

<p><b>Industria Argentina</b></p>
<p><b>XINA</b></p>
<p><b>NAPROXENO 500 mg</b></p>
<p><b>ESOMEPRAZOL 20 mg</b></p>
<p>Comprimidos de liberación modificada</p>
<p>Administración via oral</p>
<p>VENTA BAJO RECETA</p>
<p><b>FORMULA</b></p>
<p>Cada comprimido de liberación modificada contiene: Naproxeno 500 mg. Esomeprazol (como sal de magnesio trihidrato) 20 mg. Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, copolímero de ácido metacrilico, dióxido de silicio, trietilcitratato, talco, dióxido de titanio, bicarbonato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 400 y 8000, amarillo de quinolina laca aluminica.</p>
<p><b>ACCIÓN TERAPÉUTICA</b></p>
<p>Naproxeno: antiinflamatorio y antirreumático no esteroide. Esomeprazol: inhibidor de la bomba de protones. Código ATC: M01AE52.</p>
<p><b>INDICACIONES</b></p>
<p>Como analgésico y antiinflamatorio en el tratamiento coadyuvante de afecciones que cursen con inflamación y dolor, tales como osteoartritis (artrosis o enfermedad articular degenerativa) y artritis reumatoidea, exclusivamente en pacientes con alto riesgo de desarrollo úlcera péptica, en quienes se han agotado otras alternativas de tratamiento.</p>
<p><b>ACCIÓN FARMACOLÓGICA</b></p>
<p>El medicamento ha sido desarrollado como una formulación en comprimido de liberación controlada que combina una capa de esomeprazol magnésico de liberación inmediata y un núcleo de naproxeno con cubierta entérica. Como resultado, el esomeprazol es liberado en el estómago antes de la disolución del naproxeno en el intestino delgado. La cubierta entérica impide la liberación del naproxeno a niveles de pH inferiores a 5, proporcionando protección contra la posible toxicidad gástrica local del naproxeno.</p>
<p><b>Naproxeno</b> es un AINE con propiedades analgésicas y antipiréticas. El mecanismo de acción del anión naproxeno, al igual que el de otros AINEs, no se comprende por completo, pero puede estar relacionado con la inhibición de la prostaglandina sintetasa.</p>
<p><b>Esomeprazol</b> es el S-isómero del omeprazol y reduce la secreción de ácido gástrico a través de un mecanismo de acción específico dirigido. El esomeprazol es una base débil y es concentrado y convertido en la forma activa en el ámbito altamente ácido de los canaliculos secretores de las células parietales, donde inhibe la enzima H+K+-ATPasa-la bomba ácida e inhibe la secreción ácida basal como también la estimulada.</p>
<p><b>FARMACOCINÉTICA</b></p>
<p><b>Naproxeno:</b> en condiciones estables, luego de la administración de naproxeno dos veces al día, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de naproxeno dentro de un tiempo promedio de 3 horas luego de la dosis de la mañana y de la noche. El tiempo hasta concentraciones plasmáticas máximas de naproxeno es ligeramente más prolongado en el primer día de administración, con tiempos promedio de 4 horas y 5 horas</p>

para la dosis matinal y vespertina, respectivamente.

Naproxeno es rápida y completamente absorbido a partir del tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad *in vivo* de 95%. Niveles de estado estable de naproxeno se alcanzan en 4 a 5 días.

La administración junto con alimento no afecta la magnitud de la absorción de naproxeno pero retarda significativamente la absorción, cerca de 8 horas, y reduce la concentración plasmática máxima alrededor de un 12%.

Naproxeno tiene un volumen de distribución de 0,16 l/kg. A niveles terapéuticos, el naproxeno se une a albúmina más de un 99%. A dosis de naproxeno mayores de 500 mg/día, se produce un incremento menos que proporcional en los niveles plasmáticos debido a un aumento en la eliminación causado por saturación de enlase a proteína plasmática a dosis más altas (Gss valle promedio 36,5, 49,2 y 56,4 mg/l con dosis diarias de 500, 1.000 y 1.500 mg de naproxeno, respectivamente). El anión naproxeno se ha encontrado en la leche de mujeres en lactancia a una concentración equivalente a aproximadamente 1% de la concentración plasmática máxima de naproxeno. Naproxeno es extensamente metabolizado en el hígado por el sistema del citocromo P450 (CYP), principalmente GYP2C9, a 6-O-desmetil naproxeno. Ni el fármaco original ni los metabolitos inducen enzimas metabolizantes. Tanto el naproxeno como el 6-O-desmetil naproxeno son metabolizados posteriormente a sus respectivos metabolitos conjugados acil glucurónidos.

