DISPOSICIÓN N° 7457

BUENOS AIRES, 30 OCT 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003824-14-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VIMOVO / NAPROXENO - ESOMEPRAZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO DE LIBERACION MODIFICADA, NAPROXENO 500 mg – ESOMEPRAZOL 20 mg, aprobada por Certificado Nº 56.691.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 296 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada VIMOVO / NAPROXENO - ESOMEPRAZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO DE LIBERACION MODIFICADA, NAPROXENO 500 mg – ESOMEPRAZOL 20 mg, aprobada por Certificado Nº 56.691 y Disposición Nº 2815/12, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 204 a 269, para los prospectos y de fojas 272 a 295, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 2815/12 los prospectos autorizados por las fojas 204 a 225 y la información para el paciente autorizada por las fojas 272 a 279, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

DISPOSICION N° 7457

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 56.691 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-003824-14-6

DISPOSICIÓN Nº 7457

Jfs

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°7.457 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.691 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: VIMOVO / NAPROXENO - ESOMEPRAZOL,

Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO DE LIBERACION MODIFICADA, NAPROXENO 500 mg – ESOMEPRAZOL 20 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2815/12.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-005599-11-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 2815/12.-	Prospectos de fs. 204 a 269, corresponde desglosar de fs. 204 a 225. Información para el paciente de fs. 272 a 295, corresponde desglosar de fs. 272 a 279.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 56.691 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....30.OCT.2014del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-003824-14-6

DISPOSICIÓN Nº 7457

Jfs

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

AstraZeneca

7457

A.N.M.A.T. FOLIO 204 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

VIMOVO®
NAPROXENO 500 mg
ESOMEPRAZOL 20 mg
Comprimidos de liberación modificada

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

COMPOSICIÓN:
Cada comprimido de liberación modificada contiene: Naproxeno 500 mg; Esomeprazol (como Esomeprazol magnésico trihidrato) 20 mg. Excipientes: Croscarmelosa sódica; Povidona K90; Anhidrido silícico coloidal; Estearato de magnesio; Hipromelosa; Macrogol; Copolímero del ácido metacrílico – etil acrilato; Monoestearato de glicerilo; Trietilcitrato; Polisorbato 80; Dióxido de titanio; Polidextrosa; Oxido de hierro amarillo; Cera carnauba; Metil parabeno; Propil parabeno; Hipromelosa ; Oxido de hiero negro; Propilenglicol.

ACCION TERAPEUTICA:
Códigos ATC: MO1AE52
Naproxeno: Antiinflamatorio y antirreumatico no esteroide.
Esomeprazol: Inhibidor de la bomba de protones.

INDICACIONES:
Tratamiento sintomático de osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante en pacientes que están en riesgo de desarrollar úlceras gástricas y/o duodenales asociadas con fármacos anti-inflamatorios no esteroides (AINEs) y donde el tratamiento con dosis más bajas de naproxeno o de otros AINEs no se considera suficiente.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:
Propiedades farmacodinámicas:
Mecanismo de acción:
VIMOVO® ha sido desarrollado como una formulación en comprimido de suministro secuencial que combina una capa de esomeprazol magnésico de liberación inmediata y un núcleo de naproxeno de liberación retardada con recubrimiento entérico. Como resultado, el esomeprazol se libera en el estómago antes de la disolución de naproxeno en el intestino delgado. El recubrimiento entérico evita la liberación de naproxeno a niveles de pH por debajo de 5 proporcionando protección contra la posible toxicidad gástrica local producida por el naproxeno.
Debido a la liberación retardada de naproxeno, **VIMOVO®** no está destinado al dolor agudo y no ha sido estudiado en este.
El naproxeno es un AINE con propiedades analgésicas y antipiréticas. El mecanismo de acción del anión naproxeno, como el de otros AINEs, no es totalmente entendido pero puede estar relacionado con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.
El esomeprazol es el isómero S del omeprazol y reduce la secreción de ácido gástrico a través de un mecanismo específico de acción dirigida. El esomeprazol es una base débil y se concentra y se transforma a la forma activa en el ambiente altamente ácido de los canalículos secretores de la célula parietal, donde inhibe la enzima H^+K^+-ATPasa - la bomba de ácido - e inhibe la secreción ácida estimulada y basal.
Farmacodinamia:
Efectos sobre la secreción de ácido gástrico:
Se logró un efecto óptimo (mantenimiento de pH gástrico elevado) con la formulación de **VIMOVO®** que contiene 20 mg de esomeprazol. Después de 9 días de administración de **VIMOVO®** dos veces al día, se mantuvo un pH intragástrico por encima de 4 durante un tiempo medio de 17,1 horas (DE 3,1) en voluntarios sanos. El valor correspondiente para NEXIUM® 20 mg fue de 13,6 horas (DE 2,4).

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TECNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

Otros efectos relacionados con la inhibición de ácido:
Durante el tratamiento con fármacos antisecretores, la gastrina sérica aumenta en respuesta a la disminución de la secreción de ácido. También aumenta la cromogranina A (Cg A) debido a la disminución de la acidez gástrica.
Se ha observado en algunos pacientes un incremento en el número de células ECL, posiblemente relacionado con el aumento de los niveles de gastrina sérica, durante el tratamiento a largo plazo con esomeprazol.
Durante el tratamiento a largo plazo con fármacos antisecretores se han informado quistes glandulares gástricos que se producen 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 por cualquier causa, 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 *Campylobacter.*
Eficacia clínica y seguridad:
En todos los estudios clínicos, **VIMOVO®** fue administrado a 491 pacientes durante 6 meses y a 135 durante 12 meses. En dos ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con activo, la incidencia de úlceras gástricas y duodenales fue significativamente menor después del tratamiento con **VIMOVO®** en comparación con naproxeno con recubrimiento entérico 500 mg dos veces al día (sin esomeprazol u otros IBP) durante un período de tratamiento de 6 meses. Los participantes tenían un riesgo a priori de desarrollo de úlceras asociadas a AINEs, debido a la edad avanzada, o antecedentes de úlceras gástricas o duodenales. Los pacientes con pruebas positivas para *H. pylori* fueron excluidos de estos ensayos.
Las incidencias de úlcera gástrica para **VIMOVO®** fueron de 5,6%, y para naproxeno con recubrimiento entérico de 23,7% (datos obtenidos de 2 estudios endoscópicos de 6 meses de duración). **VIMOVO®** también redujo significativamente la incidencia de úlceras duodenales relacionadas a naproxeno con recubrimiento entérico (0,7 frente a 5,4%) (datos obtenidos de 2 estudios endoscópicos de 6 meses de duración).
VIMOVO® también redujo significativamente la incidencia de eventos adversos gastrointestinales asociados con AINEs pre-especificados en comparación con naproxeno con recubrimiento entérico durante estos ensayos (53,3% frente a 70,4% (datos combinados)).
En los ensayos clínicos con **VIMOVO®**, sólo se incluyeron pacientes en riesgo de desarrollar úlceras gastroduodenales relacionadas con AINEs, como los de más de 50 años de edad o con úlcera no complicada previa; se permitieron usuarios de dosis bajas de aspirina (LDA, por sus siglas en inglés) concomitantes. Los análisis de subgrupos confirmaron la misma tendencia observada en la población general respecto a la eficacia de la prevención de úlcera gastrointestinal por **VIMOVO®**. En los usuarios de LDA, la incidencia de úlceras gastroduodenales fue de 4,0% (IC 95%: 1,1-10,0%) en el grupo **VIMOVO®** (n = 99) frente a 32,4% (IC 95% 23,4-42,3%) en el grupo Naproxeno CE solo (n = 102). En ancianos ≥ de 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 **VIMOVO®** (n = 212) y en el grupo Naproxeno CE solo (n = 209), respectivamente.
En dos ensayos clínicos, **VIMOVO®** produjo menos malestar abdominal superior durante un período de 6 meses en comparación con naproxeno con cubierta entérica, medido por síntomas de dispepsia. Una proporción significativamente menor de pacientes que recibían **VIMOVO®** interrumpieron los estudios debido a eventos adversos en comparación con los pacientes que recibían naproxeno con cubierta entérica solo (7,9% frente a 12,5%, respectivamente; 4,0% y 12,0% se debieron a eventos adversos relacionados con el área gástrica superior, respectivamente).

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 206 MESA DE ENTRADAS

En dos estudios de 12 semanas en pacientes con osteoartritis de la rodilla, **VIMOVO®** (500 mg/20 mg administrado dos veces al día) produjo una mejoría similar en el dolor y la función, el tiempo de inicio al alivio del dolor, y la interrupción debido a eventos adversos en comparación con celecoxib 200 mg administrado una vez al día.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción:

Naproxeno:

Después de la administración de una dosis única, se alcanza la concentración plasmática pico después de 3 a 5 horas, pero la ingesta de alimentos conlleva a un retardo de 8 horas o más. En el estado estacionario luego de la administración de **VIMOVO®** dos veces al día, las concentraciones plasmáticas máximas de naproxeno se alcanzan en una mediana de tiempo de 3 horas luego de la dosis de la mañana y de la dosis de la noche.

Se ha demostrado la bioequivalencia entre **VIMOVO®** y naproxeno con cubierta entérica, basada tanto en el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) como en la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) de naproxeno.

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

Los niveles de naproxeno en el estado estacionario se alcanzan en 4 a 5 días.

Esomeprazol:

Luego de la administración de **VIMOVO®** dos veces al día, esomeprazol se absorbe rápidamente con concentraciones plasmáticas máximas alcanzadas en una mediana de tiempo de 0,5-0,75 horas después de la dosis de la mañana y de la noche en el primer día de la administración y en el estado estacionario. Después de la administración repetida de **VIMOVO®** dos veces al día, la $C_{máx}$ fue 2-3 veces más elevada, y el AUC fue 4-5 veces mayor, en comparación con el primer día de administración. Esto es, probablemente, en parte el resultado de un aumento de la absorción debido al efecto farmacodinámico de esomeprazol con aumento del pH gástrico, lo que lleva a una reducción de la degradación ácida de esomeprazol en el estómago. Una disminución del metabolismo de primer paso y el clearance sistémico del esomeprazol en dosis repetidas también contribuye a concentraciones plasmáticas más altas en el estado estacionario (ver *Metabolismo*).

