

Nombre del medicamento: Actromadol 660 mg Comprimidos de liberación modificada. **Composición cualitativa y cuantitativa:** Cada comprimido de liberación modificada contiene 660 mg de naproxeno sódico (equivalente a 600 mg de naproxeno y 60 mg de sodio). Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido de liberación modificada contiene 41,78 mg de lactosa monohidrato y excipientes. **Forma farmacéutica:** Comprimido de liberación modificada. Comprimidos oblongos de color azul. **Datos clínicos:** Indicaciones terapéuticas: Actromadol está indicado para el alivio sintomático de los dolores ocasionales leves o moderados, como dolores de cabeza, dentales, menstruales, musculares (contracturas) o de espalda (lumbalgia). Estados febriles. Este medicamento está indicado en adultos de 18 a 65 años. **Posología y forma de administración.** Posología: Adultos (entre 18 y 65 años): 1 comprimido cada 24 horas. La dosis máxima diaria es de 1 comprimido (equivalente a 660 mg de naproxeno sódico). No debe excederse la toma de 1 comprimido cada 24 horas. *Poblaciones especiales:* *Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años):* No se recomienda utilizar este medicamento en esta población. Las personas mayores son más propensas a sufrir efectos adversos, por lo que se recomienda utilizar dosis menores en estos pacientes. *Pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca:* No se recomienda utilizar este medicamento en esta población, ya que en estos pacientes se recomienda reducir la dosis, utilizando la dosis mínima eficaz que el paciente precise (ver sección contraindicaciones y advertencias). *Población pediátrica:* No administrar este medicamento en niños y adolescentes menores de 18 años, debido a que no se ha establecido su seguridad y eficacia en esta población. Forma de administración: Este medicamento se administra por vía oral. Tomar el comprimido entero, con un vaso de agua y sin masticar, preferiblemente con las comidas o con leche, especialmente si se notan molestias digestivas. La toma de este medicamento junto con alimentos retrasa la absorción de este medicamento y por lo tanto su inicio de acción. La administración del preparado está supeditada a la aparición de los síntomas dolorosos o febriles. A medida que éstos desaparezcan debe suspenderse esta medicación. Si el dolor se mantiene durante más de 5 días, la fiebre durante más de 3 días, o bien empeoran o aparecen otros síntomas, se deberá evaluar la situación clínica. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al naproxeno o a alguno de los excipientes incluidos en la composición. Pacientes con historia de asma, urticaria, pólipos nasales o reacciones alérgicas por la administración de salicilatos o antiinflamatorios no esteroideos, Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), Úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados), Insuficiencia renal, hepática o cardíaca grave, Tercer trimestre del embarazo. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Se debe evitar la administración concomitante de Actromadol con otros AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (Coxib). Las reacciones adversas pueden reducirse si se utiliza la menor dosis eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas (ver sección posología). El naproxeno sódico no está indicado para el dolor gastrointestinal. Uso en pacientes de edad avanzada: los ancianos sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs, y concretamente hemorragias y perforaciones gastrointestinales, que pueden ser mortales (ver sección posología). Riesgos gastrointestinales: Hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones: Durante el tratamiento con anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), 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 AINEs, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación (ver sección contraindicaciones), 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 a continuación y sección interacciones). 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 interacciones). Asimismo, se debe mantener cierta precaución en la administración concomitante de corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Si se produjera una hemorragia gastrointestinal o una úlcera en pacientes en tratamiento con Actromadol, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente. Los AINEs deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa, o enfermedad de Crohn pues podrían exacerbar dicha patología (ver sección reacciones adversas). La utilización de naproxeno en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas -cerveza, vino, licor, ...- al día) puede provocar hemorragia gástrica. Riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares: Se debe tener una precaución especial en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINEs. Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINEs (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) puede asociarse con un moderado aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o ictus). 