La vida media de eliminación para el naproxeno es de aproximadamente 9 horas y 15 horas después de la dosis de la manana y de la noche, respectivamente, sin cambio con la dosificación repetida.

La eliminación de naproxeno es 0,13 ml/min/kg. Aproximadamente el 95% del naproxeno en cualquier dosis es excretado en la orina, principalmente como naproxeno (<1%), 6-O-desmetil naproxeno (<1%) o sus conjugados (66% a 92%). Pequeñas cantidades, 3% o menos de la dosis administrada, son excretadas en las heces.

**Esomeprazol:** luego de la administración de dos veces al día, el esomeprazol es rápidamente absorbido, alcanzando concentración plasmática máxima dentro de un tiempo promedio de 0,5-0,75 horas después de la dosis de la mañana y de la noche, tanto el primer día de administración como en estado estable. Las concentraciones plasmáticas máximas de esomeprazol son más altas en estado estable comparadas con las del primer día de dosificación.

La administración junto con alimento no retarda la absorción del esomeprazol pero reduce significativamente la magnitud de absorción, resultando en reducciones de 52% y 75% del área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo y concentración plasmática máxima, respectivamente.

El volumen aparente de distribución de esomeprazol en estado estable en sujetos sanos es de aproximadamente 0,22 l/kg de peso corporal. El esomeprazol se une a proteínas un 97%.

Esomeprazol es completamente melabolizado por el sistema CYP. La mayor parte del metabolismo del esomeprazol depende de la CYP2C19 polimorfa, responsable de la formación de los metabolitos hidroxí y desmetilado del esomeprazol. El resto del metabolismo depende de otra isoforma específica, la CYP3A4, responsable de la formación de la sulfona de esomeprazol, que es el principal metabolito en el plasma. Los principales metabolitos del esomeprazol no ejercen efecto alguno en la secreción de ácido gástrico.

La vida media de eliminación para el esomeprazol es de aproximadamente 1 hora después de la dosis de la mañana y de la noche el primer día, con una vida media de eliminación ligeramente más prolongada en estado estable (1,2-1,5 horas). La depuración total del plasma es de unos 17 litros/hora después de una dosis única y de unos 9 litros/hora después de la administración repetida.

Alrededor del 80% de una dosis oral de esomeprazol se elimina en forma de metabolitos en la orina, y el resto en las heces. Se recupera menos del 1% del medicamento de origen en la orina.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

**Adultos:** 1 comprimido dos veces al día.

Los comprimidos deben deglutirse enteros con agua, no partirse, masticarse o triturarse preferentemente por lo menos 30 minutos antes del consumo de alimentos.

**Poblaciones especiales**

**Pacientes con deficiencia renal:** debe utilizarse con precaución y la función renal debe monitorearse de cerca. Debe considerarse la posibilidad de una reducción en la dosis total diaria.

No es recomendado en pacientes con deficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 ml/minuto) debido a que se ha observado una acumulación de metabolitos de naproxeno en pacientes con falla renal severa y los que se encuentran en diálisis.

**Pacientes con deficiencia hepática leve a moderada:** debe utilizarse con precaución y la función hepática debe monitorearse de cerca. Debe considerarse una reducción en la dosis diaria total.

Está contraindicado en pacientes con deficiencia hepática severa.

**Pacientes de edad avanzada (>65 años):** los pacientes de edad avanzada se encuentran en mayor riesgo de consecuencias serias de reacciones adversas. No es recomendado para uso en niños, debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia.

**CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad conocida al naproxeno, esomeprazol, benzimidazoles sustituidos, o a cualquiera de los excipientes.
- Historia de asma, urticaria o reacciones alérgicas inducidas por la administración de aspirina u otros AINEs.
- Embarazo y lactancia.
- Deficiencia hepática severa (Childs-Pugh C).