A pesar de que el rango de las AUC en el estado estacionario fue comparable para NEXIUM® 20 mg administrado una vez al día y **VIMOVO®** administrado dos veces al día: 292,0 - 2279,0 ng/ml y 189,0 - 2931,0 ng/ml, respectivamente, la exposición media fue 60% mayor (IC: 1,28 – 1,93) para **VIMOVO®**. Esto podría esperarse debido a las diferentes dosis totales de esomeprazol administrado como **VIMOVO®** o NEXIUM® (40 vs 20 mg). La $C_{máx}$ fue 60% mayor (IC: 1,27-2,02) para **VIMOVO®**, lo cual se espera de una formulación de liberación inmediata.

Administración concomitante con alimentos:

La administración de **VIMOVO®** junto con alimentos no afecta el grado de absorción de naproxeno, pero retarda significativamente la absorción en aproximadamente 8 horas y disminuye la concentración plasmática máxima en aproximadamente un 12%.

La administración de **VIMOVO®** junto con alimentos no retrasa la absorción de esomeprazol, pero reduce significativamente el grado de absorción, lo que resulta en reducciones de 52% y 75% del área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo y la concentración plasmática máxima, respectivamente.

La administración de **VIMOVO®** 30 minutos antes de la ingesta de alimentos sólo tiene un efecto mínimo o nulo en el grado y el tiempo de absorción de naproxeno y no tiene efecto significativo sobre la velocidad o el grado de absorción de esomeprazol en comparación con la administración en ayunas (ver *Posología y modo de administración*).

Distribución:

Naproxeno:

El naproxeno tiene un volumen de distribución de 0,16 l/kg. A niveles terapéuticos, naproxeno se une a la albúmina en más de 99%. A dosis de naproxeno superiores a 500 mg/día hay un incremento menor que proporcional en los niveles plasmáticos debido a un

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 207 MESA DE ENTRADAS

aumento en el clearance causado por la saturación de la unión a proteínas plasmáticas a dosis más altas (C_{ss} mínima promedio 36,5, 49,2 y 56,4 mg/l con dosis diarias de 500, 1000 y 1500 mg de naproxeno, respectivamente). Se ha encontrado el anión naproxeno en la leche de madres lactantes en una concentración equivalente a aproximadamente 1% de la concentración máxima de naproxeno en plasma (ver *Embarazo y lactancia*).

Esomeprazol:

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

Metabolismo:

Naproxeno:

Treinta por ciento del naproxeno se metaboliza en el hígado mediante el sistema de la citocromo P450 (CYP), principalmente CYP2C9, a 6-0-desmetilnaproxeno. Ni el fármaco original ni los metabolitos inducen enzimas metabolizantes. Tanto el naproxeno como el 6-0-desmetilnaproxeno se metabolizan a sus metabolitos conjugados acilglucurónidos respectivos.

Esomeprazol:

El esomeprazol es completamente metabolizado por el sistema CYP. La mayor parte del metabolismo de esomeprazol depende del CYP2C19 polimórfico, responsable de la formación de los metabolitos hidroxi y desmetilo de esomeprazol. La parte restante depende de otra isoforma específica, CYP3A4, responsable de la formación de esomeprazol sulfona, el metabolito principal en el plasma. Los metabolitos principales de esomeprazol no tienen efecto sobre la secreción de ácido gástrico.

El área bajo la curva de concentración plasmática de esomeprazol-tiempo aumenta con la administración repetida de **VIMOVO®**. Este aumento es dependiente de la dosis y da como resultado una relación dosis-AUC no lineal luego de la administración repetida. Esta dependencia con la dosis y el tiempo se debe en parte a una disminución del metabolismo de primer paso y del aclaramiento sistémico causada probablemente por una inhibición de la enzima CYP2C19 por esomeprazol y/o su metabolito sulfona. Un aumento de la absorción de esomeprazol con la administración repetida de **VIMOVO®** probablemente también contribuya a la dependencia con el tiempo y la dosis (ver *Absorción*).

Excreción:

Naproxeno:

Después de la administración de **VIMOVO®** dos veces al día, la vida media de eliminación promedio de naproxeno es de aproximadamente 9 horas y 15 horas luego de la dosis de la mañana y de la noche, respectivamente, sin cambiar con dosis repetidas.

El clearance de naproxeno es de 0,13 ml/min/kg. Aproximadamente el 95% del naproxeno de cualquier dosis se excreta en la orina, principalmente como naproxeno (<1%), 6-0-desmetilnaproxeno (<1%) o sus conjugados (66% a 92%). Pequeñas cantidades, 3% o menos de la dosis administrada, se excreta en las heces. En pacientes con insuficiencia renal los metabolitos pueden acumularse (ver *Advertencias y precauciones*).

Esomeprazol:

Luego de la administración de **VIMOVO®** dos veces al día, la vida media de eliminación promedio de esomeprazol es de aproximadamente 1 hora después de la dosis de la mañana y la de la noche en el día 1, con una vida media de eliminación en el estado estacionario ligeramente más prolongada (1,2-1,5 horas).

El clearance plasmático total de esomeprazol es de aproximadamente 17 l/h luego de una dosis única y de alrededor de 9 l/h luego de la administración repetida.

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

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:

No se ha determinado la farmacocinética de **VIMOVO®** en pacientes con insuficiencia renal.

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

AstraZeneca

Naproxeno: No se ha determinado la farmacocinética de naproxeno en sujetos con insuficiencia renal.
Teniendo en cuenta que el naproxeno, sus metabolitos y conjugados se excretan principalmente por vía renal, existe la posibilidad de que los metabolitos de naproxeno se acumulen en presencia de insuficiencia renal. La eliminación de naproxeno disminuye en pacientes con insuficiencia renal grave. **VIMOVO®** no está recomendado para uso en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <30 ml/min) (ver *Advertencias y precauciones*).
Esomeprazol: No se han realizado estudios con esomeprazol en pacientes con función renal disminuida. Dado 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 cambie en pacientes con insuficiencia renal.
Insuficiencia hepática:
No se ha determinado la farmacocinética de **VIMOVO®** en pacientes con insuficiencia hepática.
Naproxeno: No se ha determinado la farmacocinética del naproxeno en sujetos con insuficiencia hepática.
La enfermedad hepática alcohólica crónica y probablemente también otras formas de cirrosis reducen la concentración plasmática total de naproxeno, pero la concentración plasmática del naproxeno no unido se incrementa. La implicancia de este hallazgo para el componente naproxeno de la administración de **VIMOVO®** es desconocida, pero es prudente utilizar la dosis efectiva mínima.
Esomeprazol: El metabolismo de esomeprazol en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada puede verse afectado. La tasa metabólica está disminuida en pacientes con insuficiencia hepática grave, lo que resulta en una duplicación del área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de esomeprazol.
Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben recibir **VIMOVO®** (ver *Contraindicaciones*).
Ancianos:
No hay datos específicos sobre la farmacocinética de **VIMOVO®** en pacientes mayores de 65 años de edad.
Naproxeno: Los estudios indican que aunque la concentración plasmática total de naproxeno no cambia, la fracción plasmática no unida de naproxeno se incrementa en los ancianos, sin embargo, la fracción no unida es <1% de la concentración total de naproxeno. La importancia clínica de este hallazgo no está clara, aunque es posible que el aumento en la concentración de naproxeno libre pueda estar asociado con un aumento en la tasa de eventos adversos por dosis administrada en algunos pacientes de edad avanzada.
Esomeprazol: El metabolismo de esomeprazol no se modifica significativamente en sujetos de edad avanzada (71 a 80 años de edad).
Metabolizadores lentos de CYP2C19:
Esomeprazol: Aproximadamente 3% de la población carece de una enzima CYP2C19 funcional y se denominan metabolizadores lentos. En estos individuos, el metabolismo de esomeprazol es probablemente catalizado principalmente por CYP3A4. Después de la administración repetida una vez al día 40 mg de esomeprazol, la media del área bajo la curva concentración plasmática-tiempo fue aproximadamente 100% mayor en los metabolizadores lentos que en los sujetos con un enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores rápidos). Las concentraciones plasmáticas máximas medias fueron 60% más altas.
Estos hallazgos no tienen implicancias en la posología de **VIMOVO®**.
Sexo:
Esomeprazol: Después de una dosis única de 40 mg de esomeprazol la media del área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo es aproximadamente 30% mayor en mujeres que en hombres. No se observa diferencia entre los sexos luego de la administración

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

repetida una vez al día. Estos hallazgos no tienen implicancias en la posología de **VIMOVO®**.

Datos preclínicos sobre seguridad:

No hay datos preclínicos disponibles sobre la combinación de las sustancias activas. No existen interacciones conocidas entre el naproxeno y el esomeprazol que indiquen alguna cuestión adversa farmacológica, fármaco-/toxico- cinética, de toxicidad, de interacción físico/química o de tolerabilidad, nueva o sinérgica, como resultado de su combinación.

Naproxeno:

Estudios convencionales de genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad embrio-fetal y fertilidad no revelan riesgos especiales para los seres humanos. Los hallazgos principales a altas dosis en estudios de toxicidad oral de dosis repetidas en animales fueron irritación gastrointestinal y daño renal, los cuales se atribuyen a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. La administración oral de naproxeno a ratas preñadas en el tercer trimestre de preñez en estudios peri- y posnatales dieron como resultado trabajo de parto difícil. Este es un efecto conocido de esta clase de compuestos.

Esomeprazol:

Los estudios puente preclínicos basados en estudios convencionales de toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción no revelan ningún riesgo particular para los seres humanos. Los estudios de carcinogenicidad en ratas con la mezcla racémica han mostrado hiperplasia de células gástricas ECL y carcinoides. Estos efectos gástricos en la rata son el resultado de la hipergastrinemia sostenida y pronunciada, secundaria a la reducción de la producción de ácido gástrico, y se observan después de un tratamiento a largo plazo en ratas con inhibidores de la secreción de ácido gástrico.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Posología en adultos:

La dosis es un comprimido (500 mg/20 mg) dos veces al día.

