FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Naproxeno/Esomeprazol Sandoz 500 mg/20 mg comprimidos de liberación modificada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación modificada contiene 500 mg de naproxeno y 20 mg de esomeprazol (como magnesio trihidrato).

Excipientes con efecto conocido:
Cada comprimido contiene 24,055 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación modificada con una capa gastrorresistente que contiene naproxeno y una capa de liberación inmediata que contiene esomeprazol.

Comprimidos de forma oblonga, biconvexos (8,9 mm x 19,4 mm), recubiertos por una película amarilla y lisos por ambas caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Naproxeno/esomeprazol está indicado en adultos para el tratamiento sintomático de la artrosis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante, en pacientes con riesgo de desarrollar úlceras gástricas y/o duodenales asociadas a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en los que no se considera suficiente el tratamiento con dosis menores de naproxeno o de otros AINE.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es de 1 comprimido (500 mg/20 mg) dos veces al día.

Los efectos adversos del naproxeno pueden minimizarse empleando la dosis efectiva más baja durante el mínimo tiempo posible (ver sección 4.4). En pacientes no tratados anteriormente con AINE, deberá considerarse una dosis diaria inferior de naproxeno o de otros AINE. Para este fin están disponibles fármacos que no son combinaciones a dosis fijas. Cuando no se considere apropiada la dosis diaria total de 1.000 mg de naproxeno (500 mg dos veces al día), deben utilizarse tratamientos alternativos con dosis más bajas de naproxeno o de otros AINE que no sean combinaciones a dosis fijas.

El tratamiento debe continuarse hasta alcanzar los objetivos individuales de tratamiento, revisarse a intervalos regulares de tiempo e interrumpirse si no se observa ningún beneficio o se observa un empeoramiento.

Debido a la liberación retardada del naproxeno de la formulación con recubrimiento entérico (3-5 horas), naproxeno/esomeprazol no está indicado para el alivio rápido de procesos de dolor agudo (tales como dolor dental). Sin embargo, los brotes de artrosis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante pueden ser tratados con naproxeno/esomeprazol.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal
Naproxeno/esomeprazol debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y siempre con un control estrecho de la función renal. En estos pacientes debe considerarse una reducción de la dosis diaria total de naproxeno (ver secciones 4.4 y 4.5). Cuando la dosis diaria total de 1.000 mg de naproxeno (500 mg dos veces al día) no se considere apropiada, deberán utilizarse tratamientos alternativos con dosis más bajas de naproxeno o de otros AINE que no sean combinaciones a dosis fijas, y además deberá reevaluarse la necesidad de continuar el tratamiento gastroprotector.

Naproxeno/esomeprazol está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/minuto) por haberse observado la acumulación de metabolitos de naproxeno en pacientes con insuficiencia renal grave y en los sometidos a diálisis (ver sección 4.3 y 4.4).

Insuficiencia hepática
Naproxeno/esomeprazol se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada y siempre con un control estrecho de la función hepática. Debe considerarse una reducción de la dosis diaria total de naproxeno (ver secciones 4.4 y 5.2). Cuando la dosis diaria total de 1.000 mg de naproxeno (500 mg dos veces al día) no se considere apropiada, deberán utilizarse tratamientos alternativos con dosis más bajas de naproxeno o de otros AINE que no sean combinaciones a dosis fijas, y además deberá reevaluarse la necesidad de continuar el tratamiento gastroprotector.

Naproxeno/esomeprazol está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3 y 5.2).

Pacientes de edad avanzada (> 65 años)
Los pacientes de edad avanzada tienen un mayor riesgo de sufrir consecuencias graves de las reacciones adversas (ver secciones 4.4 y 5.2). Cuando la dosis diaria total de 1.000 mg de naproxeno (500 mg dos veces al día) no se considere apropiada (por ejemplo en pacientes de edad avanzada con función renal alterada o bajo peso corporal), deberán utilizarse tratamientos alternativos con dosis más bajas de naproxeno o de otros AINE que no sean combinaciones a dosis fijas, y además deberá reevaluarse la necesidad de continuar el tratamiento gastroprotector.

Población pediátrica

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No se ha establecido la seguridad y eficacia de naproxeno/esomeprazol en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración
Naproxeno/Esomeprazol Sandoz 500 mg/20 mg comprimidos de liberación modificada debe tragarse entero con agua, sin partirlo, masticarlo ni triturarlo.

Se recomienda tomar este medicamento al menos 30 minutos antes de la ingesta de alimentos (ver sección 5.2).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a los bencimidazoles sustituidos.
- Antecedentes de asma, urticaria o reacciones de tipo alérgico inducidas por la administración de ácido acetilsalicílico u otros AINE (ver sección 4.4)
- Tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6)
- Insuficiencia hepática grave (p. ej., C de Child-Pugh)
- Insuficiencia cardíaca grave
- Insuficiencia renal grave
- Ulceración péptica activa (ver sección 4.4, efectos gastrointestinales, *Naproxeno)*
- Sangrado GI, cerebrovascular u otros trastornos hemorrágicos (ver sección 4.4, Efectos hematológicos)
- Naproxeno/esomeprazol no debe administrarse conjuntamente con atazanavir y nelfinavir (ver secciones 4.4 y 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

General
La combinación de naproxeno/esomeprazol y AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 debe evitarse, debido a los riesgos acumulativos de inducir acontecimientos adversos graves relacionados con los AINEs. Naproxeno/esomeprazol puede emplearse con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (ver también sección 4.5).

Los efectos adversos pueden minimizarse empleando la dosis efectiva más baja durante el tiempo mínimo necesario para controlar los síntomas (ver sección 4.2, y riesgos GI y cardiovasculares a continuación).

Para prevenir una sobremedicación, el médico prescriptor deberá evaluar, a intervalos clínicamente significativos, basado en los riesgos individuales y dependiendo de las características y de la gravedad de la enfermedad subyacente tratada, si el control del dolor es posible con dosis más bajas de AINEs que no sean combinaciones a dosis fijas.

Cuando no se considere apropiada la dosis diaria total de 1.000 mg de naproxeno (500 mg dos veces al día), deberán utilizarse tratamientos alternativos con dosis más bajas de naproxeno o de otros AINEs que no sean combinaciones a dosis fijas, y además deberá reevaluarse la necesidad de continuar el tratamiento gastroprotector.

Los factores de riesgo para desarrollar complicaciones gastrointestinales asociadas a AINEs incluyen edad avanzada, uso concomitante de anticoagulantes, corticoides, otros AINEs incluyendo dosis bajas de ácido acetilsalicílico, enfermedad cardiovascular debilitante, infección por *Helicobacter pylori*, y antecedentes de úlcera gástrica y/o duodenal y hemorragia gastrointestinal alta.

Naproxeno sólo se debe utilizar después de una valoración rigurosa del balance beneficio-riesgo en pacientes con las siguientes alteraciones:

- Porfirias inducibles.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Lupus eritematoso sistémico y enfermedad mixta del tejido conectivo, ya que se han descrito casos raros de meningitis aséptica en estos pacientes.

Los pacientes con tratamientos de larga duración (en particular aquellos tratados durante más de un año) deben mantenerse bajo vigilancia periódica.

Pacientes de edad avanzada
Naproxeno: los pacientes de edad avanzada presentan un aumento de la frecuencia de reacciones adversas, especialmente sangrado y perforación gastrointestinal, que pueden ser mortales (ver secciones 4.2 y 5.2). El componente esomeprazol de naproxeno/esomeprazol disminuye la incidencia de úlceras en pacientes de edad avanzada.

Efectos gastrointestinales
Naproxeno: Se han comunicado casos de sangrado, ulceración o perforación GI, que pueden ser mortales, con todos los AINE en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas de alarma o antecedentes de episodios GI graves.
El riesgo de sangrado, ulceración o perforación GI con los AINEs es mayor cuanto más alta sea la dosis de AINEs administrada, en pacientes con antecedentes de úlcera, sobre todo si se complica con sangrado o perforación (ver sección 4.3), y en pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben iniciar el tratamiento con la dosis más baja disponible. En estos pacientes, debe considerarse la terapia de combinación con medicamentos protectores (por ej. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones), así como en aquellos pacientes que requieran dosis bajas de forma concomitante de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos capaces de aumentar el riesgo gastrointestinal (ver a continuación y 4.5). El componente esomeprazol de naproxeno/esomeprazol es un inhibidor de la bomba de protones.

Los pacientes con antecedentes de toxicidad GI, particularmente los pacientes de edad avanzada, deben informar de cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente sangrado GI), sobre todo en las fases iniciales del tratamiento.

