal.
- Ácido acetilsalicílico em baixas doses: naproxeno pode reduzir a inibição plaquetária irreversível induzida pelo ácido acetilsalicílico. Dados clínicos de farmacodinâmica sugerem que uso concomitante de naproxeno sódico por mais de um dia consecutivo inibe os efeitos da atividade antiplaquetária de baixas doses do ácido acetilsalicílico. Esta inibição pode ocorrer por vários dias mesmo após a interrupção do uso de naproxeno sódico. A relevância clínica desta interação não é conhecida. O uso de naproxeno sódico em pacientes com maior risco cardiovascular pode limitar a proteção cardiovascular do ácido acetilsalicílico.
- Anticoagulantes: os AINEs podem aumentar o efeito de anticoagulantes, como a varfarina (vide Advertências e Precauções). Os anticoagulantes e outras substâncias que influenciam a hemostasia aumentam o risco de sangramento e requerem cuidadoso monitoramento.
- Antiplaquetários e inibidores seletivos da recaptação da serotonina: aumento do risco de sangramento gastrointestinal (vide Advertências e Precauções).
- Corticosteroides: maior risco de úlcera ou sangramento gastrointestinal (vide Advertências e Precauções).
- Diuréticos e anti-hipertensivos, inclusive os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA): especialmente em pacientes com nefropatia preexistente, a eficácia dos diuréticos e anti-hipertensivos

RESTRICTED



pode ser reduzida.

Durante tratamentos de curta duração com naproxeno sódico, não parece haver interações clinicamente significativas e relevantes com os seguintes medicamentos: antiácidos, medicamentos para diabetes, hidantoína, probenecida e zidovudina.

- **Interação com alimentos**

A administração com alimentos pode retardar a absorção de naproxeno.

- **Interferência em exames laboratoriais**

O naproxeno sódico pode interferir nas análises urinárias de esteroides 17-cetogênicos e do ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA).

7 CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e da umidade.

O prazo de validade do medicamento é de 48 meses a partir da data de sua fabricação para Flanax® 550 mg.

O prazo de validade do medicamento é de 36 meses a partir da data de sua fabricação para Flanax® 275 mg.

Número de lote e datas de fabricação e validade: *vide* embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

O comprimido de Flanax® 275 mg tem formato ovalado e coloração azulada.

O comprimido de Flanax® 550 mg tem formato ovalado, coloração azulada e é sulcado em uma das faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8 POSOLOGIA E MODO DE USAR

O comprimido deve ser ingerido com um pouco de líquido, sem mastigar.

Flanax® deve ser administrado por via oral. Cada dose deve ser tomada com água e em jejum ou com alimentos. A absorção pode ser retardada com alimentos.

Dosagem:

Comprimidos revestidos de 275 mg: tomar 1 comprimido 1 a 2 vezes por dia ou a critério médico.

Comprimidos revestidos de 550 mg: tomar 1 comprimido 1 vez por dia ou a critério médico.

A dose diária (24 horas) de 550 mg não deve ser excedida, salvo se sob prescrição médica.

Crianças menores de 12 anos não devem tomar este produto, salvo prescrição médica.

Sendo os idosos mais propensos a efeitos adversos, devem ser consideradas doses mais baixas.

Em pacientes com graves insuficiências hepática, renal ou cardíaca pode haver a necessidade de redução da dose.

Os efeitos indesejáveis podem ser diminuídos tomando-se a menor dose eficaz pelo menor tempo necessário para controlar os sintomas.

Não se deve usar Flanax® por mais de 10 dias consecutivos, exceto sob orientação médica. Se a dor ou a febre persistirem ou se os sintomas mudarem, o médico deverá ser consultado.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

O tratamento com este medicamento por mais de 7 dias aumenta o risco de ocorrência de graves efeitos renais, cardiovasculares e gastrintestinais.

9 REAÇÕES ADVERSAS

- Distúrbios cardiovasculares: há relatos de edema, hipertensão e insuficiência cardíaca associados ao tratamento com AINEs.

Dados epidemiológicos e de estudos clínicos sugerem que o uso de coxibes e alguns AINEs (particularmente em tratamentos com altas doses e de duração prolongada) podem estar associadas a um pequeno incremento do risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo: infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral) (vide Advertências e Precauções).

- Distúrbios gastrintestinais: os eventos adversos mais frequentes são de natureza gastrointestinal. Podem ocorrer úlceras pépticas, sangramento e/ou perfuração gastrointestinal, algumas vezes fatal, especialmente em idosos. Há relatos de náuseas, vômitos, diarreia, flatulência, obstipação, dispepsia, dor abdominal, melena, hematêmese, estomatite ulcerativa, exacerbação de colite e doença de Crohn. Menos frequentemente, observou-se gastrite (vide Advertências e Precauções).

- Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: muito raramente, ocorreram reações bolhosas, inclusive síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. O naproxeno sódico pode causar um leve



aumento transitório e dose-dependente, no tempo de sangramento. Entretanto, frequentemente esses valores não excedem o limite superior da faixa de referência.

Tabulação de efeitos adversos:

Observaram-se as seguintes reações adversas para o naproxeno/naproxeno sódico, inclusive nas doses sob prescrição médica.

Sistemas corpóreos	Frequência	Efeitos
Distúrbios do sistema imune	Muito rara <0,01% e relatos isolados	Anafilaxia/reações anafilactoides, incluindo choque com desfecho fatal
	Desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)	Síndrome de Kounis
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Muito rara <0,01% e relatos isolados	Distúrbios hematopoiéticos (leucopenia, trombocitopenia, agranulocitose, anemia aplástica, eosinofilia, anemia hemolítica)
Distúrbios psiquiátricos	Muito rara <0,01% e relatos isolados	Distúrbios psiquiátricos, depressão, sonhos anormais, incapacidade de concentração
Distúrbios do sistema nervoso	Frequente = 1% a <10%	Tontura, cefaleia, torpor
	Pouco frequente = 0,1% a <1%	Sonolência, insônia, estado de semiconsciência
	Muito rara <0,01% e relatos isolados	Meningite asséptica, disfunção cognitiva, convulsões
Distúrbios oculares	Muito rara <0,01% e relatos isolados	Distúrbios visuais, córnea opaca, papilite, neurite óptica retrobulbar, papiledema
Distúrbios do ouvido e labirinto	Pouco frequente = 0,1% a <1%	Vertigem
	Muito rara <0,01% e relatos isolados	Deficiência auditiva, zumbidos, distúrbios da audição
Distúrbios cardíacos	Muito rara <0,01% e relatos isolados	Insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, edema pulmonar, palpitações
Distúrbios vasculares	Muito rara <0,01% e relatos isolados	Vasculite
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Muito rara <0,01% e relatos isolados	Dispneia, asma, pneumonite eosinofílica
Distúrbios gastrintestinais	Frequente = 1% a <10%	Dispepsia, náusea, azia, dor abdominal
	Pouco frequente = 0,1% a <1%	Diarreia, obstipação, vômito
	Rara = 0,01% a <0,1%	Úlcera péptica com ou sem sangramento ou perfuração, sangramento gastrintestinal, hematêmese, melena



	Muito rara <0,01% e relatos isolados	Pancreatite, colite, úlcera aftosa, estomatite, esofagite, ulcerações intestinais
Distúrbios hepatobiliares	Muito rara <0,01% e relatos isolados	Hepatite (inclusive casos fatais), icterícia
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Pouco frequente = 0,1% a <1%	Exantema (erupção cutânea), prurido, urticária
	Rara = 0,01% a <0,1%	Edema angioneurótico
	Muito rara <0,01% e relatos isolados	Alopécia (geralmente reversível), fotossensibilidade, porfiria, eritema multiforme exsudativo, reações bolhosas incluindo síndrome de Steven's-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, eritema nodoso, erupção fixa à droga, liquen plano, reação pustulosa, erupções cutâneas, lúpus eritematoso sistêmico, reações de fotossensibilidade inclusive porfiria cutânea tardia ("pseudoporfiria") ou epidermólise bolhosa, equimose, púrpura, sudorese
Distúrbios renal e urinário	Rara = 0,01% a <0,1%	Comprometimento renal
	Muito rara <0,01% e relatos isolados	Nefrite intersticial, necrose renal papilar, síndrome nefrótica, insuficiência renal, nefropatia, hematúria, proteinúria
Gestacional	Muito rara <0,01% e relatos isolados	Indução de trabalho de parto
Congênito	Muito rara <0,01% e relatos isolados	Fechamento do ducto arterioso
Distúrbios do sistema reprodutor e mamário	Muito rara <0,01% e relatos isolados	Infertilidade feminina
Distúrbios gerais	Rara = 0,01% a <0,1%	Edema periférico, particularmente nos hipertensos ou com insuficiência renal, pirexia (inclusive calafrios e febre)
	Muito rara <0,01% e relatos isolados	Edema, sede, mal-estar
Laboratoriais	Muito rara <0,01% e relatos isolados	Aumento da creatinina sérica, alteração dos testes de função hepática, hipercalemia

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10 SUPERDOSE

Uma superdosagem significativa do medicamento pode ser caracterizada por tontura, sonolência, dor epigástrica, desconforto abdominal, azia, indigestão, náuseas e vômitos, alterações transitórias da função hepática, hipoprotrombinemia, disfunção renal, acidose metabólica, apneia e desorientação.