Los efectos adversos del naproxeno pueden minimizarse utilizando la dosis mínima efectiva durante el menor tiempo posible (ver *Advertencias y precauciones*). En pacientes no tratados previamente con un AINE, debe considerarse una dosis diaria más baja de naproxeno o de otro AINE. Para este propósito están disponibles productos sin combinación. Cuando la dosis diaria total de 1000 mg de naproxeno (500 mg dos veces al día) no se considera apropiada, deben utilizarse regímenes terapéuticos alternativos con una dosis menor de naproxeno o de otros AINEs sin combinar.

El tratamiento debe ser continuado para lograr los objetivos de tratamiento individuales, revisado a intervalos regulares y suspendido si no se observa ningún beneficio o si se observa empeoramiento.

Debido a la liberación retardada de naproxeno a partir de la formulación con recubrimiento entérico (3-5 horas), **VIMOVO®** no está destinado al tratamiento de estados de dolor agudo (como odontalgia). Sin embargo, los ataques de osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante pueden ser tratados con **VIMOVO®**.

Método de administración:

VIMOVO® debe tragarse entero con agua, y no dividirse, masticarse o aplastarse.

Se recomienda tomar **VIMOVO®** por lo menos 30 minutos antes de la ingesta de alimentos (ver *Características farmacológicas*).

Poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada **VIMOVO®** debe utilizarse con precaución y la función renal debe vigilarse estrechamente. Debe considerarse una reducción en la dosis diaria total de naproxeno (ver *Advertencias y precauciones* e *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). Cuando la dosis diaria total de 1000 mg de naproxeno (500 mg dos veces al día) no se considera apropiada, deben utilizarse regímenes terapéuticos alternativos con una dosis menor de naproxeno o

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TECNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

de otros AINEs sin combinar y, además, se deberá reevaluar la necesidad de la continuación del tratamiento gastroprotector.
VIMOVO® está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <30 ml/minuto) debido a que se ha observado la acumulación de metabolitos de naproxeno en pacientes con insuficiencia renal grave y en aquellos sometidos a diálisis (ver *Contraindicaciones* y *Advertencias y precauciones*).
Pacientes con insuficiencia hepática:
En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada **VIMOVO®** debe utilizarse con precaución y la función hepática debe controlarse estrechamente. Debe considerarse una reducción en la dosis diaria total de naproxeno (ver *Advertencias y precauciones* y *Características farmacológicas*). Cuando la dosis diaria total de 1000 mg de naproxeno (500 mg dos veces al día) no se considera apropiada, deben utilizarse regímenes terapéuticos alternativos con una dosis menor de naproxeno o de otros AINEs sin combinar y, además, se deberá reevaluar la necesidad de la continuación del tratamiento gastroprotector.
VIMOVO® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver *Contraindicaciones* y *Características farmacológicas*).
Ancianos (> 65 años):
Los ancianos tienen un mayor riesgo de consecuencias serias de las reacciones adversas (ver *Advertencias y precauciones* y *Características farmacológicas*). Cuando la dosis diaria total de 1000 mg de naproxeno (500 mg dos veces al día) no se considera apropiada (por ejemplo, en ancianos con insuficiencia renal o bajo peso corporal), deben utilizarse regímenes terapéuticos alternativos con una dosis menor de naproxeno o de otros AINEs sin combinar y, además, se deberá reevaluar la necesidad de la continuación del tratamiento gastroprotector.
Niños (<18 años):
VIMOVO® no está recomendado para su uso en niños debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia.

CONTRAINDICACIONES:
- Hipersensibilidad conocida a naproxeno, esomeprazol, benzimidazoles sustituidos, o a cualquiera de los excipientes.
- Antecedentes de asma, urticaria o reacciones de tipo alérgico inducidas por la administración de aspirina u otros aines (ver *Advertencias y precauciones*).
- Tercer trimestre del embarazo (ver *Embarazo y lactancia*).
- Insuficiencia hepática grave (por ejemplo, Child-Pugh c).
- Insuficiencia cardíaca grave.
- Insuficiencia renal grave.
- Úlcera péptica activa (ver *Advertencias y precauciones*, efectos gastrointestinales, *Naproxeno*).
- Hemorragia gastrointestinal, hemorragia cerebrovascular u otros trastornos hemorrágicos (ver *Advertencias y precauciones*, Efectos hematológicos).
- **VIMOVO®** no debe utilizarse de forma concomitante con atazanavir y nelfinavir (ver *Advertencias y precauciones* e *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:
Generalidades:
El uso de **VIMOVO®** concomitantemente con otros AINEs incluyendo otros inhibidores de la ciclooxigenasa-2 selectivos, debe evitarse. **VIMOVO®** puede utilizarse con dosis bajas de aspirina (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).
Las reacciones adversas pueden ser minimizadas utilizando la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas (ver *Posología y modo de administración*, y riesgos gastrointestinales y cardiovasculares a continuación).

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M N. N°12261
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 211 MESA DE ENTRADAS

Para prevenir el tratamiento excesivo, el médico debe evaluar a intervalos clínicamente adecuados en función de los riesgos individuales y dependiendo de las características y la gravedad de la enfermedad subyacente tratada, si es posible controlar el dolor con dosis más bajas de AINEs sin combinar.

Cuando la dosis diaria total de 1000 mg de naproxeno (500 mg dos veces al día) no se considera apropiada, deben utilizarse regímenes terapéuticos alternativos con una dosis menor de naproxeno o de otros AINEs sin combinar y, además, se deberá reevaluar la necesidad de la continuación del tratamiento gastroprotector.

Los factores de riesgo para desarrollar complicaciones gastrointestinales relacionadas con AINEs son edad avanzada, uso concomitante de anticoagulantes, corticosteroides, otros AINEs, incluyendo dosis bajas de ácido acetilsalicílico, enfermedad cardiovascular debilitante, infección con *Helicobacter Pylori* y antecedentes de úlceras gástricas y/o duodenales y hemorragia gastrointestinal superior.

En pacientes con las siguientes afecciones, naproxeno sólo debe ser utilizado después de una relación beneficio-riesgo rigurosa:

- Porfirias inducibles
- Lupus eritematoso sistémico y enfermedad mixta del tejido conectivo, como casos raros de meningitis aséptica que fueron descriptos en estos pacientes.

Los pacientes en tratamiento a largo plazo (particularmente los tratados durante más de un año) deben mantenerse bajo vigilancia regular.

VIMOVO® contiene niveles muy bajos de parahidroxibenzoato de metilo y de propilo, que pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Ancianos:

Naproxeno: Los ancianos presentan una mayor frecuencia de reacciones adversas, especialmente hemorragia y perforación gastrointestinales, que pueden ser fatales (ver *Posología y modo de administración* y *Características farmacológicas*). El componente esomeprazol de **VIMOVO®** disminuyó la incidencia de úlceras en los ancianos.

Efectos gastrointestinales:

Naproxeno: Se han informado hemorragia, úlcera o perforación gastrointestinales que pueden ser fatales con todos los AINEs en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas de alarma o antecedentes previos de eventos gastrointestinales serios.

El riesgo de hemorragia, úlcera o perforación gastrointestinales con los AINEs es mayor con dosis crecientes de estos en pacientes con antecedentes de úlcera, sobre todo si se complicó con hemorragia o perforación (ver *Contraindicaciones*), y en los ancianos. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento en la dosis más baja disponible. Debe considerarse la terapia combinada con agentes protectores (por ejemplo, inhibidores de la bomba de protones o misoprostol) para estos pacientes, y también para pacientes que requieren dosis bajas concomitantes de aspirina, o de otros fármacos que pueden aumentar el riesgo gastrointestinal (ver a continuación e *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). El componente esomeprazol de **VIMOVO®** es un inhibidor de la bomba de protones.

Los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, sobre todo cuando son ancianos, deben informar de cualquier síntoma inusual abdominal (especialmente hemorragia gastrointestinal) especialmente en las etapas iniciales del tratamiento.

Se recomienda precaución en pacientes que reciben AINEs con medicaciones concomitantes que podrían aumentar el riesgo de úlcera o hemorragia, como corticosteroides orales, anticoagulantes como la warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o agentes antiplaquetarios como la aspirina (para más información sobre el uso de **VIMOVO®** con dosis bajas de aspirina, ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

En los ensayos con **VIMOVO®** no se estudiaron complicaciones de la úlcera, como hemorragia, perforación y obstrucción.

Cuando aparece hemorragia o ulceración gastrointestinal en pacientes que reciben **VIMOVO®**, el tratamiento debe ser retirado (ver *Contraindicaciones*).

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

Los AINEs deben ser administrados con cuidado a pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) ya que estas afecciones pueden ser exacerbadas (ver *Reacciones adversas*).
Esomeprazol: en presencia de cualquier síntoma de alarma (por ejemplo, pérdida significativa de peso involuntaria, vómitos recurrentes, disfagia, hematemesis o melena) y cuando hay sospecha o presencia de úlcera gástrica, debe excluirse neoplasia maligna ya que el tratamiento con esomeprazol magnésico puede aliviar los síntomas y retrasar el diagnóstico.
Podría ocurrir dispepsia a pesar de la adición de esomeprazol al comprimido combinado (ver *Características farmacológicas*).
El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede llevar a aumentar ligeramente el riesgo de infecciones gastrointestinales como *Salmonella* y *Campylobacter* (ver *Características farmacológicas*).
El esomeprazol, como todos los medicamentos bloqueadores de ácidos, puede reducir la absorción de la vitamina B_{12} (cianocobalamina) debido a la hipoclorhidria o aclorhidria. Esto debe ser considerado en pacientes con reducción de las reservas orgánicas o factores de riesgo de reducción de la absorción de vitamina B_{12} en la terapia a largo plazo.