Se recomienda precaución en los pacientes que reciban AINE al mismo tiempo que otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo de ulceración o sangrado, como corticosteroides orales, anticoagulantes como la warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o antiagregantes plaquetarios como el ácido acetilsalicílico (para más información sobre el uso de naproxeno/esomeprazol junto con ácido acetilsalicílico en dosis bajas, ver sección 4.5).

Las complicaciones de las úlceras, tales como sangrado, perforación y obstrucción no se han estudiado en los ensayos con naproxeno/esomeprazol.

Cuando se produzca sangrado o úlcera GI en pacientes que estén recibiendo naproxeno/esomeprazol, deberá interrumpirse el tratamiento (ver sección 4.3).

En los pacientes que tengan antecedentes de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), se recomienda administrar AINEs con precaución ya que pueden agravar su enfermedad (ver sección 4.8 – Reacciones adversas).

Esomeprazol: en presencia de algún síntoma de alarma (p. ej., pérdida de peso involuntaria y significativa, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis o melena) y ante la sospecha o presencia de úlcera gástrica, deberá descartarse la posibilidad de un proceso maligno, ya que el tratamiento con esomeprazol magnésico puede aliviar los síntomas y retrasar el diagnóstico.

A pesar de la adición del esomeprazol al comprimido de combinación podría manifestarse dispepsia (ver sección 5.1).

El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede causar un ligero aumento del riesgo de infecciones gastrointestinales como *Salmonella* y *Campylobacter* (ver sección 5.1).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Esomeprazol, como todos los medicamentos que bloquean el ácido, puede reducir la absorción de vitamina B_{12} (cianocobalamina) debido a hipo o aclorhidria. Esto debe ser considerado en el tratamiento a largo plazo de pacientes con reservas corporales reducidas o con factores de riesgo de absorción reducida de vitamina B_{12}.

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares
Naproxeno: Se recomienda una monitorización y asesoramiento adecuados de los pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva leve a moderada, ya que se han descrito casos de retención de líquidos y edema asociados al tratamiento con AINEs.

Los datos procedentes de estudios clínicos y epidemiológicos sugieren que el uso de coxibs y algunos AINEs (en especial a dosis altas y en tratamientos a largo plazo) podría asociarse a un pequeño aumento del riesgo de eventos aterotrombóticos (p. ej., infarto de miocardio o ictus). Aunque los datos sugieren que el uso de naproxeno (1.000 mg al día) podría estar relacionado con un riesgo menor, no puede descartarse cierto riesgo.

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular deben recibir tratamiento con naproxeno solamente después de una cuidadosa valoración. Deberá prestarse la misma consideración antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo de episodios cardiovasculares (por ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

Efectos renales
Naproxeno: La administración de AINEs a largo plazo ha causado necrosis papilar renal y otras lesiones renales. También se ha observado toxicidad renal en pacientes en los que las prostaglandinas renales realizan una función compensadora en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINEs puede causar una reducción dosis-dependiente de la formación de prostaglandinas y, secundariamente, en el flujo sanguíneo renal, lo que puede precipitar una descompensación renal. Los pacientes con máximo riesgo de sufrir esta reacción son los que presentan insuficiencia renal, hipovolemia, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, depleción salina, aquellos en tratamiento con diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), o antagonistas del receptor de la angiotensina II y los pacientes de edad avanzada. La interrupción del tratamiento con AINE suele ir seguida de la recuperación del paciente al estado anterior al tratamiento (ver también más adelante y secciones 4.2 y 4.5).
Se ha observado nefritis tubulointersticial aguda (NTI) en pacientes durante el tratamiento con productos que contienen esomeprazol y naproxeno, y puede aparecer en cualquier momento durante el tratamiento con naproxeno/esomeprazol (véase la sección 4.8).
La nefritis tubulointersticial aguda puede evolucionar a insuficiencia renal.
En caso de sospecha de NTI, se debe suspender el tratamiento con naproxeno/esomeprazol e iniciar inmediatamente el tratamiento adecuado.

Uso en pacientes con insuficiencia renal
Debido a que el naproxeno y sus metabolitos se eliminan en su mayor parte (95%) a través de la orina vía filtración glomerular, debe ser usado con mucha precaución en pacientes con insuficiencia renal y se recomienda realizar un control de la creatinina sérica y/o del aclaramiento de creatinina en estos pacientes. El uso de naproxeno/esomeprazol está contraindicado en pacientes con un valor inicial de aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/minuto (ver sección 4.3).

La hemodiálisis no reduce la concentración plasmática de naproxeno debido al elevado porcentaje de unión a proteínas.

En determinados pacientes, especialmente en los que presentan un compromiso del flujo sanguíneo renal por depleción del volumen extracelular, cirrosis hepática, restricción del sodio, insuficiencia cardíaca congestiva o nefropatía previa, deberá evaluarse la función renal antes y durante el tratamiento con naproxeno/esomeprazol. En esta misma categoría pueden estar también algunos pacientes de edad

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

avanzada en los que sea previsible un deterioro de la función renal, así como los que usen diuréticos, inhibidores de la ECA o antagonistas del receptor de la angiotensina II. En estos pacientes debe considerarse una reducción de la dosis diaria para evitar la posibilidad de una acumulación excesiva de metabolitos del naproxeno.

Efectos hepáticos
En pacientes que estén tomando AINEs, pueden ocurrir elevaciones limítrofes de una o más de las pruebas hepáticas. Las anormalidades hepáticas pueden ser resultado de una hipersensibilidad más que de una toxicidad directa. Se han notificado casos raros de reacciones hepáticas graves, incluyendo ictericia y hepatitis fulminante mortal, necrosis hepática e insuficiencia hepática, algunos de ellos con desenlace mortal.

Síndrome hepatorrenal
El uso de AINEs puede estar asociado a insuficiencia renal en pacientes con cirrosis hepática grave. Frecuentemente, estos pacientes también tienen coagulopatía concomitante relacionada con la síntesis inadecuada de los factores de coagulación. Los efectos antiplaquetarios asociados con naproxeno podrían aumentar aún más el riesgo de hemorragia grave en estos pacientes.

Efectos hematológicos
Naproxeno: Los pacientes con trastornos de la coagulación o que estén recibiendo tratamiento farmacológico que interfiera en la hemostasia deben someterse a una estrecha vigilancia cuando se les administren productos que contengan naproxeno.
Los pacientes con un riesgo elevado de hemorragia y los que reciban tratamiento completo anticoagulante (p. ej., derivados del dicumarol) pueden tener un mayor riesgo de sangrado si se les administran al mismo tiempo productos que contienen naproxeno (ver sección 4.5).

El naproxeno reduce la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de coagulación. Este efecto debe tenerse en cuenta cuando se determinen los tiempos de coagulación.

Cuando se produzca un sangrado activo y clínicamente significativo de cualquier origen en pacientes que estén recibiendo naproxeno/esomeprazol, deberá interrumpirse el tratamiento.

Efectos oculares
Naproxeno: Debido a los hallazgos adversos oculares en los estudios con AINEs en animales, se recomienda llevar a cabo un examen oftalmológico en caso de aparecer cualquier cambio o alteración en la visión.

Efectos dermatológicos
Naproxeno: se han notificado reacciones cutáneas graves poscomercialización, algunas de ellas mortales, como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, en asociación con el uso de AINEs (ver sección 4.8). Los pacientes parecen tener un mayor riesgo de sufrir estas reacciones en las fases iniciales del tratamiento, puesto que en la mayoría de los casos la reacción ocurre en el primer mes de tratamiento. Se han notificado reacciones a medicamento con eosinofilia y con síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes que toman AINEs. Naproxeno/esomeprazol debe suspenderse inmediatamente si aparecen síntomas que sugieran de estas reacciones.
Si el paciente ha desarrollado SJS, NET o DRESS con el uso de naproxeno/esomeprazol, el tratamiento no debe reiniciarse y se debe interrumpir permanentemente tan pronto como se produzca el primer episodio de erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Esomeprazol: los inhibidores de la bomba de protones se asocian a casos muy infrecuentes de lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS). Si se producen lesiones, especialmente en zonas de la piel expuestas al sol, acompañadas de artralgia, el paciente debe solicitar asistencia médica rápidamente y el profesional sanitario debe considerar la interrupción del tratamiento con naproxeno/esomeprazol. El LECS después del tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones puede aumentar el riesgo de LECS con otros inhibidores de la bomba de protones.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Reacciones anafilácticas (anafilactoides)
Naproxeno: pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad en individuos susceptibles. Las reacciones anafilácticas (anafilactoides) pueden producirse en pacientes con o sin antecedentes de hipersensibilidad o exposición al ácido acetilsalicílico, otros AINEs o productos que contienen naproxeno. Pueden ocurrir también en sujetos con antecedentes de angioedema, reactividad broncoespástica (p. ej., asma), rinitis y pólipos nasales.