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

**Pacientes de edad avanzada**

Debido a la presencia de naproxeno los pacientes de edad avanzada tienen una mayor frecuencia de reacciones adversas a los AINEs, especialmente sangrado gastrointestinal, ulceración y perforación, lo cual puede ser fatal, han sido reportados con todos los AINEs en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas de advertencias o un historial de eventos gastrointestinales serios. Si bien el producto ha sido formulado con esomeprazol para reducir la incidencia de efectos adversos gastrointestinales, incluyendo ulceración por naproxeno y ha mostrado reducir significativamente la incidencia de úlceras gástricas en comparación con naproxeno solo, la ulceración y complicaciones asociadas aún pueden ocurrir. El riesgo de sangrado gastrointestinal, ulceración o perforación con AINEs es mayor con el aumento de dosis, en pacientes con una historia de úlcera, particularmente si es complicado con hemorragia o perforación y en pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben iniciar tratamiento con la dosis más baja disponible.

Los pacientes con una historia de toxicidad gastrointestinal, particularmente en pacientes de edad avanzada, deben reportar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente sangrado gastrointestinal) particularmente en las etapas iniciales de tratamiento.

Se les debe advertir a los pacientes que estén recibiendo AINEs que deben tener precaución con el uso de medicamentos concomitantes que puedan aumentar el riesgo de ulceración o sangrado, como los corticosteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina o agentes antiplaquetarios como aspirina. Cuando se presenta el sangrado gastrointestinal o ulceración en pacientes, se debe interrumpir el tratamiento.

Los AINEs deben administrarse con cuidado a los pacientes con una historia de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn) ya que estas condiciones pueden ser exacerbadas.

Debido a la presencia de esomeprazol, si surge algún síntoma alarmante (por ejemplo, pérdida de peso considerable e involuntaria, vómito recurrente, disfgia, hematemesis o melena) y si se confirma o se sospecha de una úlcera gástrica, debe descartarse la presencia de una enfermedad maligna ya que el tratamiento con esomeprazol puede aliviar los síntomas y retrasar su diagnóstico.

**Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares**

Como con todos los AINEs, se requiere una asesoría y monitoreo apropiados para pacientes con una historia de hipertensión y/o falla congestiva debido a que se ha reportado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINEs.

Los pacientes con hipertensión no controlada, falla cardíaca congestiva, enfermedad isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular sólo deben tratarse con naproxeno después de una consideración cuidadosa. Debe tenerse una consideración similar antes de iniciar el tratamiento a largo plazo de pacientes con factores de riesgo de eventos cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

Estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el naproxeno (1.000 mg diarios) puede estar asociado con un menor riesgo de eventos trombóticos arteriales que los inhibidores selectivos COX-2, pero no puede excluirse un pequeño riesgo. En conjunto, los datos no apoyan un efecto cardioprotector.

**Efectos renales**

La administración de AINEs a largo plazo ha resultado en necrosis papilar y otras lesiones renales. La toxicidad renal también se ha observado en pacientes en quienes las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de AINE puede causar una reducción dosis-dependiente en la formación de prostaglandinas y, posteriormente, en el flujo sanguíneo renal, lo cual puede precipitar la descompensación renal evidente. Los pacientes en alto riesgo de esta reacción son aquellos con función renal alterada, hipovolemia, falla cardíaca, disfunción hepática, depleción de sal, aquellos que están tomando diuréticos e inhibidores de ECA, y los pacientes de edad avanzada. La discontinuación del tratamiento con AINE usualmente va seguida por la recuperación hacia el estado pre-tratamiento.

**Uso en pacientes con función renal alterada:** dado que el naproxeno es eliminado en una gran magnitud (95%) mediante excreción urinaria a través de filtración glomerular, debe utilizarse con gran precaución en pacientes con función renal alterada y el monitoreo de la creatinina sérica y/o depuración de creatinina es aconsejable en estos pacientes. No se recomienda en pacientes que presenten una depuración basal de creatinina inferior a 30 ml/minuto.