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares:

Naproxeno: Se requiere un control y asesoramiento adecuados para los pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva leve a moderada, ya que se han informado retención de líquidos y edema en asociación al tratamiento con AINEs.
Los ensayos clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que el uso de coxibs y algunos AINEs (especialmente en dosis altas y en tratamiento a largo plazo) puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). Aunque los datos sugieren que el uso de naproxeno (1000 mg al día) puede estar asociado con un menor riesgo, no puede excluirse cierto riesgo.
Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular, sólo deben ser tratados con naproxeno luego de una cuidadosa consideración. Esta misma valoración debe realizarse antes de iniciar el tratamiento a largo plazo de pacientes con factores de riesgo para eventos cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

Efectos renales:

Naproxeno: La administración a largo plazo de AINEs ha dado como resultado necrosis papilar renal y otras lesiones renales. Se ha observado también toxicidad renal en pacientes en quienes las prostaglandinas renales tienen una función compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una reducción dependiente de la dosis en la formación de prostaglandinas y, secundariamente, en el flujo sanguíneo renal, que puede precipitar una descompensación renal manifiesta. Los pacientes con mayor riesgo de esta reacción son aquellos con deterioro de la función renal, hipovolemia, insuficiencia cardiaca, disfunción hepática, depleción de sal, los que toman diuréticos e inhibidores de la ECA, y los ancianos. La interrupción del tratamiento con AINE es seguida generalmente por la recuperación al estado pretratamiento (ver también a continuación, y *Posología y modo de administración* e *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Uso en pacientes con deterior de la función renal:

Como el naproxeno y sus metabolitos se eliminan en gran medida (95%) por excreción urinaria a través de la filtración glomerular, debe usarse con gran precaución en pacientes con deterioro de la función renal; se aconseja el monitoreo de la creatinina sérica y/o el clearance de creatinina en estos pacientes. **VIMOVO®** no está recomendado en pacientes con clearance de creatinina basal inferior a 30 ml/minuto (ver *Contraindicaciones*).
La hemodiálisis no disminuye la concentración plasmática de naproxeno debido al alto grado de unión a proteínas.

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 213 MESA DE ENTRADAS

Ciertos pacientes, especialmente aquellos cuyo flujo sanguíneo renal se ve comprometido debido a depleción del volumen extracelular, cirrosis hepática, restricción de sodio, insuficiencia cardiaca congestiva y enfermedad renal preexistente, deben tener su función renal evaluada antes y durante el tratamiento con **VIMOVO®**. Algunos pacientes de edad avanzada en los cuales puede esperarse deterioro de la función renal, así como los pacientes que usan diuréticos, puede también entrar en esta categoría. Debe considerarse una reducción en la dosis diaria para evitar la posibilidad de una excesiva acumulación de metabolitos de naproxeno en estos pacientes.

Efectos hepáticos:

Pueden ocurrir elevaciones cercanas a los límites de normalidad de una o más pruebas hepáticas en pacientes que toman AINEs. Las anomalías hepáticas pueden ser el resultado de hipersensibilidad en lugar de toxicidad directa. Se han informado casos raros de reacciones hepáticas graves, incluyendo ictericia y hepatitis fatal fulminante, necrosis hepática e insuficiencia hepática, algunos de ellos con resultados fatales.

Síndrome hepatorrenal:

El uso de AINE 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 que tienen trastornos de la coagulación o están recibiendo terapia con medicamentos que interfieren con la hemostasia deben ser cuidadosamente observados si se administran productos que contienen naproxeno.

Los pacientes con alto riesgo de hemorragia y aquellos en tratamiento completo contra la coagulación (por ejemplo, derivados de dicumarol) pueden estar en mayor riesgo de hemorragia si se les administra al mismo tiempo productos que contienen naproxeno (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

El naproxeno disminuye la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado. Este efecto debe tenerse en cuenta cuando se determinan los tiempos de sangrado.

Cuando se produce hemorragia activa y clínicamente significativa de cualquier fuente en pacientes que reciben **VIMOVO®**, el tratamiento debe ser retirado.

Efectos oculares:

Naproxeno: Debido a resultados oculares adversos en estudios con animales con AINEs, se recomienda llevar a cabo una exploración oftalmológica si se produce cualquier cambio o alteración en la visión.

Efectos dermatológicos:

Naproxeno: Muy raramente se han informado 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 (ver *Reacciones adversas*). Los pacientes parecen estar en mayor riesgo de estas reacciones al inicio del curso de la terapia, la aparición de la reacción ocurrió en el primer mes de tratamiento en la mayoría de los casos. **VIMOVO®** debe interrumpirse a la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de la mucosa, o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Reacciones anafilácticas (anafilactoides):

Naproxeno: Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad en individuos susceptibles. Las reacciones anafilácticas (anafilactoides) pueden ocurrir en pacientes con y sin antecedentes de hipersensibilidad o exposición a aspirina, otros AINEs o productos que contienen naproxeno. También pueden ocurrir en individuos con antecedentes de angioedema, reactividad broncoespástica (por ejemplo, asma.), rinitis y pólipos nasales.

Asma preexistente:

Naproxeno: El uso de aspirina en pacientes con asma sensible a la aspirina se ha asociado con broncoespasmo severo, que puede ser fatal. Dado que se ha informado reactividad cruzada, incluyendo broncoespasmo, entre la aspirina y otros AINEs en estos pacientes

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

sensibles a la aspirina, **VIMOVO®** no debe administrarse a pacientes con esta forma de sensibilidad a la aspirina (ver *Contraindicaciones*) y debe utilizarse con precaución en pacientes con asma preexistente.

Inflamación:

Naproxeno: Las actividades antipirética y antiinflamatoria de naproxeno pueden reducir la fiebre y otros signos de inflamación, disminuyendo así su utilidad como signos diagnósticos.

Fertilidad femenina:

El uso de **VIMOVO®**, como con cualquier fármaco conocido por inhibir la síntesis de ciclooxigenasa/prostaglandina, puede perjudicar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que intenten concebir. En las mujeres que tienen dificultades para concebir o que están bajo investigación por infertilidad, debe considerarse el retiro de **VIMOVO®** (ver *Embarazo y lactancia*).

Combinación con otros medicamentos:

No se recomienda la administración conjunta de atazanavir con inhibidores de la bomba de protones (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). Si la combinación de atazanavir con un inhibidor de la bomba de protones se considera inevitable, se recomienda un estrecho monitoreo clínico (por ejemplo, carga viral) en combinación con un aumento en la dosis de atazanavir a 400 mg con 100 mg de ritonavir; no deben superarse los 20 mg de esomeprazol y por lo tanto **VIMOVO®** no debe utilizarse de forma concomitante con atazanavir (ver *Contraindicaciones*).

El esomeprazol es un inhibidor de CYP2C19. Al iniciar o finalizar el tratamiento con esomeprazol, debe considerarse el potencial de interacciones con fármacos metabolizados a través de CYP2CI9. Se observó interacción entre clopidogrel y omeprazol (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción*). La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Como precaución, el uso concomitante de esomeprazol y clopidogrel debe ser desalentado.

Hipomagnesemia:

Existen casos reportados de de hipomagnesemia severa en pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones (IBPs) como el Eeomeprazol. Los pacientes fueron tratados por al menos tres meses, y en la mayoría de los casos por un año. Pueden ocurrir manifestaciones serias de hipomagnesemia como fatiga, tetania, delirio, convulsiones, mareos y arritmia ventricular pero pueden comenzar insidiosamente y ser por ello pasadas por alto. La mayoría de los pacientes con hipomagnesemia mejora luego del tratamiento con aporte de magnesio y la discontinuación del IBP.

En pacientes que serán sometidos a un tratamiento prolongado o que toman IBP junto a digoxina o drogas que pueden causar hipomagnesemia (por ejemplo, diuréticos), se debe medir los niveles de magnesio antes de comenzar con el tratamiento con IBP y periódicamente durante el tratamiento.

Fracturas:

Los inhibidores de las bombas de protones, especialmente si son utilizados en altas dosis y durante largo tiempo (>1 año), pueden incrementar moderadamente el riesgo de fractura de cadera, muñeca y columna, predominantemente en pacientes ancianos o en presencia de otros factores de riesgo conocidos. Estudios observacionales sugieren que los inhibidores de la bomba de protones pueden incrementar el riego de fractura total cerca del 10-40%. Algunos de estos aumentos pueden deberse a otros factores de riesgo. Pacientes con riesgo de osteoporosis deben recibir cuidados de acuerdo a las guías clínicas actuales y deben tener una ingesta adecuada de vitamina D y calcio.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Contraindicaciones del uso concomitante (ver *Contraindicaciones*):

Agentes antirretrovirales:

Se ha informado que omeprazol, el racemato de D+S omeprazol (esomeprazol) interactúa con algunos medicamentos antirretrovirales. La importancia clínica y los mecanismos de estas interacciones no siempre se conocen. El aumento del pH gástrico durante el

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

tratamiento con omeprazol puede cambiar la absorción del medicamento antirretroviral. Son posibles otros mecanismos de interacción a través de CYP2C19. En algunos medicamentos antirretrovirales, como atazanavir y nelfinavir, se ha informado disminución de los niveles séricos cuando se administra conjuntamente con omeprazol. La administración concomitante de omeprazol (40 mg una vez al día) con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg a voluntarios sanos produjo una reducción sustancial de la exposición a atazanavir (aproximadamente 75% de disminución en el AUC, $C_{máx}$ y $C_{mín}$). El aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg no compensó el impacto de omeprazol sobre la exposición a atazanavir. La administración concomitante de omeprazol (40 mg al día) redujo el AUC, $C_{máx}$ y $C_{mín}$ medias de nelfinavir en un 36 - 39% y la media de AUC, $C_{máx}$ y $C_{mín}$ del metabolito farmacológicamente activo M8 se redujo en un 75-92%.
En otros medicamentos antirretrovirales como saquinavir, se ha informado el aumento de los niveles séricos. Hay también algunos medicamentos antirretrovirales de los que se han informado niveles séricos sin cambios cuando se administran con omeprazol.
No se ha realizado un estudio de interacción con **VIMOVO®** y atazanavir. Sin embargo, debido a las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas similares de omeprazol y esomeprazol, no se recomienda el uso concomitante de atazanavir y nelfinavir con esomeprazol y la administración concomitante con **VIMOVO®** está contraindicada (ver *Contraindicaciones*).

Uso concomitante con precaución:

Otros analgésicos incluyendo inhibidores de la ciclooxigenasa-2 selectivos:
El uso concomitante de dos o más AINES debe evitarse ya que puede aumentar el riesgo de efectos adversos, sobre todo úlceras y hemorragia gastrointestinales. El uso concomitante de **VIMOVO®** con otros AINEs, a excepción de la aspirina en dosis bajas (≤325 mg/día) no está recomendado (ver *Advertencias y precauciones*).