Asma preexistente
Naproxeno: el uso de ácido acetilsalicílico en pacientes asmáticos con hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico se ha asociado a un broncoespasmo intenso, que puede ser mortal. Debido a que se ha descrito reactividad cruzada, incluyendo broncoespasmo, entre el ácido acetilsalicílico y otros AINEs, en pacientes con hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, no se debe administrar naproxeno/esomeprazol a pacientes con ese tipo de hipersensibilidad (ver sección 4.3) y debe ser administrado con precaución a pacientes con asma preexistente.

Inflamación
Naproxeno: Las actividades antipiréticas y antiinflamatorias del naproxeno pueden reducir la fiebre y otros signos de inflamación, por lo que disminuye su utilidad como signos diagnósticos.

Fertilidad femenina
El uso de naproxeno/esomeprazol, al igual que cualquier medicamento que inhiba la síntesis de ciclooxigenasa / prostaglandina, puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que estén intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o en las que estén sometidas a un estudio de la infertilidad, debe considerarse la retirada de naproxeno/esomeprazol (ver sección 4.6).

Combinación con otros medicamentos
No se recomienda la administración conjunta de atazanavir con inhibidores de la bomba de protones (ver sección 4.5). Si la combinación de atazanavir con un inhibidor de la bomba de protones es inevitable, se recomienda una estrecha monitorización clínica (p. ej., carga del virus) en combinación con un aumento en la dosis de atazanavir a 400 mg con 100 mg de ritonavir; no debe superarse la dosis de 20 mg de esomeprazol y por lo tanto naproxeno/esomeprazol no debe utilizarse de forma concomitante con atazanavir (ver sección 4.3).

Esomeprazol es un inhibidor de CYP2C19. Al iniciar o finalizar el tratamiento con esomeprazol, debe considerarse el potencial de interacciones con los fármacos metabolizados por CYP2C19. Se ha observado una interacción entre clopidogrel y esomeprazol (ver sección 4.5). Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. Como medida de precaución, se debe desaconsejar el uso concomitante de esomeprazol y clopidogrel.

Hipomagnesemia
Se han notificado casos de hipomagnesemia grave en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones (IBP) como esomeprazol durante al menos tres meses, y en la mayoría de los casos durante un año. Pueden tener lugar manifestaciones graves de la hipomagnesemia, como la fatiga, tetania, delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular, pero es posible que comiencen de forma ligera y podrían pasarse por alto. En la mayoría de los pacientes afectados, la hipomagnesemia mejoró después de la suplementación con magnesio y la suspensión del PPI.
En pacientes para los que se espera que estén en tratamiento prolongado o para aquellos que toman IBP con digoxina o medicamentos que pueden causar hipomagnesemia (p. ej., diuréticos), el profesional sanitario deberá valorar la medida de los niveles de magnesio antes de empezar el tratamiento con IBP y periódicamente durante el tratamiento.

Fracturas de huesos
Los inhibidores de la bomba de protones, sobre todo si se usan en dosis altas y durante largos períodos de tiempo (> 1 año), podrían elevar ligeramente el riesgo de fractura de cadera, muñeca y columna, sobre todo en pacientes de edad avanzada o en presencia de otros factores reconocidos de riesgo. Los estudios

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

observacionales sugieren que los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar el riesgo general de fracturas entre un 10-40%. Parte de este aumento podría ser debido a otros factores de riesgo. Los pacientes con riesgo de osteoporosis deberán recibir tratamiento de acuerdo a las guías clínicas en vigor y deberán asegurarse una ingesta adecuada de vitamina D y calcio.

Interferencias con las pruebas de laboratorio
Las concentraciones elevadas de Cromogranina A (CgA) pueden interferir en las exploraciones de los tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con naproxeno/esomeprazol se debe interrumpir durante al menos cinco días antes de la medida de CgA (ver sección 5.1). Si los niveles de CgA y gastrina no vuelven al intervalo de referencia después de la medición inicial, se deben repetir las mediciones 14 días después de la suspensión del tratamiento con el inhibidor de la bomba de protones.

Advertencias sobre excipientes
Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido de liberación modificada, es decir, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Contraindicaciones del uso concomitante (ver sección 4.3)
Medicamentos antirretrovirales
Se ha descrito la interacción de omeprazol, racemato del D + S-omeprazol (esomeprazol) con algunos antirretrovirales. No siempre se conoce la importancia clínica y los mecanismos de estas interacciones. El aumento del pH gástrico durante el tratamiento con omeprazol puede modificar la absorción del antirretroviral. Otros posibles mecanismos de interacción tienen lugar a través de CYP2C19. Se ha observado una disminución de las concentraciones séricas de algunos antirretrovirales, como atazanavir y nelfinavir, cuando se administran al mismo tiempo que omeprazol. La co-administración de omeprazol (40 mg una vez al día) con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg a voluntarios sanos resultó en una reducción sustancial en la exposición al atazanavir (aproximadamente una disminución del 75% en el AUC, C_{max} y C_{min}). El aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg no compensó el impacto del omeprazol sobre la exposición al atazanavir. La co-administración de omeprazol (40 mg al día) redujo el AUC, C_{max} y C_{min} medios de nelfinavir en un 36-39% y el AUC, C_{max} y C_{min} medios del metabolito farmacológicamente activo, M8, en un 75-92%.

Con otros antirretrovirales, como el saquinavir, se han descrito concentraciones séricas elevadas. Asimismo, también hay otros medicamentos antirretrovirales para los que no se han descrito cambios en los niveles séricos al administrarlos junto con omeprazol.

No se han llevado a cabo estudios de interacción con naproxeno/esomeprazol y atazanavir, sin embargo, debido a las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas similares del omeprazol y el esomeprazol, no se recomienda la administración concomitante de atazanavir y nelfinavir con esomeprazol y su administración concomitante con naproxeno/esomeprazol está contraindicada (ver sección 4.3).

Uso concomitante con precaución
Otros analgésicos incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2
Debe evitarse el uso concomitante de dos o más AINE debido a que esto puede aumentar el riesgo de reacciones adversas, especialmente úlceras y sangrado gastrointestinales. No se recomienda el uso concomitante de naproxeno/esomeprazol con otros AINE, excepto ácido acetilsalicílico a dosis bajas (≤ 325 mg/día) (ver sección 4.4).

Ácido acetilsalicílico
Naproxeno/esomeprazol puede administrarse junto con ácido acetilsalicílico a dosis bajas (≤325 mg/día). En los ensayos clínicos, los pacientes que tomaron naproxeno/esomeprazol en combinación con ácido acetilsalicílico a dosis bajas no presentaron una mayor incidencia de úlceras gástricas que los pacientes que

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

recibieron tratamiento sólo con naproxeno/esomeprazol (ver sección 5.1). Sin embargo, el uso simultáneo de ácido acetilsalicílico y naproxeno/esomeprazol puede aumentar el riesgo de acontecimientos adversos graves (ver secciones 4.4 y 4.8).

Los datos clínicos farmacodinámicos sugieren que el uso concomitante de naproxeno más de un día consecutivamente puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la actividad plaquetaria y esta inhibición puede persistir hasta varios días después de suspender el tratamiento con con naproxeno. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción.

Tacrólimus
Como con todos los AINE, existe un posible riesgo de nefrotoxicidad al administrar naproxeno con tacrolimus. Se ha notificado un aumento de los niveles séricos de tacrolimus en la administración concomitante de esomeprazol. Durante el tratamiento con naproxeno/esomeprazol, debe realizarse un aumento del control de las concentraciones de tacrolimus, así como la función renal (aclaramiento de creatinina), y ajustar la dosis de tacrolimus si fuera necesario.

Ciclosporina
Como con todos los AINE, se aconseja precaución al administrar ciclosporina de forma concomitante debido al aumento de nefrotoxicidad.

Diuréticos
Los estudios clínicos, así como la vigilancia post-comercialización, han demostrado que los AINE pueden reducir el efecto natriurético de la furosemida y las tiazidas en algunos pacientes. Esta respuesta ha sido atribuida a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales. Durante el tratamiento concomitante con AINE, el paciente debe ser sometido a una estrecha vigilancia para detectar signos de insuficiencia renal, así como para verificar la eficacia diurética (ver sección 4.4).

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)
El uso concomitante de AINE, incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2 e ISRS aumentan el riesgo de sangrado gastrointestinal (ver sección 4.4).

Corticosteroides
Hay un incremento del riesgo de sangrado gastrointestinal cuando los corticosteroides se combinan con AINE, incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2. Se recomienda tener precaución cuando se administren AINE y corticoides de forma concomitante (ver sección 4.4).