La hemodíálisis no disminuye la concentración plamática de naproxeno debido al alto grado de unión a proteínas.

Ciertos pacientes, específicamente aquellos cuyo flujo sanguíneo renal esté comprometido debido a depleción de volumen extracelular, cirrosis del hígado, restricción de sodio, falla cardíaca congestiva y enfermedad renal preexistente, deben recibir una valoración de la función renal, antes y durante el tratamiento. Algunos pacientes de edad avanzada en quienes se puede esperar función renal alterada, al igual que en pacientes que estén utilizando diuréticos, también pueden caer dentro de esta categoría. Debe considerarse una reducción en la dosificación diaria para evitar la posibilidad de acumulación excesiva de metabolitos de naproxeno en estos pacientes.

**Efectos hematológicos**

Los pacientes que presenten trastornos de coagulación o se encuentren recibiendo terapia medicamentosa que interfiera con la homeostasis, deben monitorearse cuidadosamente si reciben productos que contengan naproxeno. Los pacientes en alto riesgo de sangrado y aquellos que se encuentren bajo terapia anticoagulante completa (derivados de dicumarol) pueden estar en alto riesgo de sangrado si se les administran concomitantemente productos que contengan naproxeno.

El naproxeno reduce la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado.

Este efecto debe mantenerse en mente cuando se determinen los tiempos de sangrado.

Cuando ocurre sangrado activo y clínicamente significativo de cualquier fuente, debe discontinuarse el tratamiento.

**Efectos dermatológicos**

Muy rara vez se han reportado reacciones cutáneas serias, algunas de ellas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en asociación con el uso de AINEs. Aunque los pacientes parecen encontrarse en riesgo máximo de estas reacciones tempranamente en el curso del tratamiento, el inicio de la reacción ocurre dentro del primer mes de tratamiento en la mayoría de los casos, debe discontinuarse a la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de las mucosas; o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

**Efectos oculares**

Se recomienda llevar a cabo exámenes oftalmológicos si ocurre algún cambio o alteración en la visión.

**Reacciones anafilácticas (anafilaictoides)**

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad en individuos susceptibles. Las reacciones anafilácticas (anafilaictoides) pueden ocurrir en pacientes con y sin una historia de hipersensibilidad o exposición a la aspirina, otros AINEs o productos que contengan naproxeno. También pueden presentarse en individuos con una historia de angioedema, reactividad broncoespástica (asma), rinitis y pólipos nasales.

**Asma preexistente**

El uso de la aspirina en pacientes con asma sensible a la aspirina ha sido asociado con broncoespasmo severo, el cual puede ser fatal. Debido a que la reactividad cruzada, incluyendo broncoespasmo, entre la aspirina y otros AINEs ha sido reportada en dichos pacientes sensibles a la aspirina, el producto no debe ser administrado a pacientes con esta forma de sensibilidad a la aspirina y debe ser utilizado con precaución en paciente con asma preexistente.

**Inflamación**

Las actividades antipiréticas y antiinflamatorias de naproxeno pueden reducir la fiebre y otros signos de inflamación, disminuyendo así su utilidad como signos diagnósticos.

**Combinación con otros medicamentos**

No se recomienda la combinación de naproxeno con AINEs diferentes a la aspirina, incluyendo inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2, debido a los riesgos acumulativos de inducir eventos serios adversos relacionados con AINEs.

No se recomienda la administración concomitante de esomeprazol y medicamentos como atazanavir y nelfinavir.

**General**

Los pacientes bajo tratamiento a largo plazo (particularmente aquellos tratados por más de un año) deben mantenerse bajo supervisión regular.

**INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

**Uso concomitante no recomendado**

**Agentes antirretrovirales:** se ha reportado que el omeprazol, racemato del esomeprazol, interactúa con algunos medicamentos antirretrovirales. No siempre se conocen la importancia clínica y los mecanismos subyacentes de tales interacciones. La elevación de pH gástrico durante el tratamiento con el omeprazol puede modificar la absorción del antirretroviral. Otro posible mecanismo de interacción es por conducto de la CYP2C19. Tras su coadministración con el omeprazol, se han observado disminuciones de las concentraciones séricas de algunos antirretrovirales como el atazanavir y el nelfinavir, por lo que no se recomienda dicha coadministración. Con otros antirretrovirales como el saquinavir, se han notificado aumentos de las concentraciones séricas. También se ha observado que las concentraciones séricas de algunos antirretrovirales no cambian después de su coadministración con el omeprazol. Dado que el

omeprazol y el esomeprazol tienen efectos farmacodinámicos y propiedades farmacocinéticas similares, no se recomienda la coadministración del esomeprazol con antirretrovirales como el atazanavir y el nelfinavir.

**Uso concomitante con precaución**

**Aspirina:** puede administrarse con un tratamiento de dosis baja de aspirina (≤325 mg/día). En estudios clínicos, los pacientes que estaban tomando el producto en combinación con una dosis baja de aspirina, no presentaron un aumento en la incidencia de úlceras gástricas en comparación con pacientes tratados con el producto solamente. Sin embargo, ei uso concomitante con aspirina pude traer aparejadas reacciones adversas.

Cuando naproxeno es administrado con dosis altas de aspirina, su unión a proteínas se reduce, aunque no se altera la eliminación de naproxeno libre. Se desconoce la importancia clínica de esta interacción.

**Diuréticos:** durante el programa de estudios clínicos y la farmacovigilancia, se ha encontrado que los AINEs pueden reducir el efecto natriurético de la furosemida y las tiazidas en algunos pacientes. Esta respuesta se ha atribuido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales. Durante el tratamiento concomitante con AINEs, el paciente debe ser observado de cerca para detectar signos de falla renal, al igual que para asegurar la eficacia diurética.

**Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs):** estudios epidemiológicos, tanto de caso control como de diseño de cohorte, han demostrado una asociación entre el uso de medicamentos psicotrópicos que interfieren con la captación de serotonina y la incidencia elevada de sangrado gastrointestinal. En dos estudios, el uso concomitante de un AINE o aspirina, potenció el riesgo de sangrado. Aunque estos estudios se enfocaron en el sangrado gastrointestinal alto, existe razón para creer que el sangrado en otros sitios puede potenciarse de manera similar. Por 10 tanto, se debe tener precaución cuando los AINEs, incluyendo inhibidores selectivos COX-2, son administrados simultáneamente con ISRSs.

**Inhibidores de ECA:** los reportes sugieren que los AINEs pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de ECA. Esta interacción debe tenerse en consideración en pacientes que estén tomando AINEs simultáneamente con inhibidores de ECA.

**Litio:** los AINEs han producido un aumento en los niveles plasmáticos de litio y una reducción en la eliminación renal de litio. La concentración mínima promedio de litio aumentó un 15% y la eliminación renal disminuyó aproximadamente un 20%. Estos efectos han sido atribuidos a la Inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales por el AINE. Así pues, cuando los AINEs y el litio son administrados simultáneamente, los sujetos deben recibir una observación cuidadosa de signos de toxicidad por litio.

**Metotrexato:** se ha reportado que los AINEs inhiben competitivamente la acumulación de metotrexato en cortes de riñón de conejo. Se ha reportado que los AINEs reducen la secreción tubular de metotrexato en un modelo animal. Esto puede indicar que pueden aumentar la toxicidad del metotrexato. Debe tenerse precaución cuando se administren AINEs concomitantemente con metotrexato.

**Sulfonilureas, hidantoínas:** el naproxeno está altamente ligado a la albúmina en plasma; por lo tanto tiene un potencial teórico para interacción con otros medicamentos ligados a la albúmina, como las sulfonilureas e hidantoínas. Los pacientes que reciben simultáneamente naproxeno e hidantoína, sulfonamida o sulfonilurea deben observarse para un ajuste en la dosis si es requerido.

**Anticoagulantes:** los AINEs pueden incrementar los efectos anticoagulantes de agentes orales (por ejemplo, warfarina y dicumarol) y heparinas (véase sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

La administración de 40 mg de esomeprazol a pacientes tratados con warfarina, mostró que a pesar del leve aumento en la concentración plasmática del R-isómero menos polente de warfarina, los tiempos de coagulación permanecieron dentro de los límites aceptados; sin embargo, durante la farmacovigilancia se han registrado unos cuantos casos aislados de elevación del RIN de importancia clínica con el tratamiento concomitante con warfarina. Se recomienda un monitoreo estrecho al principio y al final del tratamiento con warfarina u otros derivados cumarínicos.