Aspirina:
VIMOVO® puede administrarse con el tratamiento con dosis bajas de aspirina (≤325 mg/día). En ensayos clínicos, los pacientes que recibían **VIMOVO®** en combinación con dosis bajas de aspirina no tuvieron mayor incidencia de úlceras gástricas en comparación con los pacientes que recibían **VIMOVO®** solo (ver *Características farmacológicas*). Sin embargo, el uso concomitante de aspirina y **VIMOVO®** aún puede aumentar el riesgo de eventos adversos serios (ver *Advertencias y precauciones* y *Reacciones adversas*).

Ciclosporina y tacrolimus:
Al igual que con otros medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos, se recomienda precaución cuando se coadministra con ciclosporina debido al riesgo aumentado de nefrotoxicidad.
Hay un posible riesgo de nefrotoxicidad cuando los AINEs se administran con tacrolimus.

Diuréticos:
Los estudios clínicos, así como las observaciones post-comercialización, han demostrado 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 estrechamente para detectar signos de insuficiencia renal, así como para asegurar la eficacia diurética (ver *Advertencias y precauciones*).

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):
El uso concomitante de AINEs, incluyendo los inhibidores de COX-2 selectivos, y los ISRS aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver *Advertencias y precauciones*).

Corticosteroides:
Hay un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal cuando los corticosteroides se combinan con AINEs, incluyendo inhibidores de COX-2 selectivos. Se debe tener precaución cuando los AINEs se administran de forma concomitante con corticoesteroides (ver *Advertencias y precauciones*).

Inhibidores de la ECA:

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

Los informes sugieren que los AINEs pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA y pueden aumentar el riesgo de insuficiencia renal asociada con el uso de inhibidores de la ECA. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución en pacientes con deterioro de la función renal, especialmente en pacientes ancianos.

Digoxina:

Los AINEs pueden aumentar los niveles plasmáticos de glucósidos cardiacos cuando se coadministran con glucósidos cardíacos como la digoxina.

Litio:

Los AINEs han producido una elevación de los niveles plasmáticos de litio y una reducción en el clearance renal de este. Estos efectos se han atribuido a la inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas por los AINEs. Por lo tanto, cuando los AINEs y el litio se administran al mismo tiempo, los sujetos deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de toxicidad por litio.

Metotrexato:

Se recomienda precaución cuando se administra metotrexato en forma concurrente debido al posible aumento de su toxicidad, ya que se ha informado que el naproxeno, al igual que otros medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos, reduce la secreción tubular de metotrexato en un modelo animal.

Sulfonilureas, hidantoínas:

El naproxeno se une a la albúmina plasmática en gran medida; esto por lo tanto tiene un potencial teórico de interacción con otros fármacos que se unen a la albúmina como las sulfonilureas y las hidantoínas. Los pacientes que reciben simultáneamente naproxeno y una hidantoína, sulfonamida o sulfonilurea deben ser observados en cuanto al ajuste de la dosis si es necesario.

Clopidogrel:

En un estudio clínico cruzado, se administró durante 5 días clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguida de 75 mg/día) solo y con omeprazol (80 mg al mismo tiempo que clopidogrel) . La exposición al metabolito activo del clopidogrel se redujo en un 46% (Día 1) y 42% (Día 5) cuando clopidogrel y omeprazol se administraron juntos. La inhibición media de la agregación plaquetaria (IPA) fue disminuida en un 47% (24 horas) y 30% (Día 5) cuando clopidogrel y omeprazol se administraron juntos. En otro estudio se demostró que la administración de clopidogrel y omeprazol separada por 12 horas no impidió su interacción, que es probable que se deba al efecto inhibidor de omeprazol sobre el CYP2CI9. Se han informado datos inconsistentes sobre las implicancias clínicas de esta interacción farmacocinética/farmacodinámica en términos de eventos cardiovasculares mayores en estudios observacionales y clínicos.

Anti-coagulantes e inhibidores de la agregación plaquetaria:

Los AINEs pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes orales (por ejemplo, warfarina, dicumarol), heparinas e inhibidores de la agregación plaquetaria (ver *Advertencias y precauciones*).

La administración concomitante de 40 mg de esomeprazol a pacientes tratados con warfarina mostró que, a pesar de una ligera elevación en la concentración plasmática mínima del isómero R menos potente de la warfarina, los tiempos de coagulación estuvieron dentro del rango aceptado. Sin embargo, del uso post-comercialización, se han informado casos de elevación de RIN de significación clínica durante el tratamiento concomitante con warfarina. Se recomienda el monitoreo estrecho al inicio y al final del tratamiento con warfarina u otros derivados de la cumarina.

Bloqueantes de receptores beta:

El naproxeno y otros AINEs pueden reducir el efecto antihipertensivo del propranolol y otros bloqueantes beta.

Probenecid:

El probenecid administrado en forma concomitante aumenta los niveles plasmáticos del anión naproxeno y extiende su vida media en plasma de manera significativa.

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TECNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

Medicamentos con absorción dependiente del pH gástrico:
La disminución de la acidez intragástrica durante el tratamiento con esomeprazol y otros IBPs puede aumentar o disminuir la absorción de fármacos si el mecanismo de absorción es influido por el pH gástrico. Al igual que con el uso de otros inhibidores de la secreción ácida o antiácidos, la absorción de drogas como el ketoconazol, itraconazol, posaconazol y erlotinib puede disminuir, mientras que la absorción de drogas como la 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).

Otra información relativa a interacciones farmacológicas:
Los estudios que evalúan la administración concomitante de esomeprazol y naproxeno (AINE no selectivo) o rofecoxib (AINE selectivo para COX-2) no identificaron ninguna interacción clínicamente relevante.
Al igual que con otros AINEs, la administración concomitante de colestiramina puede retardar la absorción de naproxeno.
En voluntarios sanos, la administración concomitante de 40 mg de esomeprazol dio lugar a un incremento del 32% en el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC) y una prolongación del 31% de la vida media de eliminación ($t_{1/2}$), pero sin aumento significativo en los niveles plasmáticos máximos de cisaprida. El intervalo QTc ligeramente prolongado observado luego de la administración de cisaprida sola no fue más prolongado cuando cisaprida se administró en combinación con esomeprazol (ver también *Advertencias y precauciones*).
El esomeprazol ha demostrado no tener efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de la amoxicilina y la quinidina.
El esomeprazol inhibe el CYP2C19, la principal enzima metabolizante de esomeprazol. El esomeprazol es metabolizado también por el CYP3A4. Se ha observado lo siguiente en relación con estas enzimas:
• La administración concomitante de 30 mg de esomeprazol dio lugar a una disminución del 45% en el clearance del sustrato de CYP2C19 diazepam. Esta interacción es poco probable que sea de relevancia clínica.
• La administración concomitante de 40 mg de esomeprazol dio lugar a un aumento del 13% en los niveles plasmáticos mínimos de fenitoína en pacientes epilépticos.
• La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor combinado de CYP2C19 y CYP3A4, como el voriconazol, puede resultar en más del doble de la exposición a esomeprazol.
• La administración concomitante de esomeprazol y un inhibidor de CYP3A4, claritromicina (500 mg dos veces al día), dio lugar a una duplicación de la exposición (AUC) a esomeprazol.
No se requiere ajuste de la 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 a 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 AINEs pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociadas con los antibióticos quinolonas. Los pacientes que reciben quinolonas pueden tener un riesgo mayor de convulsiones.

Interacción fármaco/pruebas de laboratorio:
El naproxeno puede disminuir la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de sangrado. Este efecto debe tenerse en cuenta cuando se determinan los tiempos de sangrado.

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

La administración de naproxeno puede resultar en un aumento de los valores urinarios de esteroides 17-cetogénicos debido a una interacción entre el fármaco y/o sus metabolitos con m-di-nitrobenceno utilizado en este ensayo. Aunque las mediciones de 17-hidroxi-corticosteroides (prueba de Porter-Silber) no parecen alterarse por artefactos, se sugiere que el tratamiento con naproxeno sea interrumpido temporalmente 72 horas antes de la realización de pruebas de función suprarrenal si se va a utilizar la prueba de Porter-Silber.
El naproxeno puede interferir con algunos análisis en orina de ácido 5-hidroxi indolacético (5HIAA).

Embarazo y lactancia:

Embarazo:

Naproxeno:

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar adversamente el embarazo y/o el desarrollo embrionario/fetal. Los datos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformación cardíaca y gastrosquisis luego del uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en el embarazo temprano. El riesgo absoluto de malformaciones cardiovasculares se incrementó de menos del 1%, hasta aproximadamente 1,5%. Se considera que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, se ha demostrado que la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas da como resultado un aumento de la pérdida pre- y post-implantación y letalidad embrio-fetal. Además, se ha informado aumento de la incidencia de malformaciones diversas, incluidas cardiovasculares, en animales que recibieron un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el período de organogénesis.

Esomeprazol:

Existe una cantidad limitada de datos sobre el uso de esomeprazol en mujeres embarazadas. Con omeprazol en mezcla racémica, los datos de un gran número de embarazos expuestos derivados de estudios epidemiológicos no indican efectos fetotóxicos ni malformaciones. Los estudios en animales tratados con esomeprazol no indican efectos dañinos directos o indirectos sobre el desarrollo embrionario/fetal. Los estudios en animales tratados con la mezcla racémica no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto al embarazo, parto o desarrollo postnatal.

Durante el primer y segundo trimestre del embarazo, **VIMOVO®** no debe administrarse a menos que sea claramente necesario. Si **VIMOVO®** es utilizado por una mujer que trata de concebir, o durante el primer y segundo trimestre del embarazo, la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Durante el tercer trimestre del embarazo todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer:

al feto a:

• toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ducto arterioso e hipertensión pulmonar);

• disfunción renal, que puede progresar a insuficiencia renal con oligo-hidroamniosis;

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

• posible prolongación del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas.

• inhibición de las contracciones uterinas que da lugar a retraso o prolongación del parto.

En consecuencia, **VIMOVO®** está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo.

Fertilidad:

El uso de AINEs como naproxeno puede perjudicar la fertilidad femenina. No se recomienda el uso de **VIMOVO®** en mujeres que intentan concebir (ver *Advertencias y precauciones*).