*Inhibidores de la ECA/*Antagonistas del receptor de la angiotensina II
Los informes indican que los AINE pueden reducir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina II. Los AINEs podrían también aumentar el riesgo de insuficiencia renal asociada al uso de inhibidores de la ECA o antagonistas del receptor de la angiotensina II. La combinación de AINE, inhibidores de la ECA o antagonistas del receptor de la angiotensina II debe ser administrada con precaución en pacientes de edad avanzada, depleción de volumen, o insuficiencia de la función renal (ver sección 4.4).

Digoxina
Los AINE pueden aumentar los niveles plasmáticos de glucósidos cardíacos cuando se administran de forma concomitante con glucósidos cardíacos como la digoxina.

Litio
Los AINE han producido elevación de la concentración plasmática de litio y reducción del aclaramiento renal de litio. Estos efectos se han atribuido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales por acción de los AINE. Por tanto, cuando se administren AINE y litio a la vez, deberá vigilarse estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad por litio.

Metotrexato

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se ha notificado el aumento de los niveles de metotrexato en algunos pacientes cuando se administra conjuntamente con inhibidores de la bomba de protones. Se ha observado que los AINE reducen la secreción tubular de metotrexato en el modelo animal. Esto puede indicar que esomeprazol y naproxeno podrían aumentar, ambos, la toxicidad de metotrexato. Es probable que la relevancia clínica sea mayor en los pacientes que reciben dosis elevadas de metotrexato y en pacientes con disfunción renal. Se debe tener precaución cuando se administra naproxeno/esomeprazol concomitantemente con metotrexato. Se debe considerar una retirada temporal de naproxeno/esomeprazol durante la administración de dosis altas de metotrexato.

Sulfonilureas, hidantoínas
Naproxeno se une en una elevada proporción a la albúmina plasmática, por lo que, en teoría, puede interaccionar con otros fármacos unidos a la albúmina como las sulfonilureas y las hidantoínas. Los pacientes que reciben naproxeno y una hidantoína, sulfamida o sulfonilurea de forma concomitante deben mantenerse bajo observación por si necesitan un ajuste de la dosis.

Clopidogrel
Los resultados de los estudios en sujetos sanos han mostrado una interacción farmacocinética (PK)/ farmacodinámica (PD) entre clopidogrel (300 mg dosis de carga/75 mg dosis de mantenimiento diaria) y esomeprazol (40 mg al día vía oral) dando lugar a una exposición disminuida del metabolito activo de clopidogrel en un promedio del 40% y resultando en una inhibición máxima disminuida (inducida por ADP) de la agregación plaquetaria en un promedio del 14%.

Cuando se administró clopidogrel junto con una combinación a dosis fijas de esomeprazol 20 mg + ácido acetil salicílico 81 mg comparado con clopidogrel sólo en un estudio en sujetos sanos, hubo una exposición disminuida de casi el 40% del metabolito activo de clopidogrel. Sin embargo, los niveles máximos de inhibición (inducida por ADP) de agregación plaquetaria en estos sujetos fueron los mismos en ambos grupos.

No se han realizado estudios clínicos sobre la interacción entre clopidogrel y la combinación a dosis fijas de naproxeno + esomeprazol (naproxeno/esomeprazol).

En los estudios observacionales y clínicos se han notificado datos inconsistentes sobre las implicaciones clínicas de esta interacción PK/PD de esomeprazol en relación a los acontecimientos cardiovasculares graves. Como precaución, debería desaconsejarse el uso concomitante de naproxeno/esomeprazol con clopidogrel (ver sección 4.4).

Anticoagulantes e inhibidores de la agregación plaquetaria
Los AINE pueden potenciar los efectos de los anticoagulantes orales (por ej. warfarina, dicumarol), heparinas e inhibidores de la agregación plaquetaria (ver sección 4.4).

La administración concomitante de 40 mg de esomeprazol a pacientes tratados con warfarina reveló que, a pesar de una ligera elevación de la concentración plasmática mínima del isómero R menos potente de la warfarina, los tiempos de coagulación estuvieron dentro del intervalo aceptado. No obstante, se han descrito casos de uso post-comercialización en los que se ha producido una elevación clínicamente significativa del INR durante el tratamiento simultáneo con warfarina. Se recomienda una estrecha vigilancia al inicio y al final del tratamiento con warfarina o con otros derivados de la cumarina.

Betabloqueantes
El naproxeno y otros AINE pueden reducir el efecto antihipertensivo del propranolol y otros betabloqueantes.

Probenecid
La administración concomitante de probenecid aumenta las concentraciones plasmáticas de aniones de naproxeno y prolonga su semivida plasmática de forma significativa.

Medicamentos cuya absorción depende del pH gástrico

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La supresión del ácido gástrico durante el tratamiento con esomeprazol y otros IBP puede disminuir o aumentar la absorción de otros medicamentos con una absorción dependiente del pH gástrico. Al igual que con otros medicamentos que disminuyen la acidez intragástrica, la absorción de medicamentos tales como ketoconazol, itraconazol, posaconazol y erlotinib puede disminuir, mientras que la absorción de medicamentos tales como digoxina puede aumentar durante el tratamiento con esomeprazol. Se debería evitar el uso concomitante con posaconazol y erlotinib. El tratamiento concomitante de omeprazol (20 mg al día) y digoxina en voluntarios sanos aumentó la biodisponibilidad de la digoxina en un 10% (hasta el 30% en dos de cada 10 personas).

Otras informaciones sobre interacciones farmacológicas
En los estudios sobre la administración conjunta de esomeprazol y naproxeno (AINE no selectivo) o rofecoxib (AINE selectivo de la COX-2) no se ha podido identificar ninguna interacción clínicamente relevante.

Como ocurre con otros AINE, la administración conjunta de colestiramina puede retrasar la absorción de naproxeno.
En voluntarios sanos, la administración concomitante de 40 mg de esomeprazol provocó un aumento del 32% del área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) y una prolongación del 31% de la semivida de eliminación ($t_{½}$), pero no hubo aumento significante en los niveles plasmáticos máximos de cisaprida. El intervalo QTc ligeramente prolongado observado después de la administración de cisaprida sola, no se prolongó más cuando la cisaprida se administró en combinación con esomeprazol (ver también sección 4.4).
Se ha demostrado que esomeprazol no tiene efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de la amoxicilina y quinidina.

Esomeprazol inhibe al CYP2C19, la principal enzima metabolizadora del esomeprazol. El esomeprazol es metabolizado también por el CYP3A4. En relación a estas enzimas, se ha observado lo siguiente:
- La administración simultánea de 30 mg de esomeprazol disminuyó el aclaramiento del sustrato de CYP2C19, diazepam, en un 45%. Es poco probable que esta interacción tenga relevancia clínica.
- La administración simultánea de 40 mg de esomeprazol aumentó en un 13% las concentraciones plasmáticas mínimas de fenitoína en pacientes epilépticos.
- La administración conjunta de esomeprazol y un inhibidor combinado de CYP2C19 y CYP3A4, como el voriconazol, puede aumentar a más del doble la exposición al esomeprazol.
- La administración conjunta de esomeprazol y un inhibidor de la CYP3A4, la claritromicina (500 mg dos veces al día), aumentó el doble la exposición (AUC) al esomeprazol.

No se requiere un ajuste de dosis de esomeprazol en ninguno de estos casos.

Los medicamentos que inducen el CYP2C19 o el CYP3A4 o ambos (como la rifampicina y la hierba de San Juan) pueden conllevar la disminución de los niveles séricos de esomeprazol al aumentar el metabolismo de esomeprazol.

El omeprazol, al igual que el esomeprazol actúan como inhibidores del CYP2C19. El omeprazol, administrado en dosis de 40 mg a voluntarios sanos en un estudio cruzado, aumentó la C_{max} y el AUC del cilostazol en un 18% y un 26% respectivamente, y uno de sus metabolitos activos en un 29% y un 69% respectivamente.

Los datos en animales indican que los AINE pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociadas a antibióticos quinolónicos. Los pacientes que toman quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.

Interacción entre el medicamento y las pruebas de laboratorio
Naproxeno puede reducir la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de coagulación. Este efecto debe tenerse en cuenta cuando se determinen los tiempos de coagulación.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La administración de naproxeno puede aumentar los valores urinarios de los esteroides 17-cetogénicos debido a una interacción entre el fármaco y/o sus metabolitos con m-di-nitrobenceno utilizado en esta valoración. Aunque las determinaciones de 17- hidroxi-corticosteroides (método de Porter-Silber) no parecen verse afectadas por la presencia de artefactos, se recomienda suspender temporalmente el tratamiento con naproxeno 72 horas antes de realizar las pruebas de la función suprarrenal si se va a utilizar el método de Porter-Silber.