**Bloqueadores de receptores Beta:** el naproxeno y los AINEs pueden reducir el efecto antihipertensivo del propanolol y otros beta-bloqueadores.

**Ciclosporina/tacrolimus:** al igual que con todos los AINEs, se debe tener precaución cuando se administre ciclosporina o tacrolimus ya que aumentan el riesgo de nefrotoxicidad.

**Probenecid:** el probenecid administrado simultáneamente aumenta los niveles de anión de naproxeno en plasma y extiende significativamente su vida media plasmática.

**Medicamentos con absorción dependiente del pH gástrico:** durante el tratamiento con el esomeprazol, la disminución de la acidez intragástrica puede aumentar o disminuir la absorción de los medicamentos cuyo mecanismo de absorción depende de la acidez gástrica. Al igual que otros inhibidores de la secreción de ácido o antiácidos, la absorción de ketoconazol e itraconazol puede reducirse y la absorción de digoxina puede incrementarse durante el tratamiento con esomeprazol. El tratamiento concomitante con omeprazol (20 mg diarios) y digoxina en sujetos sanos aumentó un 10% la biodisponibilidad de la digoxina (hasta 30% en dos de cada diez sujetos).

**Otra información con relación a las interacciones medicamentosas:** los estudios que evalúan la administración concomitante de esomeprazol y naproxeno o rofecoxib (AINE selectivo de COX-2), no identificaron ninguna interacción clínicamente relevante.

Al igual que con otros AINEs, la administración concomitante de colestiramina puede retrasar la absorción de naproxeno.

El esomeprazol inhibe la CYP2C19, es decir la principal enzima implicada en su metabolismo. El esomeprazol también es metabolizado por CYP3A4. Se ha observado lo siguiente en relación con estas enzimas:

- la administración concomitante de 30 mg de esomeprazol disminuyó en un 45% la depuración del diazepam, un sustrato de la CYP2C19. Esta interacción no tiene probabilidad de presentar relevancia clínica;
- la administración concomitante de 40 mg de esomeprazol produjo un aumento del 13% de las concentraciones plasmáticas mínimas de fenitorna en pacientes epilépticos;
- la administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor combinado de CYP2C 19 y CYP3A4, como el voriconazol, puede resultar en más del doble de la exposición al esomeprazol;
- la administración concomitante de esomaprazol y de la claritromicina (500 mg dos veces al día), un inhibidor de la CYP3A4, resultó en la duplicación de la exposición (ABC) al esomeprazol.

No se requiere ajuste de la dosis de esomeprazol en ninguno de estos casos. Los medicamentos conocidos por inducir el CYP2C19 o el CYP3A4, o ambos (tales como la rifampicina y St. John’s wort) pueden conducir a reducción de los niveles séricos de esomeprazol al incrementar el metabolismo del esomeprazol.

El omeprazol, al igual que el esomeprazol, actúa como inhibidores de la CYP2C19. El omeprazol, administrado en dosis de 40 mg a sujetos saludables en un estudio cruzado, aumentó la C<sub>max</sub> y ABC para el cilostazol en un 18% y 26% respectivamente, y uno de sus metabolitos activos en un 29% y 69%, respectivamente.

La presencia de esomeprazol que también inhibe la función de la enzima CYP2C19 motivo por el cual debe evitarse su administración en combinación con clopidogrel, o sea que dicha asociación disminuye el efecto de clopidogrel.

**Interacción con medicamentos/pruebas de laboratorio:** el naproxeno puede reducir la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de sangrado. Este efecto debe tenerse en cuenta cuando se determinen los tiempos de sangrado.