Lactancia materna:

El naproxeno se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna. Se desconoce si esomeprazol se excreta en la leche materna. Un informe de caso publicado sobre la mezcla racémica de omeprazol indicó la excreción de pequeñas cantidades en la leche materna (dosis ajustada al peso <7%). **VIMOVO®** no debe utilizarse durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

CLAUDIA BRUNO MACIAS
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 218 MESA DE ENTRADAS

Al conducir o utilizar máquinas debe tenerse en cuenta que algunos de los efectos adversos (por ejemplo, mareos) informados después del uso de **VIMOVO®** pueden reducir la capacidad de reacción.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad:

Se ha incluido a esomeprazol de liberación inmediata en la formulación en comprimidos para disminuir la incidencia de efectos secundarios gastrointestinales del naproxeno. Se ha demostrado que **VIMOVO®** disminuye significativamente la aparición de úlceras gástricas y eventos adversos gastrointestinales superiores asociados a AINEs en comparación con naproxeno solo (ver *Características farmacológicas*).

No se identificaron nuevos hallazgos de seguridad durante el tratamiento con **VIMOVO®** en la población global del estudio (n=1157) en comparación con los perfiles de seguridad bien establecidos de las sustancias activas individuales naproxeno y esomeprazol.

Resumen tabulado de reacciones adversas:

Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia y Clase de Sistema Orgánico. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo a la siguiente convención: Muy frecuentes (≥ 1/10), Frecuentes (≥ 1/100 a <1/10), Poco frecuentes (≥ 1/1000 a <1/100), Raras (≥ 1/10.000 a <1/1.000), Muy raras (<1/10.000), Desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Se han informado las siguientes experiencias adversas en pacientes que recibían **VIMOVO®** durante los 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 hiper-sensibilidad
Trastornos metabólicos y nutricionales			trastorno del apetito	retención de líquidos, hiperpotasemia, hiperuricemia
Trastornos psiquiátricos			ansiedad, depresión, insomnio	confusión, anomalías del sueño
Trastornos del sistema nervioso		mareos, cefalea, disgeusia	parestesia, síncope	somnolencia, temblores
Trastornos del oído y el laberinto			tinnitus, vértigo	
Trastornos cardiacos			arritmia, palpitaciones	infarto de miocardio, taquicardia
Trastornos vasculares		hipertensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			asma, broncoespasmo, disnea	

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 220 MESA DE ENTRADAS

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos gastrointestinales	dispepsia	dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, esofagitis, flatulencia, úlcera gástrica/ duodenal*, gastritis, náuseas, vómitos	sequedad de boca, eructos, hemorragia gastro-intestinal, estomatitis	glositis, hematemesis, hemorragia rectal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		erupción cutánea	dermatitis, hiperhidrosis, prurito, urticaria	alopecia, equimosis
Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conectivo		artralgia	mialgia	
Trastornos renales y urinarios				proteinuria, insuficiencia renal
Trastornos del aparato reproductor y mamario				Trastornos menstruales
Trastornos generales y del sitio de administración		edema	astenia, fatiga, fiebre	
Investigaciones			pruebas de función hepática anormales, aumento de la creatinina sérica	

* detectada por endoscopia de rutina programada

Naproxeno:

Se han informado las siguientes experiencias adversas en pacientes que recibían naproxeno durante ensayos clínicos y por medio de informes post-comercialización.

	Frecuentes	Poco frecuentes/raras
Infecciones e infestaciones	diverticulitis	meningitis aséptica, infección, sepsis
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		agranulocitosis, anemia aplásica, eosinofilia, granulocitopenia, anemia hemolítica, leucopenia, linfadenopatía, pancitopenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico		reacciones anafilácticas, reacciones anafilactoides, reacciones de hipersensibilidad

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 221 MESA DE ENTRADAS MPSJ

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

	Frecuentes	Poco frecuentes/raras
Trastornos metabólicos y nutricionales		trastorno 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	mareos, somnolencia, cefalea, vértigo	disfunción cognitiva, coma, convulsiones, incapacidad para concentrarse, neuritis óptica, parestesia, síncope, temblores
Trastornos oculares	alteraciones visuales	visión borrosa, conjuntivitis, opacidad de la córnea, edema papilar, papilitis
Trastornos del oído y del laberinto	tinnitus, alteraciones auditivas	pérdida de audición
Trastornos cardiacos	palpitaciones	arritmia, insuficiencia cardiaca 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
Trastornos gastrointestinales	dispepsia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, acidez estomacal, úlceras pépticas, estomatitis	boca seca, esofagitis, úlceras gástricas, gastritis, glositis, eructos, flatulencia, úlceras gástricas/ duodenales, hemorragia y/o perforación gastrointestinal, melena, hematemesis, pancreatitis, colitis, exacerbación de enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), ulceración gastrointestinal no péptica, hemorragia rectal, estomatitis ulcerativa
Trastornos hepatobiliares		colestasis, hepatitis, ictericia, insuficiencia hepática

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. Nº 12261
AstraZeneca S.A.

	Frecuentes	Poco frecuentes/raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	prurito, equimosis, púrpura, erupciones cutáneas	alopecia, exantema, urticaria, reacciones ampollosas incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (NET), eritema multiforme, eritema nudoso, eritema fijo medicamentoso, liquen plano, lupus eritematoso sistémico, dermatitis fotosensible, reacciones de fotosensibilidad, incluyendo casos raros que se asemejan a porfiria cutánea tardía (pseudoporfiria), dermatitis exfoliativa, edema angioneurótico, reacción pustulosa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		debilidad muscular, mialgia
Trastornos renales y urinarios		nefritis glomerular, hematuria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, oliguria/poliuria, proteinuria, insuficiencia renal, necrosis papilar renal, necrosis tubular
Trastornos del aparato reproductor y mamario		infertilidad, trastornos menstruales
Trastornos generales y del sitio de administración	fatiga, edema, sudoración, sed	astenia, malestar, fiebre
Investigaciones		pruebas de función hepática anormales, aumento del tiempo de sangrado, aumento de creatinina sérica

Esomeprazol:

Las siguientes reacciones adversas se han identificado o sospechado en el programa de ensayos clínicos para esomeprazol con cubierta entérica y/o a partir del uso post-comercialización. Ninguna se halló relacionada con la dosis.

	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocidas
Trastornos de la sangre y el sistema linfático			leucopenia, trombocitopenia	agranulocitosis, pancitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico			reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, fiebre, angioedema y reacción/ shock anafiláctico		

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 223 MESA DE ENTRADAS

	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocidas
Trastornos metabólicos y nutricionales		edema periférico	hiponatremia		hipomagnesemia
Trastornos psiquiátricos		insomnio	agitación, confusión, depresión	agresividad, alucinaciones	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	mareos, parestesia, somnolencia	disgeusia		
Trastornos oculares			visión borrosa		
Trastornos del oído y del laberinto		vértigo			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			broncoespasmo		
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas/ vómitos, estreñimiento	sequedad de boca	estomatitis, candidiasis gastro-intestinal		
Trastornos hepatobiliares		enzimas hepáticas elevadas	hepatitis con o sin ictericia	insuficiencia hepática, encefalopatía hepática en pacientes con enfermedad hepática preexistente	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		dermatitis, prurito, urticaria, erupción	alopecia, fotosensibilidad	eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (NET)	
Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conectivo			artralgia, mialgia	debilidad muscular	
Trastornos renales y urinarios				nefritis intersticial	
Trastornos del aparato reproductor y mamario				ginecomastia	

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocidas
Trastornos generales y del sitio de administración		malestar, aumento de la sudoración			

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Naproxeno:

Los ensayos clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que el uso de coxibs y algunos AINEs (especialmente en dosis altas y en tratamiento a largo plazo) puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). Aunque los datos sugieren que el uso de naproxeno (1000 mg al día) puede estar asociado con un menor riesgo, no puede excluirse cierto riesgo (ver *Advertencias y precauciones*).

Se han informado edema, hipertensión e insuficiencia cardiaca en asociación con el tratamiento con AINEs.

Los eventos adversos más comúnmente observados son de naturaleza gastrointestinal. Pueden ocurrir úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, a veces fatal, especialmente en los ancianos (ver *Advertencias y precauciones*). Se han informado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver *Advertencias y precauciones*) después de la administración. Menos frecuentemente se ha observado gastritis.

VIMOVO® ha sido desarrollado con esomeprazol para disminuir la incidencia de efectos secundarios gastrointestinales del naproxeno y se ha demostrado que disminuye significativamente la aparición de úlceras gástricas y/o duodenales y eventos adversos gastrointestinales superiores asociados con AINEs en comparación con naproxeno solo.

SOBREDOSIS:

Se carece de datos clínicos acerca de sobredosis de **VIMOVO®**.

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

Síntomas:

Relacionados a sobredosis de naproxeno:

Una sobredosis importante de naproxeno puede manifestarse de la siguiente manera: letargo, mareo, somnolencia, dolor epigástrico, malestar abdominal, pirosis, indigestión, náuseas, alteraciones transitorias de la función hepática, hipoprotrombinemia, disfunción renal, acidosis metabólica, apnea, desorientación o vómito.

Puede ocurrir una hemorragia gastrointestinal. También pueden presentarse hipertensión, insuficiencia renal aguda, depresión respiratoria y coma, aunque sólo en casos raros. Las reacciones anafilactoides que se han observado tras la ingestión terapéutica de AINEs también pueden producirse después de una sobredosis. Algunos pacientes han sufrido convulsiones pero no es claro si éstas tenían o no alguna relación con el medicamento. No se sabe qué dosis del fármaco puede ser mortal.

Relacionados a 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 tuvieron consecuencias.

Tratamiento de la sobredosis:

Sobredosis de 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.

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. Nº12261
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 225 MESA DE ENTRADAS

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.

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

Sobredosis de 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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:
Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247
Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES:
Envases conteniendo: 10, 20, 30, 60, 90 y 100 comprimidos de liberación modificada, siendo este último de Uso Exclusivo Hospitalario.