Naproxeno puede interferir con algunos análisis urinarios del ácido 5-hidroxi-indolacético (5HIAA).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Naproxeno:

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar de forma negativa al embarazo y/o al desarrollo embrio/fetal. Los datos de los estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto o de malformación cardíaca y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular aumentó desde menos de un 1% hasta aproximadamente un 1,5%. Se cree que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, se ha observado que la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas provoca un aumento de las muertes pre y post implantación y de la letalidad embrionaria-fetal. Además, se han registrado aumentos de las incidencias de varias malformaciones, incluyendo las cardiovasculares, en animales a los que se les administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el periodo organogénico (ver sección 5.3).

En las mujeres que estén intentando quedarse embarazadas o durante el primer y segundo trimestre de embarazo, no debe administrarse naproxeno/esomeprazol a menos que el beneficio potencial para la paciente supere el riesgo potencial para el feto. A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de naproxeno/esomeprazol puede causar oligohidramnios como resultado de una disfunción renal del feto. Esto puede ocurrir poco después de iniciar el tratamiento y generalmente es reversible al suspenderlo. Además, se han notificado casos de constricción del ductus arteriosus en el segundo trimestre después del tratamiento, la mayoría de los cuales se resolvieron tras la interrupción del tratamiento. Por lo tanto, si se utiliza naproxeno en mujeres que estén intentando concebir o durante el primer y segundo trimestre de embarazo, la dosis debe ser lo más baja posible y la duración del tratamiento lo más corta posible.
A partir de la semana 20 de gestación después de la exposición a naproxeno/esomeprazol durante varios días, debe considerarse el control prenatal de oligohidramnios y constricción del ductus arteriosus. Si se detecta oligohidramnios o constricción del ductus arteriosus naproxeno/esomeprazol debe suspenderse.
Durante el tercer trimestre de embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- toxicidad cardiopulmonar (constricción prematura/ cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar);
- disfunción renal (ver más arriba);

a la madre y al neonato, al final del embarazo, a:

- una posible prolongación del tiempo de hemorragia, un efecto antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas.
- inhibición de las contracciones uterinas que conduce al retraso o prolongación del parto.

Por lo tanto, naproxeno/esomeprazol está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver sección 4.3).

Esomeprazol:

Existen datos limitados sobre el uso de esomeprazol en mujeres embarazadas. Con la mezcla racémica omeprazol, los datos sobre un mayor número de embarazos expuestos procedentes de estudios epidemiológicos indican que no existen efectos fetotóxicos ni malformaciones. Los estudios en animales con esomeprazol no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al desarrollo embrionario/fetal. Los estudios en animales con la mezcla racémica no indican que puedan producirse efectos perjudiciales directos o indirectos sobre el embarazo, parto o desarrollo post-natal.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Lactancia
Naproxeno se excreta en cantidades muy bajas en la leche materna. Se desconoce si esomeprazol se excreta en la leche materna. Un caso publicado sobre la mezcla racémica de omeprazol indicó la excreción de cantidades bajas en la leche materna humana (dosis ajustada en función del peso <7%). No se debe utilizar naproxeno/esomeprazol durante la lactancia.

Fertilidad
El uso de AINE como naproxeno puede reducir la fertilidad femenina. No se recomienda el uso de naproxeno/esomeprazol en mujeres que estén intentando quedarse embarazadas (ver sección 4.4).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de naproxeno/esomeprazol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña; y se basa en que algunos de los efectos adversos (p. ej., mareo) descritos con el uso de naproxeno/esomeprazol pueden reducir la capacidad de reacción.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
Se ha incluido esomeprazol de liberación inmediata en la formulación del comprimido para disminuir la incidencia de efectos adversos gastrointestinales debidos a naproxeno. Se ha demostrado que naproxeno/esomeprazol reduce significativamente la incidencia de úlceras gástricas y los acontecimientos adversos en el tracto gastrointestinal superior asociados a AINE, en comparación con naproxeno solo (ver sección 5.1).

No se obtuvieron datos nuevos sobre seguridad durante el tratamiento con naproxeno/esomeprazol en la población total del estudio (n=1157) en comparación con los perfiles de seguridad bien conocidos de los dos principios activos, naproxeno y esomeprazol.

Resumen tabulado de las reacciones adversas
Las reacciones adversas se ordenan según la frecuencia y la clasificación por órganos y sistemas. La frecuencia de las reacciones adversas se define mediante la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

1- Naproxeno/esomeprazol
Se han notificado las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con naproxeno/esomeprazol en ensayos clínicos

	Muy frecuentes	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**
Infecciones e infestaciones			infección	diverticulitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				eosinofilia, leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico				reacciones de hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			trastornos del apetito	retención de fluidos, hiperpotasemia, hiperuricemia
Trastornos psiquiátricos			ansiedad, depresión, insomnio	confusión, sueños anómalos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del sistema nervioso		mareo, cefalea, alteración del gusto	parestesia, síncope	somnolencia, temblor
Trastornos del oído y del laberinto			acúfenos, vértigo	
Trastornos cardíacos			arritmia, palpitaciones	infarto de miocardio, taquicardia
Trastornos vasculares		hipertensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			asma, broncoespasmo, disnea	
Trastornos gastrointestinales	dispepsia	dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, esofagitis, flatulencia, úlceras gástricas/ duodenales*, gastritis, náuseas, vómitos	sequedad de boca, eructos, sangrado gastrointestinal, estomatitis	glositis, hematemesis, sangrado rectal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		erupción cutánea	dermatitis, hiperhidriosis, prurito, urticaria	alopecia, equimosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		artralgia	mialgia	
Trastornos renales y urinarios				proteinuria, insuficiencia renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				trastornos menstruales
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		edema	astenia, fatiga, fiebre	
Exploraciones complementarias			anomalías en los ensayos de la función hepática, elevación de la creatinina sérica	

*detectadas en endoscopias rutinarias programadas

2- Naproxeno

Se han notificado las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con naproxeno en ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización.

	Frecuentes	Poco frecuentes/Raras	No conocidas
Infecciones e infestaciones	diverticulitis	meningitis aséptica, infección, septicemia	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Frecuentes	Poco frecuentes/Raras	No conocidas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		agranulocitosis, anemia aplásica, eosinofilia, granulocitopenia, anemia hemolítica, leucopenia, linfadenopatía, pancitopenia, trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico		reacciones anafilácticas, reacciones anafilactoides, reacciones de hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		trastornos del apetito, retención de líquidos, hiperglucemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoglucemia, cambios de peso	
Trastornos psiquiátricos	depresión, insomnio	agitación, ansiedad, confusión, alteraciones del sueño, alucinaciones, nerviosismo	
Trastornos del sistema nervioso	mareo, somnolencia, cefalea, sensación de mareo, vértigo	disfunción cognitiva, coma, convulsiones, incapacidad para concentrarse, neuritis óptica, parestesia, síncope, temblores	
Trastornos oculares	alteración de la visión	visión borrosa, conjuntivitis, opacidad de la córnea, papiledema, papilitis	
Trastornos del oído y del laberinto	acúfenos, alteración de la audición	pérdida auditiva	
Trastornos cardíacos	palpitaciones	arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, taquicardia	
Trastornos vasculares		hipertensión, hipotensión, vasculitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	disnea	asma, broncoespasmo, neumonitis eosinofílica, neumonía, edema pulmonar, depresión respiratoria	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Frecuentes	Poco frecuentes/Raras	No conocidas
Trastornos gastrointestinales	dispepsia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, ardor de estómago, úlceras pépticas, estomatitis	sequedad de boca, esofagitis, úlceras gástricas, gastritis, glositis, eructos, flatulencia, úlcera gastroduodenal, sangrado o perforación del tubo digestivo, melena, hematemesis, pancreatitis, colitis, exacerbación de enfermedad intestinal inflamatoria (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), úlceras gastrointestinales no pépticas, sangrado rectal, estomatitis ulcerosa	
Trastornos hepatobiliares		colestasis, hepatitis, ictericia, insuficiencia hepática	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	prurito, equimosis, púrpura, exantema	alopecia, exantema, urticaria, reacciones ampollosas, incluido el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), eritema multiforme, eritema nudoso, erupción fija a medicamentos, liquen plano, lupus sistémico eritematoso, dermatitis fotosensible, reacciones de fotosensibilidad, incluidos casos raros parecidos a porfiria cutánea tardía (pseudoporfiria), dermatitis exfoliativa, edema angioneurótico, reacción pustular	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		debilidad muscular, mialgias	
Trastornos renales y urinarios		nefritis glomerular, hematuria, nefritis tubulointersticial (con posible evolución a insuficiencia renal), síndrome nefrótico, oliguria/poliuria, proteinuria, insuficiencia renal, necrosis papilar renal, necrosis tubular	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		infertilidad, trastornos menstruales	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Frecuentes	Poco frecuentes/Raras	No conocidas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	cansancio, edema, sudoración, sed	astenia, malestar general, fiebre	
Exploraciones complementarias		alteraciones en las pruebas de la función hepática, aumento del tiempo de coagulación, elevación de la creatinina sérica	

3- Esomeprazol:

Se han notificado o sugerido las siguientes reacciones adversas a la medicación en el programa de ensayos clínicos del esomeprazol con recubrimiento entérico y en los informes sobre la vigilancia post-comercialización. Ninguna de ellas estuvo relacionada con la dosis.