La administración de naproxeno puede resultar en un aumento de los valores urinarios de esteroides 17-cetogénicos debido a la interacción entre el medicamento y/o sus metabolitos con el m-dinitrobenceno utilizado en este ensayo. Aunque los parámetros de 17-hidroxi-corticosteroides (Prueba de

Porter-Silber) no parecen ser artificialmente alterados, se sugiere que el tratamiento con naproxeno sea temporalmente suspendido 72 horas antes de realizarse pruebas de función renal, si se va a utilizar la prueba de Porter-Silber. El naproxeno puede interferir con algunas pruebas urinarias de ácido 5-hidroxi-indolacético (5HIAA).

#### EMBARAZO Y LACTANCIA

Estudios animales con naproxeno no indican efectos nocivos directos o indirectos con relación al desarrollo embrionario/fetal. Se han reportado anomalías congénitas en asociación con la administración de AINEs en humanos; sin embargo, estas son bajas en frecuencia y no parecen seguir ningún patrón discernible. Como con otros medicamentos de este tipo, el naproxeno produce un retraso en el parto en animales y también afecta el sistema cardiovascular fetal humano (cierre del ductus arterioso). El uso de naproxeno en el último trimestre de embarazo está contraindicado. Los AINEs no deben utilizarse durante los dos primeros trimestres de embarazo, a menos que el beneficio potencial para la paciente sea mayor que el riesgo potencial para el feto.

Los productos que contengan naproxeno no son recomendados en el trabajo de parto debido a que, a través de su efecto inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, el naproxeno puede afectar adversamente circulación fetal e inhibir las contracciones con un aumento en la tendencia al sangrado, tanto en la madre como en el niño.

La información clínica sobre la exposición a esomeprazol durante el embarazo es insuficiente. Los estudios en animales sobre el esomeprazol no han señalado efectos nocivos directos ni indirectos en el desarrollo embrionario o fetal. Los estudios en animaies sobre la mezcla racémica tampoco han revelado efectos nocivos directos ni indirectos en la gestación, el parto o el desarrollo posnatal. Preferentemente no prescribir este medicamento a mujeres embarazadas.

**Lactancia:** naproxeno es excretado en la leche humana. No se sabe si el esomeprazol se secreta en la leche materna humana y no se han realizado estudios en mujeres durante la lactancia. Por lo tanto, no debe utilizarse durante la lactancia.

**EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS**
Al conducir vehículos u operar máquinas debe tenerse en cuenta que algunas de las reacciones adversas (por ejemplo, mareo) reportadas después del uso se pueden reducir la capacidad de reaccionar.

**REACCIONES ADVERSAS**
Las reacciones adversas están clasificadas de acuerdo a la frecuencia y clase de órgano sistémico. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo a la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raros (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raros (<1/10.000), no conocidos (no pueden estimarse por los datos disponibles).

**Naproxeno:** las siguientes reacciones adversas se han reportado en pacientes tratados con naproxeno:

	Frecuente	Poco frecuente / raro
Exploraciones complementarias		Pruebas de función hepática anormales, aumento en el tiempo de sangrado, creatinina sérica elevada
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Arritmia, falla cardíaca congestiva, infarto del miocardio, taquicardia

	Frecuente	Poco frecuente / raro
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Agranulocitosis, anemia aplásica, eosinofilia, granulocitopenia, anemia hemolítica, leucopenia, linfadenopatía, pancitopenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, somnolencia, cefalea, sensación de desmayo, vértigo	Disfunción cognitiva, coma, convulsiones, incapacidad de concentrarse, neuritis óptica, parestesia, síncope, temblor
Trastornos oculares	Alteraciones visuales	Visión borrosa, conjuntivitis, opacidad corneal, papiledema
Trastornos de oído y laberinto	Tíinitus, alteraciones en la audición	Disfunción auditiva
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Disnea	Asma, broncoespasmo, neumonitis eosinofílica, neumonía, edema pulmonar, depresión respiratoria
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia, dolor abdominal, náuseas, vómito, diarrea, estreñimiento, acidez gástrica, úlceras pépticas, estomatitis	Boca seca, esofagitis, úlceras gástricas, gastritis, glositis, eructación, flatulencia, úlceras gástricas/duodenales, sangrado gastrointestinal y/o perforación, melena, hematemesis, pancreatitis, colitis, exacerbación de enfermedad de colon irritable (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn), ulceración gastrointestinal no péptica, sangrado rectal, estomatitis ulcerativa.
Trastornos renales y urinarios		Nefritis glomerular, hematuria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, oliguria/poliuria, proteinuria, falla renal, necrosis papilar renal, necrosis tubular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, equimosis, purpúrea, salpullido cutáneo	Alopecia, exantema, urticaria, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, eritema nodoso, erupción medicamentosa fija, líquen plano, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis fotosensible, reacciones fotosensibles, incluyendo casos raros que semejan porfiria cutánea tarda (seudoporfiria), dermatitis exfoliativa, edema angioneurótico
Trastornos musculo-queléticos y del tejido conjuntivo		Debilidad muscular, mialgia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Trastorno del apetito, retención de líquidos, hiperglicemia, hiperkalemia, hiperuricemia, hipoglicemia, cambios en el peso
Infecciones e infestaciones	Diverticulitis	Meningitis aséptica, infección, sepsis

	Frecuente	Poco frecuente / raro
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión, vasculitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, edema, sudoración, sed	Astenia, malestar general, pirexia
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones anafilácticas, reacciones anafilactoides, reacciones de hipersensibilidad
Trastornos hepatobiliares		Colestasis, hepatitis, ictericia. Falla renal
Trastornos del sistema reproductivo y seno		Infertilidad, desorden menstrual
Trastornos psiquiátricos	Depresión, insomnio	Agitación, ansiedad, confusión, anomalías en el sueño, alucinaciones, nerviosismo

**esomeprazol:** las siguientes reacciones adversas al medicamento se han identificado o sospechado en el programa de estudios clínicos para el esomeprazol con cubierta entérica y/o a partir de la farmacovigilancia. No se encontró que ninguna estuviera relacionada con la dosis.

	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Muy raro
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia, trombocitopenia	Agranulocitosis, pancitopenia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo; parestesia, somnolencia	Disgeusia	
Trastornos oculares			Visión borrosa	
Trastornos de oído y del laberinto		Vértigo		
Trastornos respiratorios torácico y mediastínicos			Broncoespasmo	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas /vómito y estreñimiento	Boca seca	Estomatitis, candidiasis gastrointestinal	

	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Muy raro
Trastornos renales y urinarios				Nefritis Intersticial
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Dermatitis, prurito, urticaria, exantema	Alopecia, fotosensibilidad	Eritema multiforme, síndromeStevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (NET)
Trastornos musculoes-queléticos y del tejido conjuntivo			Artralgia, mialgia	Debilidad muscular
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Edema periférico	Hiponatremia	Hipomagne-semia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración			Malestar general, hiperhidrosis	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad, p. ej. angioedema y reacción o choque anafiláctico	
Trastornos hepatobiliares		Elevaciones de las enzimas hepáticas	Hepatitis acompañada o no de ictericia	Insuficiencia hepática, encefalopatía en pacientes con una enfermedad hepática preexistente
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				GINECOMASTIA
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Agitación, confusión, depresión	Agresividad, alucinaciones

##### SOBREDOSIFICACIÓN

En casos de sobredosis puedan ocurrir náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal; mareos y excepcionalmente, convulsiones. Se debe realizar lavado gástrico, administrar carbón activado y adoptar medidas de sostén.

La hemodiálisis no reduce la concentración plasmática de naproxeno debido a su alta unión a proteínas.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:**
Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247.
Hospital de Niños Dr. Pedro de Elizalde. Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.
Hospital Nacional A. Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.
Hospital de Pediatría Sor María Ludovica. Tel.: (0221) 451-5555\*
**Optativamente otros centros de intoxicaciones.**

#### MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**Conservar a temperatura ambiente, entre 15°C y 30°C. Proteger de la luz.**

**PRESENTACIÓN**
Envases con 30 comprimidos de liberación modificada.

Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud.
Certificado N° 57.145
Dirección Técnica: Diego Saubermann, Farmacéutico.

Fecha última revisión: autorizado por disposición 3129 (27may13).

<sup>[1]</sup> En casos de sobredosis puedan ocurrir náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal; mareos y excepcionalmente, convulsiones