



Science for a Better Life

Flanax[®]

Bayer S.A.
Comprimido revestido
275 mg e 550 mg



Science for a Better Life

FLANAX®
naproxeno sódico

APRESENTAÇÕES

Flanax® 275 mg:

Comprimidos revestidos contendo 275 mg de naproxeno sódico. Embalagens com 20 comprimidos revestidos e em blisteres com 5 comprimidos revestidos.

Flanax® 550 mg:

Comprimidos revestidos contendo 550 mg de naproxeno sódico. Embalagens com 10 comprimidos revestidos e em blisteres 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, laca azul, 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, laca azul, 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 do 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



Science for a Better Life

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 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



Science for a Better Life

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.



Science for a Better Life

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 sódico 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 sódico 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 sódico 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}). 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 sódico 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.



Science for a Better Life

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 recaptação 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.

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.

• 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 associado 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 (220 mg – 660 mg por dia) são insuficientes para efetuar conclusões sobre a relação com possíveis riscos trombóticos.

• Reações cutâneas

Apesar de muito raros, há relatos de reações cutâneas graves, algumas delas fatais, associadas com o 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.



Science for a Better Life

Flanax[®] deve ser descontinuado aos primeiros sinais de erupção cutânea, lesões das mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

• **Reações anafiláticas (anafilactoides)**

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 (anafilactoides). 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 anafilactoides, como anafilaxia, podem ser fatais.

• **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.

• **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.

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.

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.



Science for a Better Life

- **Precauções para paciente 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

Interação com outros medicamentos

- **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.
- **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 recaptção 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 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 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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.

Dose para adultos:

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



Science for a Better Life

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.

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.

Doses em idosos: sendo os idosos mais propensos a efeitos adversos, devem ser consideradas doses mais baixas.

Doses em crianças: crianças menores de 12 anos não devem tomar este produto, salvo sob prescrição médica.

Doses em graves insuficiências hepática, renal ou cardíaca: pode haver necessidade de redução da dose em pacientes com graves insuficiências hepática, renal e/ou cardíaca.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

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 associado 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 gastrintestinal. Podem ocorrer úlceras pépticas, sangramento e/ou perfuração gastrintestinal, 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 |
|--------------------|---|--|
| Sistema imune | Muito rara <0,01% e relatos isolados | Anafilaxia/reações anafilactoides, incluindo choque desfecho fatal |
| Sangue | Muito rara <0,01% e relatos isolados | Distúrbios hematopoiéticos (leucopenia, trombocitopenia, agranulocitose, anemia aplástica, eosinofilia, anemia hemolítica) |
| Psiquiátrico | Muito rara <0,01% e relatos isolados | Distúrbios psiquiátricos, depressão, sonhos anormais, incapacidade de concentração |
| Neurológico | Frequente = 1% a <10% | Tontura, cefaleia, torpor |



Science for a Better Life

| | | |
|--------------------------|---|---|
| | Pouco frequente = 0,1% a <1% | Sonolência, insônia, estado de semiconsciência |
| | Muito rara <0,01% e relatos isolados | Meningite asséptica, disfunção cognitiva, convulsões |
| Oculares | Muito rara <0,01% e relatos isolados | Distúrbios visuais, córnea opaca, papilite, neurite óptica retrobulbar, papiledema |
| Do ouvido e labirinto | Pouco frequente = 0,1% a <1% | Vertigem |
| | Muito rara <0,01% e relatos isolados | Deficiência auditiva, zumbidos, distúrbios da audição |
| Cardíaco | Muito rara <0,01% e relatos isolados | Insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, edema pulmonar, palpitações |
| Vascular | Muito rara <0,01% e relatos isolados | Vasculite |
| Respiratório | Muito rara <0,01% e relatos isolados | Dispneia, asma, pneumonite eosinofílica |
| Gastrointestinal | 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 gastrointestinal, hematêmese, melena |
| | Muito rara <0,01% e relatos isolados | Pancreatite, colite, úlcera aftosa, estomatite, esofagite, ulcerações intestinais |
| Hepatobiliar | Muito rara <0,01% e relatos isolados | Hepatite (inclusive casos fatais), icterícia |
| 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 |
| 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, hematuria, proteinúria |



Science for a Better Life

| | | |
|--------------------------|--|--|
| 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 |
| Reprodutor | 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 ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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 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, 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.

MS – 1.7056.0047

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura – CRF-SP n° 16532

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

Embalagens com 10 ou 20 comprimidos revestidos e Blisteres com 5 comprimidos revestidos:

Embalado por: Bayer de México S.A. de C.V. – Lerma de Villada – México

Blisteres com 2 comprimidos revestidos:

Embalado por: Embalagem primária: Bayer de México S.A. de C.V. – Lerma de Villada – México

Embalagem secundária: Blisfarma Indústria Farmacêutica Ltda. – São Paulo - SP

Importado por: Bayer S.A.

Rua Domingos Jorge, 1100 - Socorro - 04779-900 - São Paulo - SP

CNPJ 18.459.628/0001-15

www.bayerconsumer.com.br



Science for a Better Life

SAC 0800 7231010
sac@bayer.com

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.



VE0115CCDS4.014



Science for a Better Life

Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Bula Profissional de 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 (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 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 | Não aplicável | Não aplicável |
| Não aplicável | Não aplicável | Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | Não aplicável | Não aplicável | Não aplicável | Não aplicável | - 3.0 Características Farmacológicas - Propriedades Farmacodinâmicas; - 5.0 Advertências e Precauções relacionadas à fertilidade, gravidez e lactação. | VPS | - 275 MG COM REV CT BL AL PLAS X 20 - 275 MG COM REV CT BL AL PLAS X 60 - 550 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 - 550 MG COM REV DISPLAY BL AL PLAS INC X 60 |



Science for a Better Life