	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			leucopenia, trombocitopenia	agranulocitosis, pancitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico			reacciones de hipersensibilidad, p. ej., fiebre, angioedema y reacción/shock anafilácticos		
Trastornos del metabolismo y la nutrición		edema periférico	hiponatremia		hipomagnesemia; hipomagnesemia grave que puede dar lugar a hipocalcemia. Hipomagnesemia, que puede también estar asociada con hipopotasemia.
Trastornos psiquiátricos		insomnio	agitación, confusión, depresión	agresividad, alucinaciones	
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	mareo, parestesia, somnolencia	alteración del gusto		
Trastornos oculares			visión borrosa		
Trastornos del oído y del laberinto		vértigo			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			broncoespasmo		

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas/vómitos, estreñimiento, pólipos de las glándulas fúndicas (benignos)	sequedad de boca	estomatitis, candidiasis gastrointestinal	colitis microscópica	
Trastornos hepatobiliares		elevación de las enzimas hepáticas	hepatitis con o sin ictericia	insuficiencia hepática, encefalopatía en pacientes con enfermedad hepática preexistente	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		dermatitis, prurito, urticaria, exantema	alopecia, fotosensibilidad	eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción a medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	Lupus eritematoso cutáneo subagudo (ver sección 4.4)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Fractura de cadera, muñeca o columna vertebral (ver sección 4.4)	artralgia, mialgia	debilidad muscular	
Trastornos renales y urinarios				nefritis tubulointersticial (con posible evolución a insuficiencia renal)	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				ginecomastia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			malestar general, aumento de la sudoración		

Descripción de algunas reacciones adversas

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Naproxeno
Los datos procedentes de estudios clínicos y epidemiológicos sugieren que el uso de coxibs y algunos AINEs (en especial a dosis altas y en tratamientos a largo plazo) podría asociarse a un pequeño aumento del riesgo de eventos aterotrombóticos (por ej., infarto de miocardio o ictus). Aunque los datos sugieren que el uso de naproxeno (1.000 mg al día) podría estar relacionado con un riesgo menor, no puede descartarse cierto riesgo (ver sección 4.4).

Se ha registrado edema, hipertensión y fallo cardíaco asociado al tratamiento con AINE.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden aparecer úlceras pépticas, perforación o sangrado GI, en ocasiones mortal, especialmente en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4). Tras la administración, se ha registrado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de la colitis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales de empleo). De forma menos frecuente, se ha observado gastritis.

Naproxeno/esomeprazol se ha desarrollado con esomeprazol para disminuir la incidencia de los acontecimientos adversos gastrointestinales al naproxeno y ha demostrado reducir de forma significativa la aparición de úlceras gástricas y/o duodenales y acontecimientos adversos del tracto gastrointestinal superior asociados a AINE en comparación con naproxeno solo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar las 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.

4.9. Sobredosis

No existen datos clínicos sobre una sobredosis de naproxeno/esomeprazol.

Cualquier efecto de una sobredosis de naproxeno/esomeprazol debería reflejar principalmente los efectos de una sobredosis de naproxeno.

Síntomas
Relacionados con una sobredosis de naproxeno
Una sobredosis importante de naproxeno puede caracterizarse por letargo, mareo, somnolencia, dolor epigástrico, molestias abdominales, pirosis, indigestión, náuseas, alteraciones transitorias de la función hepática, hipoprotrombinemia, disfunción renal, acidosis metabólica, apnea, desorientación o vómitos.

Puede aparecer sangrado gastrointestinal. Raramente pueden aparecer también hipertensión arterial, insuficiencia renal aguda, depresión respiratoria y coma. Se han descrito reacciones anafilactoides con la administración de dosis terapéuticas de AINE, que pueden ocurrir después de una sobredosis. Algunos pacientes han presentado convulsiones, pero no está claro si estaban relacionadas con la medicación. No se sabe qué dosis del medicamento sería potencialmente mortal.

Relacionados con una sobredosis de esomeprazol
Los síntomas descritos en relación con una sobredosis intencionada de esomeprazol (experiencia limitada con dosis superiores a 240 mg/día) son pasajeros. La administración de dosis únicas de 80 mg de esomeprazol no tuvo consecuencias.

Tratamiento
Relacionado con naproxeno
Los pacientes deben recibir tratamiento sintomático y de apoyo después de una sobredosis de AINE, especialmente para tratar los efectos gastrointestinales y el daño renal. No existe un antídoto específico.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La hemodiálisis no reduce la concentración plasmática del naproxeno, debido a su elevado grado de unión a proteínas plasmáticas. La provocación de vómitos, el carbón activado (entre 60 y 100 g en adultos, entre 1 y 2 g/kg en niños) y/o la catarsis osmótica pueden estar indicados en pacientes sintomáticos atendidos en las 4 horas siguientes a la ingestión o después de una sobredosis importante. La diuresis forzada, la alcalinización de la orina o la hemoperfusión pueden no ser útiles debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas.

Relacionado con esomeprazol
No se conoce ningún antídoto específico. El esomeprazol se une en una elevada proporción a proteínas plasmáticas, por lo que no es fácilmente dializable. Como con cualquier caso de sobredosis, el tratamiento debe consistir en medidas sintomáticas y de apoyo general.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: naproxeno y esomeprazol, código ATC: M01AE52

Mecanismo de acción
Naproxeno/esomeprazol se ha desarrollado como una formulación en comprimidos de liberación secuencial que combina una capa de esomeprazol magnésico de liberación inmediata y un núcleo de naproxeno con recubrimiento entérico de liberación retardada. Como resultado, el esomeprazol se libera en el estómago antes de la disolución del naproxeno en el intestino delgado. El recubrimiento entérico impide la liberación de naproxeno con valores de pH inferiores a 5, con lo que confiere protección frente a una posible toxicidad gástrica local del naproxeno.

Debido a la liberación retardada de naproxeno, naproxeno/esomeprazol no está indicado, ni ha sido estudiado, en dolor agudo.

Naproxeno es un AINE que posee propiedades analgésicas y antipiréticas. El mecanismo de acción de los aniones de naproxeno, como el de otros AINE, no se conoce del todo, pero podría estar relacionado con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

Esomeprazol es el enantiómero-*S* de omeprazol y reduce la secreción de ácido gástrico a través de un mecanismo de acción específico selectivo. Esomeprazol es una base débil, que se concentra y se convierte a la forma activa en el medio extremadamente ácido de los canalículos secretores de la célula parietal, donde inhibe el enzima H^+ K^+-ATPasa, la bomba de protones, e inhibe tanto la secreción ácida basal como la estimulada.

Efectos farmacodinámicos
Efecto en la secreción de ácidos gástricos
Se consiguió un efecto óptimo (mantenimiento de un pH gástrico elevado) con la formulación de naproxeno/esomeprazol conteniendo 20 mg de esomeprazol. Tras 9 días de tratamiento dos veces al día con naproxeno/esomeprazol, el pH intragástrico se mantuvo por encima de 4 durante un tiempo medio de 17,1 horas (SD 3,1) en voluntarios sanos. El valor correspondiente para esomeprazol 20 mg fue de 13,6 horas (SD 2,4).

Otros efectos relacionados con la inhibición de la secreción ácida
Durante el tratamiento con antisecretores, la gastrina sérica aumenta en respuesta a la menor secreción de ácido. La Cg A también aumenta como consecuencia de la menor acidez gástrica. El aumento de las concentraciones de Cromogranina A (CgA) puede interferir en las exploraciones de los tumores neuroendocrinos. Las evidencias publicadas hasta la fecha sugieren que el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones se debe interrumpir entre 5 días y 2 semanas antes de las mediciones de la CgA. Esto permite que las concentraciones de CgA, que pudieran resultar erróneamente elevadas después del tratamiento con IBP, vuelvan a su intervalo de referencia.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Durante el tratamiento a largo plazo con esomeprazol, en algunos pacientes se ha observado un aumento en el número de células enterochromafin-like (ECL) posiblemente relacionado con el aumento de los niveles de gastrina sérica. Los hallazgos no se consideran clínicamente significativos.