MODO DE CONSERVACION:
Conservar por debajo de 30°, en su envase original.
MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

País de procedencia: Estados Unidos de América
Elaborado por: Patheon Pharmaceuticals INC., 2110 E Galbraith Road, OH 45237, Cincinnati, Estados Unidos de América.
Industria Estadounidense

Importado, acondicionado y distribuido por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.691. Venta bajo receta. Directora Técnica: Nélida De Benedetti – Farmacéutica.

VIMOVO® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT N°.

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

7457

A.N.M.A.T. FOLIO 272 MESA DE ENTRADAS

AstraZeneca

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

VIMOVO®
NAPROXENO 500 mg ESOMEPRAZOL 20 mg
Comprimidos de liberación modificada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo de a otras personas. Puede perjudicarles, incluso si presentan los mismos síntomas que los suyos.
- Si considera que alguno de los efectos adversos se torna grave o si experimenta algún efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:
1. Qué es VIMOVO® y para qué se utiliza
2. Antes de tomar VIMOVO®
3. Cómo tomar VIMOVO®
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de VIMOVO®
6. Información adicional

1. Qué es VIMOVO® y para qué se utiliza

Qué es VIMOVO®
VIMOVO® contiene dos medicamentos distintos llamados naproxeno y esomeprazol. Cada uno de estos medicamentos actúa de manera diferente.
- El naproxeno pertenece a un grupo de medicamentos llamados "antiinflamatorios no esteroides" (AINEs). Reduce el dolor y la inflamación.
- El esomeprazol pertenece a un grupo de medicamentos llamados "inhibidores de la bomba de protones". Reduce la cantidad de ácido de su estómago.

El esomeprazol ayuda a reducir el riesgo de úlceras y problemas estomacales que aparecen en pacientes que necesitan tomar AINEs.

Para qué se utiliza VIMOVO®
VIMOVO® se utiliza para el alivio de los síntomas de:
- Osteoartritis
- Artritis reumatoide
- Espondilitis anquilosante

VIMOVO® ayuda a reducir el dolor, la hinchazón, el enrojecimiento y el calor (inflamación).
Usted recibirá este medicamento si se considera poco probable que con una dosis más baja de AINE se alivie su dolor y tiene riesgo de presentar una úlcera en el estómago o en la primera parte del intestino delgado (duodeno) mientras toma un AINE.

2. Antes de tomar VIMOVO®

No tome VIMOVO®:
- Si es alérgico (hipersensible) al naproxeno.
- Si es alérgico al esomeprazol u otros medicamentos inhibidores de la bomba de protones.

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 273 MESA DE ENTRADAS

AstraZeneca

- Si es alérgico a cualquiera de los demás componentes de **VIMOVO®** (enumerados en la Sección 6: Información adicional).
- Si está tomando un medicamento llamado "atazanavir" o "nelfinavir" (se usa para tratar la infección por el HIV).
- Si el ácido acetilsalicílico (por ejemplo aspirina), el naproxeno u otros AINEs como ibuprofeno, diclofenac o inhibidores de la COX-2 (por ejemplo: celecoxib, etoricoxib) le han producido alguna vez asma (silbidos) o una reacción alérgica como picazón o erupción cutánea (urticaria).
- Si está en los últimos 3 meses de embarazo.
- Si tiene problemas **graves** de hígado, riñón o corazón.
- Si tiene una úlcera en el estómago o en el intestino.
- Si tiene cualquier alteración hemorrágica o sangrado grave o inesperado.

No tome **VIMOVO®** si se encuentra en alguna de las situaciones anteriores. Si no está seguro, consulte a su médico antes de tomar **VIMOVO®**.

Advertencias y precauciones

Consulte con su médico antes de tomar **VIMOVO®**.

No tome **VIMOVO®** y consulte a su médico inmediatamente si sufre alguno de los siguientes episodios antes o durante el tratamiento con **VIMOVO®**, ya que este medicamento puede ocultar los síntomas de otra enfermedad:

- si adelgaza mucho sin motivo aparente y tiene problemas para tragar
- si aparecen vómitos de comida o sangre
- si sus deposiciones son de color negro (teñidas de sangre)

Si se encuentra en alguna de estas situaciones (o no está seguro), consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Hable con su médico antes de tomar **VIMOVO®** si:

- Tiene inflamación en sus intestinos (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa)
- Padece otros problemas de hígado o riñón o si tiene una edad avanzada
- Está tomando medicamentos como corticosteroides por vía oral, warfarina, clopidogrel, Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS), ácido acetilsalicílico (aspirina) o AINEs como inhibidores de la COX-2 (ver sección Uso de otros medicamentos y **VIMOVO®**).

Si se encuentra en alguna de estas situaciones (o no está seguro), consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Si ha tenido úlcera o sangrado de estómago anteriormente, informe a su médico. Se le pedirá que informe a su médico de cualquier síntoma inusual del estómago (por ejemplo dolor).

Algunos medicamentos como **VIMOVO®** pueden asociarse a un pequeño aumento del riesgo de ataque cardíaco (infarto de miocardio) o ictus. El riesgo es siempre mayor con dosis altas y con un tratamiento prolongado. No supere la dosis ni la duración recomendada del tratamiento.

VIMOVO® contiene el AINE naproxeno. Como todos los AINEs, el naproxeno debe usarse en la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible para reducir el riesgo de efectos no deseados. Por lo tanto, su médico evaluará a intervalos regulares si **VIMOVO®** sigue siendo apropiado para usted.

VIMOVO® no es adecuado para lograr un rápido alivio del dolor agudo, ya que toma varias horas para que el naproxeno llegue a la sangre.

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 279 MESA DE ENTRADAS

AstraZeneca

Además, consulte a su médico antes de tomar **VIMOVO®** si tiene algún problema cardíaco, antecedentes de ictus o piensa que tiene riesgo de sufrir estos problemas. Puede tener riesgo de sufrir estos problemas si:

- tiene hipertensión;
- tiene problemas de circulación o de coagulación;
- tiene diabetes;
- tiene niveles altos de colesterol;
- es fumador/a.

Tomar un inhibidor de la bomba de protones (que es un componente de **VIMOVO®**), sobre todo en un período mayor a un año, puede aumentar ligeramente el riesgo de fractura en la cadera, la muñeca o la columna vertebral. Dígale a su médico si usted tiene osteoporosis o si está tomando corticosteroides (que pueden aumentar el riesgo de osteoporosis).

Niños y adolescentes

VIMOVO® no está recomendado para uso en niños ni en adolescentes de 18 años o menos.

Uso de otros medicamentos y VIMOVO®

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos. Esto incluye a los adquiridos sin receta, aún si se trata de medicamentos a base de plantas medicinales. Esto se debe a que **VIMOVO®** puede afectar el mecanismo de acción de otros medicamentos y a que hay algunos medicamentos que pueden afectar el mecanismo de acción de **VIMOVO®**.

No tome este medicamento e informe a su médico si está tomando:

- Un medicamento llamado "atazanavir" o "nelfinavir" (se usa para tratar la infección por el HIV).

Informe a su médico si está tomando alguno de estos medicamentos:

- Ácido acetilsalicílico (aspirina). Si está tomando dosis bajas de aspirina puede tomar **VIMOVO®**
- Otros medicamentos AINEs (incluidos los inhibidores de la COX-2)
- Ciertos medicamentos tales como ketoconazol, itraconazol, posaconazol o voriconazol (se usan para tratar las infecciones por hongos)
- Erlotinib (u otro medicamento anticancerígeno de la misma clase)
- Colestiramina (se usa para reducir el colesterol)
- Claritromicina (se usa para tratar infecciones)
- "Antibióticos quinolónicos" (para infecciones), tales como ciprofloxacina o moxifloxacina
- Diazepam (se usa para tratar la ansiedad, relajar los músculos o en la epilepsia)
- Hidantoínas como la fenitoína (se usan para tratar la epilepsia)
- Litio (se usa para tratar algunos tipos de depresión)
- Metotrexato (se usa para tratar la artritis reumatoide, la psoriasis y el cáncer)
- Probenecid (se usa para la gota)
- "Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina" (ISRS) (usados para tratar la depresión grave y los trastornos de ansiedad)
- Ciclosporina o tacrolimus (medicamentos usados para disminuir las reacciones inmunológicas del cuerpo)
- Digoxina (se usa para tratar alteraciones del corazón)
- Sulfonilureas como la glimepirida (medicamentos orales usados para controlar la glucosa en sangre en la diabetes)
- Medicamentos utilizados para el tratamiento de la hipertensión que se llaman diuréticos (como furosemida o hidroclorotiazida), inhibidores de la ECA (como

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 275

enalapril), antagonistas del receptor de la angiotensina II (como losartán) y betabloqueantes (como propranolol)
- Medicamentos corticosteroides como la hidrocortisona o la prednisolona (usados como medicamentos antiinflamatorios).
- Medicamentos para evitar la coagulación de la sangre, como warfarina, dicumarol, heparina o clopidogrel
- Rifampicina (usado para el tratamiento de la tuberculosis)
- Hierba de San Juan *(Hypericum perforatum)* (usado para tratar la depresión leve)
- Cilostazol (usado para el dolor de piernas debido a un flujo sanguíneo pobre)

Si se encuentra en alguna de estas situaciones (o no está seguro), consulte a su médico antes de tomar **VIMOVO®**.

Toma de VIMOVO® con los alimentos y bebidas
No tome **VIMOVO®** con alimentos. Pueden reducir el efecto de **VIMOVO®**. Tome los comprimidos al menos 30 minutos antes de las comidas.
Embarazo y lactancia
- No tome **VIMOVO®** si está en el último trimestre del embarazo.
- Consulte a su médico antes de tomar este medicamento si está en el primer o segundo trimestre del embarazo. Su médico decidirá si puede tomar **VIMOVO®**.
- No amamante si está tomando **VIMOVO®**, ya que pueden pasar cantidades pequeñas a la leche materna. Si está pensando en amamantar a su hijo, no debe tomar **VIMOVO®**.

Consulte a su médico antes de tomar cualquier medicamento si está embarazada, puede quedar embarazada o está amamantando. **VIMOVO®** puede dificultar el que quede embarazada. Debe informar a su médico si está planificando un embarazo o tiene dificultad para quedar embarazada.
Conducción y uso de máquinas
Es posible que se sienta mareado o experimente visión borrosa durante el tratamiento con **VIMOVO®**. Si esto le ocurre, no conduzca ni use herramientas o máquinas.
VIMOVO® contiene parahidroxibenzoato de metilo (E218) y parahidroxibenzoato de propilo (E216). Estos componentes pueden producir reacciones alérgicas. Estas reacciones pueden no aparecer enseguida.