Pelo fato do naproxeno sódico ser rapidamente absorvido, são esperados níveis plasmáticos elevados e precoces. Alguns poucos pacientes apresentaram convulsões, no entanto não foi estabelecida uma relação causal clara com o naproxeno. Foram descritos alguns casos de insuficiência renal aguda reversível. A dose da substância que implica em risco de vida não é conhecida.

Se houver a ingestão de grande quantidade de naproxeno sódico, deve-se efetuar o esvaziamento gástrico e empregar as medidas usuais de suporte como administração de carvão ativado. A hemodiálise não diminui a concentração plasmática de naproxeno, em razão de seu elevado grau de ligação as proteínas. Não existe antídoto específico.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

RESTRICTED



Registro - 1.7056.0047

Produzido por: Bayer Bitterfeld GmbH, Bitterfeld - Wolfen, Alemanha

Importado e Registrado por: Bayer S.A. - Rua Domingos Jorge, 1100 - Socorro - 04779-900 - São Paulo - SP

CNPJ 18.459.628/0001-15

www.bayer.com.br

SAC 0800 7231010

sacbayerch@bayer.com

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação de um profissional de saúde.



VE0226CCDS7.0

RESTRICTED

**Anexo B****Histórico de Alteração da bula de Paciente e Profissional da Saúde**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões	Apresentações Relacionadas
								(VP/VPS)	
	A ser incluído após notificação	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	APRESENTAÇÕES	VP/VPS	- 275 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X20 X10 - 550 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X10 X15 X20
20/01/2026	0061032/26-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	- 275 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 X8 X60 - 550 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 X 15 X60
27/06/2025	0881452/24-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	- 275 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 X8 X60 - 550 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 X 15 X60
14/06/2024	802155/24-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	- 275 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 X8 X60 - 550 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 X 15 X60

RESTRICTED



12/06/2024	788857/24-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	4.CONTRAINDICAÇÕES 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7.CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8.POSOLOGIA E MODO DE USAR 9.REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	- 275 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 X8 X60 - 550 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 X 15 X60
13/03/2024	0314111/24-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	1.INDICAÇÕES 2.RESULTADOS DE EFICÁCIA 4.CONTRAINDICAÇÕES 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7.CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8.POSOLOGIA E MODO DE USAR 9.REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	- 275 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 X8 X60 - 550 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 X 15 X60
23/04/2021	1555264/21-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	REAÇÕES ADVERSAS	VPS	- 275 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 X8 X60 - 550 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 X 15 X60

RESTRICTED



17/03/2020	0808125/20-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/11/2018	1098804/18-1	RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova apresentação	25/02/2019	APRESENTAÇÕES	VP/VPS	- 275 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 X8 X60 - 550 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 X 15 X60
13/01/2020	0120221/20-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/11/2018	1098804/18-1	RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova apresentação	25/02/2019	APRESENTAÇÕES	VP/VPS	- 275 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 X8 X60 - 550 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 X 15 X60
16/10/2019	2515211/19-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/11/2018	1098804/18-1	RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova apresentação	25/02/2019	APRESENTAÇÕES	VP/VPS	- 275 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 X8 X60 - 550 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 X60
05/10/2017	0856693/17-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	05/10/2017	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	- 275 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 X 60 - 550 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 X 60

RESTRICTED



17/02/2017	0269889/17-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	17/02/2017	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?; 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? / 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? / 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	- 275 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 X 60 - 550 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 X 60
13/10/2016	2385515/16-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/07/2015	0608303/15-0	Inclusão de local de embalagem secundária	10/08/2015	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	- 275 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 X 60 - 550 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 X 60
30/08/2016	2236422/16-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/04/2014	0256731/14-8	Ampliação do Prazo de Validade	28/03/2016	CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	- 275 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 X 60 - 550 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 X 60

RESTRICTED



20/08/2015	0740889/15-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/07/2015	0608303/15-0	Inclusão de local de embalagem secundária	10/08/2015	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	- 275 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 X 60 - 550 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 X 60
15/01/2015	0035326/15-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	VP/VPS	- 275 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 X 60 - 550 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 X 60
26/06/2014	0502295/14-9	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VP/VPS	- 275 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 X 60 - 550 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 X 60