Durante el tratamiento a largo plazo con fármacos antisecretores, se ha comunicado la aparición de quistes glandulares gástricos con una frecuencia algo mayor. Estos cambios son una consecuencia fisiológica de la marcada inhibición de la secreción ácida, son benignos y parecen ser reversibles.

La disminución de la acidez gástrica producida de cualquier modo, incluyendo los inhibidores de la bomba de protones, incrementa el número de bacterias normalmente presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede conducir a un riesgo ligeramente mayor de infecciones gastrointestinales por *Salmonella* y *Campylobacte* y, en pacientes hospitalizados, posiblemente también *Clostridium difficile.*

Eficacia clínica y seguridad

En el conjunto de los estudios clínicos, naproxeno/esomeprazol fue administrado a 491 pacientes durante 6 meses y a 135 durante 12 meses. En dos estudios aleatorizados, doble ciego y con control activo, la incidencia de úlceras gástricas y duodenales fue significativamente menor tras el tratamiento con naproxeno/esomeprazol en comparación con naproxeno 500 mg con recubrimiento entérico dos veces al día (sin esomeprazol u otro IBP), durante un periodo de tratamiento de 6 meses. Los participantes presentaban un riesgo a priori de desarrollar úlceras asociadas a AINE, debido a la edad avanzada, o historial previo de úlceras gástricas o duodenales. Los pacientes que dieron positivo en *H. pylori* fueron excluidos de estos ensayos.

Las incidencias de úlceras gástricas fueron de 5,6% para naproxeno/esomeprazol y de 23,7% para naproxeno con recubrimiento entérico (datos a 6 meses de 2 estudios endoscópicos). Naproxeno/esomeprazol también redujo significativamente la incidencia de úlceras duodenales frente al naproxeno con recubrimiento entérico (0,7% frente a 5,4%) (datos a 6 meses de 2 estudios endoscópicos).

En estos estudios, naproxeno/esomeprazol también redujo significativamente la frecuencia de una serie de acontecimientos adversos del tubo digestivo alto asociados a AINE frente al naproxeno con recubrimiento entérico, (53,3 % frente al 70,4 %) (datos conjuntos)).

En los estudios con naproxeno/esomeprazol, sólo se incluyeron pacientes con riesgo de desarrollar úlceras asociadas a AINE, tales como >50 años de edad o historial de úlcera sin complicaciones; se permitió el uso concomitante de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (LDA). Los análisis de los subgrupos confirmaron la misma pauta que la observada en la población general con respecto a la eficacia en la prevención de úlcera GI de naproxeno/esomeprazol. En los tratados con LDA, la incidencia de úlceras gastroduodenales fue de 4,0% (IC 95% 1,1-10,0%) en el grupo de naproxeno/esomeprazol (n=99) frente a 32,4% (IC 95% 23,4-42,3%) en el grupo de naproxeno con recubrimiento entérico solo (n=102). En pacientes ≥ 60 años de edad, la incidencia de úlceras gastroduodenales fue de 3,3% (IC 95% 1,3-6,7%) frente a 30,1% (IC 95% 24,0-36,9%) en el grupo de naproxeno/esomeprazol (n=212) y en el grupo de naproxeno con recubrimiento entérico solo (n=209), respectivamente.

En dos estudios clínicos, naproxeno/esomeprazol presentó menos molestias abdominales superiores, tales como síntomas de dispepsia, a lo largo de un periodo de 6 meses en comparación con el naproxeno con recubrimiento entérico. Una proporción significativamente menor de pacientes tratados con naproxeno/esomeprazol interrumpieron prematuramente los estudios debido a acontecimientos adversos en comparación con pacientes tratados con naproxeno con recubrimiento entérico solo (7,9% frente a 12,5%, respectivamente); 4,0% y 12,0% de las interrupciones fueron debidas a acontecimientos adversos del tracto gastrointestinal superior, incluyendo úlceras duodenales, respectivamente.

En dos estudios de 12 semanas en pacientes con artrosis de rodilla, naproxeno/esomeprazol (500 mg/20 mg dos veces al día) fue similar en la mejora del dolor y la función, tiempo hasta el inicio del alivio del dolor e interrupción debido a acontecimientos adversos, en comparación con celecoxib 200 mg una vez al día.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Población pediátrica
La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con naproxeno/esomeprazol.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Naproxeno
Tras la administración de una dosis única el tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración plasmática máxima es de 3 a 5 horas, sin embargo, la ingesta de alimento produce un retraso de hasta 8 horas o más. En estado de equilibrio tras la administración de naproxeno/esomeprazol dos veces al día, las concentraciones plasmáticas máximas de naproxeno se alcanzan en una mediana de 3 horas después de, tanto la dosis de la mañana como la de la tarde.
Se ha demostrado la bioequivalencia entre naproxeno/esomeprazol y naproxeno con recubrimiento entérico, basada en el área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo (AUC) y la concentración plasmática máxima (C_{max}) del naproxeno.

El naproxeno se absorbe rápida y completamente del tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad *in vivo* del 95%.

Las concentraciones en estado de equilibrio de naproxeno se alcanzan en 4 ó 5 días.

Esomeprazol
Tras la administración de naproxeno/esomeprazol dos veces al día, el esomeprazol se absorbe rápidamente y la concentración plasmática máxima se alcanza en una mediana de 0,5-0,75 horas después de las dosis de la mañana y de la tarde tanto el primer día de administración como después de alcanzar el estado de equilibrio. Tras una administración repetida dos veces al día de naproxeno/esomeprazol, la C_{max} fue 2-3 veces mayor y el AUC 4-5 veces mayor, en comparación con el primer día de administración. Esto se debe probablemente en parte a una mayor absorción por el efecto farmacodinámico del esomeprazol con un pH intragástrico más alto, lo que reduce la degradación ácida del esomeprazol en el estómago. La disminución del metabolismo de primer paso y el aclaramiento sistémico del esomeprazol con la administración de dosis repetidas contribuye también a las concentraciones plasmáticas más altas en estado de equilibrio (ver Linealidad/no linealidad).

Aunque el rango del AUC en el estado de equilibrio fue comparable para esomeprazol 20 mg una vez al día y naproxeno/esomeprazol dos veces al día, 292,0 - 2279,0 ng/ml y 189,0 - 2931,0 ng/ml, respectivamente, la exposición media fue un 60% mayor (IC:1,28 – 1,93) para naproxeno/esomeprazol. Esto era de esperar debido a la diferente dosis total de esomeprazol administrada como naproxeno/esomeprazol o esomeprazol (40 frente a 20 mg). La C_{max} fue un 60% mayor (IC:1,27 – 2,02) para naproxeno/esomeprazol, lo que era de esperar para una formulación de LI.

Administración concomitante con alimentos
La administración de naproxeno/esomeprazol junto con alimentos, no afecta al grado de absorción del naproxeno, pero retrasa significativamente la absorción en aproximadamente 8 horas y disminuye la concentración plasmática máxima en cerca de un 12%.

La administración de naproxeno/esomeprazol junto con alimentos no retrasa la absorción del esomeprazol, pero reduce significativamente el porcentaje de absorción, disminuyendo en un 52% y un 75% el área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo y la concentración plasmática máxima, respectivamente.

La administración de naproxeno/esomeprazol 30 minutos antes de la ingesta de alimentos tiene sólo un efecto mínimo o nulo en la duración y el tiempo de absorción del naproxeno y ningún efecto significativo sobre la velocidad o la duración de la absorción de esomeprazol si se compara con su administración en ayunas (ver sección 4.2).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Distribución

Naproxeno

El naproxeno tiene un volumen de distribución de 0,16 l/kg. A niveles terapéuticos, el naproxeno se une a la albúmina en más de un 99%. Se ha detectado anión naproxeno en la leche de madres lactantes en una concentración equivalente a aproximadamente el 1% de la concentración máxima de naproxeno en plasma (ver sección 4.6).

Esomeprazol

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

Biotransformación

Naproxeno

El 30% del naproxeno se metaboliza en el hígado por el sistema del citocromo P450 (CYP), principalmente CYP2C9, para dar 6-0-desmetilnaproxeno. Ni el fármaco original ni los metabolitos son inductores de enzimas metabolizadoras. Tanto el naproxeno como el 6–0–desmetilnaproxeno se convierten a sus respectivos conjugados acilglucurónidos.