3. Cómo tomar VIMOVO®
Vía de administración: Oral.
Siga exactamente las instrucciones de administración de **VIMOVO®** indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas.
Cómo tomar este medicamento
- Trague los comprimidos enteros con un vaso de agua. No mastique, parta ni triture los comprimidos. Es importante que trague los comprimidos enteros para que el medicamento funcione correctamente.
- Tome los comprimidos al menos 30 minutos antes de las comidas. La comida puede reducir el efecto protector de **VIMOVO®** en su estómago e intestino. Además, puede causar un atraso considerable en calmar el dolor y la inflamación.
- Si lleva mucho tiempo tomando este medicamento, su médico querrá realizar controles (sobre todo si lleva tomándolo más de un año).

Cuánto debe tomar
- Tome un comprimido dos veces al día durante el tiempo que le indique su médico.

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

AstraZeneca

- **VIMOVO®** sólo está disponible como 500 mg/20 mg. Si su médico piensa que esta dosis no es adecuada para usted, puede que le prescriba otro tratamiento.

Si toma más VIMOVO® del que debiera

Si toma más **VIMOVO®** del que debiera, consulte a su médico inmediatamente. Los síntomas de una sobredosis pueden incluir mareo, somnolencia, dolor y/o malestar en la parte superior del abdomen, ardor de estómago, náuseas, desorientación, vómitos, sangrado del estómago o intestinos, pérdida de consciencia, hinchazón grave de la cara, reacciones alérgicas, movimientos corporales incontrolados.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247.

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

Si olvidó tomar VIMOVO®

- Si olvidó tomar una dosis, tómela en cuanto se acuerde. No obstante, si queda poco tiempo para la toma siguiente, no tome la dosis olvidada.
- No tome una dosis doble (dos dosis a la vez) para compensar la dosis olvidada.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, **VIMOVO®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Con este medicamento pueden aparecer los siguientes efectos adversos.

Deje de tomar VIMOVO® y acuda a un médico inmediatamente si advierte alguno de los siguientes efectos adversos graves-Puede necesitar tratamiento médico urgente:

- silbidos repentinos, hinchazón de los labios, la lengua y la garganta o del cuerpo, erupción cutánea, desmayo o dificultad para tragar (reacción alérgica grave)
- Enrojecimiento de la piel con formación de ampollas o descamación. También podrían aparecer ampollas graves y sangrado en los labios, los ojos, la boca, la nariz y los genitales
- Coloración amarillenta de la piel o el blanco de los ojos, orina oscura y cansancio que pueden ser síntomas de problemas hepáticosMedicamentos como **VIMOVO®** pueden estar relacionados con un pequeño aumento del riesgo de padecer un ataque al corazón (infarto de miocardio) o ictus. Los signos son dolor torácico que se irradia al cuello y los hombros y desciende por el brazo izquierdo, confusión, o entumecimiento o debilidad muscular que puede afectar a sólo un lado del cuerpo
- Deposiciones (heces) oscuras y pastosas o diarrea sanguinolenta
- Vómitos con sangre o partículas oscuras que parecen café molido

Informe a su médico lo antes posible si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas:

En casos raros, **VIMOVO®** puede afectar a los glóbulos blancos de la sangre lo que puede llevar a una inmunodepresión.

Si presenta una infección con síntomas tales como fiebre con un empeoramiento grave del estado general de salud o fiebre con síntomas de infección local tales como dolor en el cuello, garganta o boca o dificultades para orinar, debe consultar a su médico lo antes posible para que se pueda descartar la falta de glóbulos blancos (agranulocitosis) mediante un análisis de sangre. Es importante que en ese momento informe de su medicación.

Otros efectos adversos son:

Frecuentes (afectan de 1 a 10 pacientes de cada 100)

- Dolor de cabezaSensación de cansancio

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 277 MESA DE ENTRADAS

AstraZeneca

- Sensación de sed
- Sensación de depresión
- Sensación de falta de aliento
- Aumento de la sudoraciónPicazón de la piel y erupción cutánea
- Sensación de que todo da vueltas (vértigo)
- Marcas de color rojo o morado, hematomas o manchas en la piel
- Náuseas o vómitos
- Sensación de palpitaciones del corazón
- Alteración del sueño o problemas para dormir (insomnio)
- Problemas de audición como zumbidos en los oídos
- Mareo, sensación de somnolencia o sensación de mareo
- Hinchazón de las manos, los pies y los tobillos (edema)
- Inflamación dentro de la boca, dolor o úlceras en la boca
- Problemas de vista como visión borrosa, conjuntivitis o dolor de ojos
- Diarrea, dolor de estómago, acidez, indigestión, estreñimiento, eructos o gases (flatulencia)

Poco frecuentes, raros o muy raros (afectan de 1 a 10 pacientes de cada 1.000, o menos)

- Fiebre
- Desmayo
- Sequedad de boca
- Agresividad
- Pérdida de audición
- Crisis de asma
- Temblores o convulsiones
- Problemas con la menstruación
- Cambios de peso
- Caída del cabello (alopecia)
- Erupción cutánea con ronchas
- Dolor en las articulaciones (artralgia)
- Aumento del tamaño de las mamas en los varones
- Dolor o hinchazón de la lengua
- Espasmo o temblor muscular
- Problemas de apetito o alteración del gusto
- Debilidad o dolor muscular (mialgia)
- La sangre puede tardar más tiempo en coagularse
- Dificultad para quedar embarazada
- Fiebre, enrojecimiento u otros signos de infección
- Latidos irregulares, lentos o muy rápidos
- Sensación de hormigueo
- Dificultad con la memoria o la concentración
- Sensación de agitación, confusión, ansiedad o nerviosismo
- Sensación de malestar general, debilidad y falta de energía
- Edema o dolor en algunas partes del cuerpo por la retención de líquidos
- Presión arterial alta o baja. Podría sufrir mareos o desmayos
- Erupción cutánea o formación de ampollas, o mayor sensibilidad de la piel al sol

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 278 MESA DE ENTRADAS

AstraZeneca

- Ver, sentir u oír cosas que no existen (alucinaciones)
- Cambios en los resultados de sus análisis de sangre, como los que se hacen para comprobar el funcionamiento del hígado. Su médico se lo puede explicar mejor
- Infección denominada "candidiasis" que puede afectar al intestino y que está provocada por un hongo
- Presencia de sangre en la orina u otros problemas renales. Puede tener dolor de espalda
- Dificultad para respirar, que puede empeorar lentamente. Puede indicar el desarrollo de una neumonía o de una inflamación en los pulmones
- Concentración baja de sal (sodio) en la sangre. Esto puede provocar debilidad, vómitos y calambres
- Síntomas de meningitis como fiebre, sensación de malestar, rigidez de cuello, cefalea, sensibilidad a la luz brillante y confusión
- Problemas con el páncreas. Los signos consisten en dolor intenso del estómago que se extiende a la espalda
- Heces de color claro que son un signo de problemas hepáticos graves (hepatitis). Problemas graves de hígado que provocan insuficiencia hepática e inflamación del cerebro
- Empeoramiento de una enfermedad inflamatoria intestinal, como enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. Los signos consisten en dolor, diarrea, vómitos y pérdida de peso
- Problemas sanguíneos, como disminución de los glóbulos rojos (anemia), los glóbulos blancos o las plaquetas, que pueden causar debilidad, hematomas, fiebre, escalofríos intensos, dolor de garganta o infecciones
- Problemas con la forma en la que el corazón bombea la sangre a todo el cuerpo o daños en los vasos sanguíneos. Los síntomas son cansancio, dificultad para respirar, debilidad, dolor torácico o dolor generalizado

Desconocidos (no se puede estimar la frecuencia con los datos disponibles)

- Si se encuentra bajo tratamiento con **VIMOVO®** por más de tres meses es posible que los niveles de magnesio en su sangre disminuyan. Niveles bajos de magnesio pueden ocasionar fatiga, contracciones musculares involuntarias, desorientación, convulsiones, mareos e incrementos en la frecuencia cardíaca. Si presenta alguno de estos síntomas, por favor consulte a su médico lo antes posible. Bajos niveles de magnesio también pueden ocasionar una reducción en los niveles en sangre de potasio y de calcio. Su médico puede decidir realizar regularmente análisis de sangre para monitorear sus niveles de magnesio

No se preocupe por esta lista de posibles efectos adversos. Puede que no presente ninguno de ellos.

5. Conservación de VIMOVO®

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.
No utilice **VIMOVO®** después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.
La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
Conservar por debajo de 30°, en su envase original.

6. Información adicional
Composición de VIMOVO®:

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 278 REGISTRO DE ENTRADAS

AstraZeneca

- Los principios activos son naproxeno 500 mg y esomeprazol (como esomeprazol magnésico trihidrato) 20 mg.
- Los demás componentes del comprimido son Croscarmelosa sódica; Povidona K90; Anhidrido silícico coloidal; Estearato de magnesio; Hipromelosa; Macrogol; Copolímero del ácido metacrílico–etil acrilato; Monoestearato de glicerilo; Trietilcitrato; Polisorbato 80; Dióxido de titanio; Polidextrosa; Óxido de hierro amarillo; Cera carnauba; Metil parabeno; Propil parabeno;; Óxido de hiero negro; Propilenglicol.

Aspecto del producto y contenido del envase:
Comprimidos ovalados de color amarillo marcados con 500/20 en tinta negra.
Envases conteniendo: 10, 20, 30, 60, 90 y 100 comprimidos de liberación modificada, siendo este último de Uso Exclusivo Hospitalario.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

País de procedencia: Estados Unidos de América
Elaborado por: Patheon Pharmaceuticals INC., 2110 E Galbraith Road, OH 45237, Cincinnati, Estados Unidos de América.
Industria Estadounidense

Importado, acondicionado y distribuido por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.691. Venta bajo receta. Directora Técnica: Nélida De Benedetti – Farmacéutica.

VIMOVO® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT N°.

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.