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 AINEs tradicionales, aunque, no se puede excluir cierto grado de riesgo. En consecuencia, los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas solo deberían recibir tratamiento con Actromadol 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). El naproxeno puede atenuar el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico. Los pacientes en tratamientos con ácido acetilsalicílico o bien que tengan previsto la toma de naproxeno, deben consultar al médico. Riesgos de reacciones cutáneas graves: En pacientes tratados con AINEs, se han notificado casos muy raros de reacciones cutáneas graves, algunas mortales, como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) con una frecuencia muy rara, menor de 1 caso cada 10.000 pacientes (ver sección reacciones adversas). El riesgo máximo de reacciones de este tipo parece producirse al inicio del tratamiento, ya que, en la mayoría de los casos, estas reacciones se produjeron durante el primer mes de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente la administración de Actromadol ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones en las mucosas u otros signos de hipersensibilidad. Otras advertencias: Pacientes con historial o no de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, otros AINEs o naproxeno, pueden sufrir reacciones de hipersensibilidad como shock anafiláctico. Asimismo, puede darse en pacientes con otras manifestaciones alérgicas, como por ejemplo, asma, rinitis, pólipos nasales, reacciones alérgicas (reacciones cutáneas, picor o urticaria). Las reacciones anafilácticas como la anafilaxis pueden tener un desenlace fatal. Al igual que con otros AINEs, el naproxeno ha reportado casos de reacciones hepáticas graves, incluyendo ictericia y hepatitis (algunos casos de hepatitis han sido fatales). Se ha informado de reactividad cruzada. Para información sobre los efectos en la fertilidad femenina, ver sección 4.6. Este medicamento deberá administrarse bajo estrecha supervisión médica en casos de: pacientes en tratamiento con otros analgésicos, pacientes en tratamiento con esteroides, alteraciones en la coagulación o pacientes bajo la administración de medicamentos que pueden afectar a la hemostasis, terapias diuréticas intensivas, insuficiencia renal, hepática o cardíaca graves. **Advertencia sobre excipientes:** Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene 60 mg de sodio por comprimido equivalente al 3% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Naproxeno, igual que otros AINEs, siempre debe utilizarse con precaución en pacientes tratados simultáneamente con los siguientes medicamentos: **Ciclosporina:** los AINEs pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina debido a efectos mediados por las prostaglandinas renales. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la función renal, especialmente en pacientes ancianos. **Litio:** se ha demostrado que los AINEs disminuyen la excreción de litio, aumentando los niveles de litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de litio y AINEs. Las concentraciones de litio en sangre deben ser cuidadosamente monitorizadas durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico, en caso de que esta combinación sea necesaria. **Metotrexato:** con la administración concomitante de metotrexato a dosis de 15 mg/semana o más, el naproxeno disminuye la secreción tubular de metotrexato y disminuye su unión a las proteínas plasmáticas incrementando las concentraciones plasmáticas del mismo y por tanto su toxicidad. Por esta razón no se recomienda el uso concomitante con naproxeno en pacientes tratados con altas dosis de metotrexato. A dosis inferiores de 15 mg/semana, deberá tenerse en cuenta el riesgo de interacción especialmente en pacientes con la función renal alterada. En casos en que sea necesario el tratamiento combinado debería monitorizarse el hemograma y la función renal, especialmente los primeros días de tratamiento. Otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) incluyendo el ácido acetilsalicílico: la administración simultánea de varios AINEs puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico. Dosis bajas de ácido acetilsalicílico: El naproxeno puede atenuar el efecto irreversible de inhibición de plaquetas inducido por el ácido acetilsalicílico. Datos clínicos farmacodinámicos sugieren que el uso concomitante (el mismo día) de naproxeno durante más de un día consecutivo, inhibe el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico a bajas dosis y esta inhibición puede persistir durante varios días después del tratamiento con naproxeno. La relevancia clínica de esta interacción es desconocida. El tratamiento con naproxeno en pacientes con riesgo cardiovascular elevado puede limitar la protección cardiovascular del ácido acetilsalicílico. **Antiagregantes plaquetarios:** aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4.). Dosis bajas de ácido acetilsalicílico: el naproxeno puede atenuar el efecto irreversible de inhibición de plaquetas inducido por el ácido acetilsalicílico. **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. El tratamiento con naproxeno en pacientes con riesgo cardiovascular elevado puede limitar la protección cardiovascular del ácido acetilsalicílico. **Anticoagulantes:** Los AINEs pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico (ver sección 4.4.). La administración simultánea del naproxeno con anticoagulantes como heparina y warfarina aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda. Además, el naproxeno desplaza a los anticoagulantes orales de los receptores de las proteínas plasmáticas. Debe evitarse la administración del naproxeno en los pacientes que están recibiendo heparina, especialmente en presencia de trombocitopenia. Las interacciones conocidas del naproxeno con heparina y los derivados de la cumarina indican que deben administrarse estos agentes solo en caso de no existir otra alternativa terapéutica. **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):** su administración simultánea puede aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal (ver sección 4.4.), por lo que debe evitarse en lo posible su uso concomitante. **Corticoides:** la administración simultánea de naproxeno con corticoides puede incrementar el riesgo de úlceras y de sangrado gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico, por lo que no se recomienda su administración concomitante (ver sección 4.4.). **Diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA):** producen una disminución de la filtración glomerular ya que producen una disminución en la síntesis de prostaglandinas renales. La administración conjunta de naproxeno con diuréticos puede ocasionar un fallo renal agudo, especialmente en pacientes deshidratados. En caso de que se administren de forma simultánea naproxeno y un diurético, es preciso asegurar una hidratación correcta del paciente y monitorizar la función renal al iniciar el tratamiento. No se han encontrado interacciones clínicamente relevantes durante el tratamiento a corto plazo de

naproxeno sódico con el uso concomitante de los siguientes medicamentos: Antiácidos, Antidiabéticos, Hidantoína, Probenecid, Zidovudina. Interacciones con alimentos: El alimento disminuye la velocidad de absorción del naproxeno. Interacciones con pruebas de diagnóstico: El naproxeno puede alterar los valores de las determinaciones analíticas en la orina de los esteroides 17-ketogénicos y del ácido 5-hidroxi-indolacético. **Fertilidad, embarazo y lactancia:** Embarazo: *Primer y segundo trimestre de la gestación:* La inhibición de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar negativamente a 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 gastroquiasis 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 trimestres de la gestación, Actromadol no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza Actromadol 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. *Tercer trimestre de la gestación:* Durante el tercer trimestre de la gestación, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas 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; 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, Actromadol está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver sección 4.3). Lactancia: El naproxeno se excreta a través de la leche materna en pequeñas cantidades. El uso de naproxeno durante la lactancia debería evitarse. Fertilidad: El uso de Actromadol puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que están intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que están siendo sometidas a una investigación de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Se han observado efectos adversos como cansancio, mareos, vértigos e insomnio, por lo que debe tenerse precaución al conducir o utilizar máquinas. Los pacientes que sufran estos efectos, alteraciones visuales u otros efectos similares durante el tratamiento con este medicamento, deberán ser precavidos a la hora de desempeñar actividades que requieran gran atención. **Reacciones adversas:** Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden producirse úlceras pépticas, perforación o hemorragia GI, en algunos casos mortales, especialmente en los ancianos (ver sección 4.4). También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4 advertencias y precauciones especiales de empleo). Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis. Las reacciones adversas relacionadas con naproxeno se enumeran por clase de órgano o sistema, y se han clasificado por frecuencia en: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Trastornos cardíacos: Muy raras: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edema pulmonar, palpitaciones. Se han notificado edema, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca en asociación con el tratamiento con AINEs. Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINEs, especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración, puede asociarse con un moderado aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o ictus; ver sección advertencias). Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Muy raras: trastornos hematopoyéticos (leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, eosinofilia). Durante el tratamiento a largo plazo se debe monitorizar periódicamente el hemograma. Trastornos del sistema inmunológico: Muy raras: anafilaxia/reacciones anafilactoides. Los signos de estas reacciones pueden ser los siguientes: edema facial, lingual y laríngeo; disnea, taquicardia y caída de la presión arterial hasta el punto de causar un shock potencialmente mortal. De producirse estos fenómenos, como puede suceder al utilizar el medicamento por primera vez, se requiere asistencia médica inmediata. Trastornos psiquiátricos: Muy raras: desórdenes psiquiátricos, depresión, anomalías del sueño, falta de concentración. Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: trastornos del sistema nervioso central como cefalea o mareo. Poco frecuentes: sensación de aturdimiento, insomnio, somnolencia. Muy raras: meningitis aséptica, disfunción cognitiva, convulsiones. Trastornos oculares: Muy raras: alteración de la visión, opacidad corneal, papilitis, papiledema, neuritis óptica. Trastornos del oído y del laberinto. Poco frecuentes: vértigo. Muy raras: discapacidad auditiva, tinnitus y trastornos auditivos. Trastornos vasculares: Muy raras: vasculitis. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. Muy raras: disnea, crisis asmáticas, neumonitis eosinófila. Trastornos gastrointestinales. Frecuentes: dispepsia, náuseas, ardor, dolor de estómago. Poco frecuentes: vómitos, estreñimiento o diarrea. Raras: hemorragia gastrointestinal, úlceras pépticas con o sin hemorragia o perforación, hematemesis y/o melena. Muy raras: estomatitis, esofagitis, pancreatitis, colitis, aftas, úlceras intestinales. Trastornos hepatobiliares: Rara: lesión hepática. Muy raras: daño hepático, hepatitis (podría ser mortal) e ictericia. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad con exantema, prurito, urticaria. Raras: angioedema. Muy raras: alopecia (normalmente reversible), sudoración, fotosensibilidad y reacciones de fotosensibilidad (incluida pseudoporfiria), sabañones, eritema multiforme exudativo, exantema fijo medicamentoso, reacciones cutáneas ampollasas incluyendo el Síndrome de Stevens-Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell), liquen plano, eritema nudoso, lupus eritematoso sistémico, purpura, porfiria y epidermólisis ampollasas. Trastornos renales y urinarios: Raras: daño renal. Muy raras: nefritis intersticial, necrosis papilar, síndrome nefrótico, insuficiencia renal aguda; hematuria, proteinuria. Trastornos del aparato reproductor y de la mama. Muy raras: infertilidad en la mujer. Trastornos congénitos, familiares y genéticos. Muy raras: cierre del conducto arterioso. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración. Raras: edema periférico (especialmente en pacientes con hipertensión o insuficiencia renal), fiebre, escalofríos. Muy raras: edema, sed, malestar. Exploraciones complementarias: Muy raras: aumento de los niveles de creatinina sérica, elevación de los valores hepáticos, hiperpotasemia. 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: <https://www.notificaram.es>. Sobredosis: Los síntomas de sobredosis se caracterizan por cefalea, mareo, somnolencia y pérdida del conocimiento, además de dolor epigástrico y abdominal, ardor, dispepsia, náuseas, vómitos, alteraciones hepáticas reversibles, hipoprotrombinemia, disfunción renal, acidosis metabólica, apnea o desorientación. Algunos pacientes han presentado convulsiones, pero se desconoce si estaban relacionadas o no con la administración de naproxeno. Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda reversible. Se desconoce qué dosis del fármaco sería potencialmente mortal. En la hora siguiente a la ingestión de una cantidad potencialmente tóxica, debe considerarse la administración de carbón activado. En adultos también debe considerarse el lavado gástrico en la hora siguiente a la ingestión de una sobredosis potencialmente mortal. La hemodiálisis no disminuye la concentración plasmática de naproxeno por el alto grado de unión a las proteínas. No existe ningún antídoto específico. **Datos farmacéuticos:** **Incompatibilidades:** No procede. **Presentaciones, PVP IVA:** 5,35€ Medicamento no sujeto a prescripción médica. **Naturaleza y contenido del envase:** Envases de 8 comprimidos de liberación modificada acondicionados en sobres de Aluminio/Poliéster conteniendo 4 comprimidos cada uno. **Titular de la autorización de comercialización:** Bayer Hispania, S.L. Av. Baix Llobregat, 3-5; 08970 Sant Joan Despí; (Barcelona); España. **Fecha de la primera autorización de la autorización:** Agosto 2018. **Fecha de la revisión del texto:** Octubre 2018.