Esomeprazol

Esomeprazol es metabolizado completamente por el sistema CYP. La mayor parte del metabolismo del esomeprazol depende del CYP2C19 polimórfico, responsable de la formación de los metabolitos hidroxílico y desmetílico del esomeprazol. El resto depende de otra isoforma específica, CYP3A4, responsable de la formación de la sulfona de esomeprazol, el principal metabolito detectado en el plasma. Los principales metabolitos del esomeprazol no tienen efecto alguno en la secreción de ácidos gástricos.

Eliminación

Naproxeno

Tras la administración de naproxeno/esomeprazol dos veces al día, la semivida media de eliminación del naproxeno es de aproximadamente 9 horas y 15 horas después de la dosis de la mañana y de la noche, respectivamente, sin que varíe con la administración de dosis repetidas.

El aclaramiento de naproxeno es de 0,13 ml/min/kg. Aproximadamente el 95% del naproxeno, sea cual sea la dosis, se elimina en la orina, principalmente en forma de naproxeno (<1%), 6-0-desmetilnaproxeno (<1%) o sus conjugados (66% a 92%). Una pequeña cantidad, 3% o menos de la dosis administrada, se excreta en las heces. En pacientes con insuficiencia renal se pueden acumular metabolitos (ver sección 4.4).

Esomeprazol

Tras la administración de naproxeno/esomeprazol dos veces al día, la semivida de eliminación media de esomeprazol es aproximadamente de 1 hora después de, tanto la dosis de la mañana como la de la tarde el día 1, con una semivida de eliminación algo mayor una vez alcanzado el estado de equilibrio (1,2-1,5 horas).

El aclaramiento plasmático total del esomeprazol es de aproximadamente 17 l/h después de la administración de una dosis única y de 9 l/h después de la administración de dosis repetidas.

Casi el 80% de una dosis oral de esomeprazol se excreta en forma de metabolitos en la orina, y el resto en las heces. Menos del 1% del fármaco original se detecta en la orina.

Linealidad/No linealidad

Naproxeno

Con dosis de naproxeno mayores de 500 mg/día, se produce un menor incremento al proporcional en las concentraciones plasmáticas debido a un aumento del aclaramiento causado por saturación de la unión a las proteínas plasmáticas con dosis más altas (concentración mínima media en el estado de equilibrio de 36,5, 49,2 y 56,4 mg/l con dosis diarias de 500, 1.000 y 1.500 mg de naproxeno, respectivamente).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Esomeprazol
El área bajo la curva de la concentración plasmática de esomeprazol frente al tiempo aumenta con la administración repetida de naproxeno/esomeprazol. Este aumento es dosis-dependiente y da lugar a una relación no lineal entre la dosis y el AUC con la administración de dosis repetidas. Esta dependencia del tiempo y la dosis se debe en parte a una disminución del metabolismo de primer paso y al aclaramiento sistémico causado probablemente por una inhibición de la enzima CYP2C19 por acción del esomeprazol y/o su metabolito sulfona. El aumento de la absorción de esomeprazol con la administración repetida de naproxeno/esomeprazol probablemente contribuya también a la dependencia del tiempo y de la dosis (ver Absorción).

Poblaciones especiales
Insuficiencia renal
La farmacocinética de naproxeno/esomeprazol no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal.

Naproxeno: La farmacocinética del naproxeno no se ha estudiado en personas con insuficiencia renal.

Puesto que el naproxeno, sus metabolitos y sus conjugados se excretan principalmente por vía renal, existe la posibilidad de que los metabolitos del naproxeno se acumulen en presencia de insuficiencia renal. La eliminación del naproxeno se reduce en los pacientes con insuficiencia renal grave. El uso de naproxeno/esomeprazol está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) (ver sección 4.3).

Esomeprazol: no se han realizado estudios con esomeprazol en pacientes con deterioro de la función renal. Puesto que el riñón es responsable de la excreción de los metabolitos de esomeprazol, pero no de la eliminación del compuesto original, no se espera que el metabolismo de esomeprazol se altere en los pacientes con deterioro de la función renal.

Insuficiencia hepática
La farmacocinética de naproxeno/esomeprazol no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.

Naproxeno: la farmacocinética del naproxeno no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.

La hepatopatía alcohólica crónica y probablemente también otras formas de cirrosis, reducen la concentración plasmática total de naproxeno, pero la concentración plasmática de naproxeno libre aumenta. Se desconoce la implicación de este hallazgo para el componente de naproxeno en la posología de naproxeno/esomeprazol, pero lo prudente es utilizar la dosis mínima eficaz.

Esomeprazol: El metabolismo del esomeprazol puede verse alterado en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. La velocidad de metabolización disminuye en los pacientes con insuficiencia hepática grave, aumentando a más del doble el área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo del esomeprazol.

No se debe administrar naproxeno/esomeprazol a pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Edad avanzada
No se dispone de datos específicos sobre la farmacocinética de naproxeno/esomeprazol en pacientes mayores de 65 años.

Naproxeno: los estudios indican que aunque la concentración plasmática total de naproxeno no varía, la fracción plasmática libre de naproxeno aumenta en los pacientes de edad avanzada, aunque la fracción unida a proteínas es <1% de la concentración total de naproxeno. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación, aunque es posible que el aumento de la concentración de naproxeno libre se asocie a una mayor tasa de acontecimientos adversos con la misma posología en algunos pacientes de edad avanzada.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Esomeprazol: el metabolismo del esomeprazol no se altera significativamente en sujetos de edad avanzada (71-80 años).

Metabolizadores lentos de CYP2C19
Esomeprazol: aproximadamente el 3% de la población carece de una enzima CYP2C19 funcional y se denominan metabolizadores lentos. Es probable que en estas personas el metabolismo del esomeprazol esté catalizado principalmente por CYP3A4. Tras la administración repetida de una dosis diaria de 40 mg de esomeprazol, el AUC medio fue aproximadamente un 100% mayor en los metabolizadores lentos que en los sujetos que tenían una enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores rápidos). Las concentraciones plasmáticas máximas medias fueron casi un 60% mayores.

Estos hallazgos no tienen implicaciones para la posología de naproxeno/esomeprazol.

Sexo
Esomeprazol: tras la administración de una sola dosis de 40 mg de esomeprazol, el área media bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo es aproximadamente un 30% mayor en las mujeres que en los hombres. No se observa ninguna diferencia entre hombres y mujeres tras la administración repetida de una dosis diaria. Estos hallazgos no tienen implicaciones para la posología de naproxeno/esomeprazol.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se dispone de datos de estudios no clínicos sobre la combinación de los principios activos. No hay interacciones conocidas entre el naproxeno y el esomeprazol que puedan indicar un efecto adverso nuevo o sinérgico en la farmacología, farmacocinética/toxicocinética, toxicidad, interacción física/química o problemas de tolerabilidad como resultado de la combinación.

Naproxeno
Los datos de estudios no clínicos no indican ningún riesgo especial para el ser humano por los resultados obtenidos en los estudios convencionales sobre genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad embriofetal y fertilidad. Los principales hallazgos con dosis altas en los estudios de toxicidad por administración oral de dosis repetidas en animales fueron irritación GI y daños renales, atribuidos ambos a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. La administración oral de naproxeno a ratas preñadas en el tercer trimestre de gestación en estudios peri y postnatales se asoció a un parto difícil. Se trata de un efecto ya conocido de esta clase de compuestos.

Esomeprazol
Los estudios puente no clínicos revelan la ausencia de riesgos especiales para el ser humano por los resultados obtenidos en estudios convencionales de toxicidad por dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad reproductiva. Los estudios de carcinogenicidad realizados en ratas con la mezcla racémica han demostrado hiperplasia de células similares a enterocromafines (ECL) gástricas y carcinoides. Estos efectos gástricos en ratas son el resultado de una hipergastrinemia sostenida y pronunciada, secundaria a la menor producción de ácido gástrico, y se observan después del tratamiento a largo plazo de las ratas con inhibidores de la secreción de ácido gástrico.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo de los comprimidos
Sílice coloidal anhidra
Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1) dispersión al 30%
Polisorbato 80
Monoestearato de glicerol 40-55
Citrato de trietilo

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Lactosa monohidrato
Croscarmelosa de sodio
Fumarato de estearilo y sodio
Celulosa microcristalina Tipo 112
Celulosa microcristalina Tipo 302
Óxido de magnesio ligero
Povidona K30
Estearato de calcio

Material de recubrimiento
Hipromelosa (E464)
Macrogol 400 (E1521)
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

2 años.
Tras la primera apertura del frasco: 60 días

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 ºC.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frascos de HDPE que contienen desecante de gel de sílice (para mantener los comprimidos secos) cerrados con un precinto de inducción de aluminio y un tapón de rosca.
El desecante que contiene el frasco no es apto para el consumo.

Tamaños de envases: 30 y 60 comprimidos de liberación modificada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89.990

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Fecha de la primera autorización: Diciembre 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios