



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

**DISPOSICIÓN Nº 2815**

**BUENOS AIRES, 17 MAY 2012**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-005599-11-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones ASTRAZENECA S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

S. Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art.4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.



**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos*  
A.N.M.A.T.

**DISPOSICIÓN Nº 2815**

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

**DISPOSICIÓN Nº 2815**

Por ello;

El interventor DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial VIMOVO y nombre/s genérico/s NAPROXENO - ESOMEPRAZOL (COMO ESOMEPRAZOL MAGNÉSICO TRIHIDRATO), la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.3., por ASTRAZENECA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

**DISPOSICIÓN N° 2815**

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribábase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-005599-11-7

DISPOSICIÓN N°:

**2815**

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD  
MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

2815

Nombre comercial: VIMOVO.

Nombre/s genérico/s: NAPROXENO - ESOMEPRAZOL (COMO ESOMEPRAZOL  
MAGNÉSICO TRIHIDRATO).

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: PATHEON  
PHARMACEUTICALS INC. USA.

Domicilio del establecimiento elaborador: 2110E GALBRAITH ROAD, OH 45237,  
CINCINNATI, USA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ARGERICH N° 536,  
HAEDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se  
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS DE LIBERACION MODIFICADA.

Nombre Comercial: VIMOVO.

Clasificación ATC: M01AE.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE OSTEOARTRITIS,



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

2815

ARTRITIS REUMATOIDE Y ESPONDILITIS ANQUILOSANTE EN PACIENTES QUE ESTAN 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 CONSIDERE SUFICIENTE.

Concentración/es: 500 mg de NAPROXENO, 20 mg de ESOMEPRAZOL (COMO ESOMEPRAZOL MAGNESICO TRIHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: NAPROXENO 500 mg, ESOMEPRAZOL 20 mg (COMO ESOMEPRAZOL MAGNESICO TRIHIDRATO).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.38 mg, PROPILPARABENO 0.01 mg, PROPILENGLICOL CS, DIOXIDO DE TITANIO 13.56 mg, POLISORBATO 80 4.55 mg, METILPARABENO 0.02 mg, CERA CARNAUBA 0.05 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.58 mg, POVIDONA K 90 11 mg, TRIETILCITRATO 8.18 mg, MONOESTEARATO DE GLICERILO 2.69 mg, HIPROMELOSA 88.88 mg, OXIDO DE HIERRO NEGRO CS, MACROGOL 5.85 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 22 mg, COPOLIMERO DE ACIDO METACRILICO 54.6 mg, ANHIDRIDO SILISICO COLOIDAL 2.62 mg, POLIDEXTROSA 6.3 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

5



**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos*  
A.N.M.A.T.

Presentación: envases con 10, 20, 30, 60, 90 Y 100 comprimidos de liberación modificada, siendo la última presentación para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 10, 20, 30, 60, 90 Y 100 comprimidos de liberación modificada, siendo la última presentación para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS.

País de procedencia: SUECIA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: SUECIA.

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: PATHEON PHARMACEUTICALS INC. USA.

Domicilio del establecimiento elaborador: 2110E GALBRAITH ROAD, OH 45237, CINCINNATI, USA.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: ARGERICH N° 536, HAEDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN N°: **2815**

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



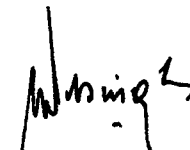
**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos*  
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 2815

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.





**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-005599-11-7

El Interventor de la Administración Nacional de Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 2815, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por ASTRAZENECA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: VIMOVO.

Nombre/s genérico/s: NAPROXENO - ESOMEPRAZOL (COMO ESOMEPRAZOL MAGNÉSICO TRIHIDRATO).

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: PATHEON PHARMACEUTICALS INC. USA.

Domicilio del establecimiento elaborador: 2110E GALBRAITH ROAD, OH 45237, CINCINNATI, USA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ARGERICH Nº 536, HAEDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

7



**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos*  
A.N.M.A.T.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS DE LIBERACION MODIFICADA.

Nombre Comercial: VIMOVO.

Clasificación ATC: M01AE.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE OSTEOARTRITIS, ARTRITIS REUMATOIDE Y ESPONDILITIS ANQUILOSANTE EN PACIENTES QUE ESTAN EN RIESGO DE DESARROLLAR ÚLCERAS GASTRICAS 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 CONSIDERE SUFICIENTE.

Concentración/es: 500 mg de NAPROXENO, 20 mg de ESOMEPRAZOL (COMO ESOMEPRAZOL MAGNESICO TRIHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

57  
Genérico/s: NAPROXENO 500 mg, ESOMEPRAZOL 20 mg (COMO ESOMEPRAZOL MAGNESICO TRIHIDRATO).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.38 mg, PROPILPARABENO 0.01 mg, PROPILENGLICOL CS, DIOXIDO DE TITANIO 13.56 mg, POLISORBATO 80 4.55 mg, METILPARABENO 0.02 mg, CERA CARNAUBA 0.05 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.58 mg, POVIDONA K 90 11 mg, TRIETILCITRATO 8.18 mg, MONOESTEARATO DE GLICERILO 2.69 mg, HIPROMELOSA 88.88 mg, OXIDO DE HIERRO NEGRO CS, MACROGOL 5.85 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 22 mg, COPOLIMERO DE ACIDO METACRILICO 54.6 mg, ANHIDRIDO SILISICO

1.3



**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos*  
A.N.M.A.T.

COLOIDAL 2.62 mg, POLIDEXTROSA 6.3 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: envases con 10, 20, 30, 60, 90 Y 100 comprimidos de liberación modificada, siendo la última presentación para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 10, 20, 30, 60, 90 Y 100 comprimidos de liberación modificada, siendo la última presentación para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:  
ESTADOS UNIDOS.

País de procedencia: SUECIA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: SUECIA.

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: PATHEON PHARMACEUTICALS INC. USA.

Domicilio del establecimiento elaborador: 2110E GALBRAITH ROAD, OH 45237, CINCINNATI, USA.



**Ministerio de Salud**  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: ARGERICH N° 536,  
HAEDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a ASTRAZENECA S.A. el Certificado N° P 56691, en la  
Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de 17 MAY 2012 de  
\_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en  
el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

**2815**

DR. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

**PROYECTO DE RÓTULO**

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

**Venta Bajo Receta**

**Industria Norteamericana**

**Contenido:** 10 comprimidos de liberación modificada

**Composición:**

Cada comprimido de liberación modificada contiene:

Naproxeno 500mg

Esomeprazol (como Esomeprazol magnésico trihidrato) 20mg

Excipientes: Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Povidona, Anhídrido silícico coloidal, Cera carnauba, Monoestearato de glicerilo, Hipromelosa, Oxido de hierro amarillo, Macrogol, Copolímero de ácido metacrílico-etil acrilato, Polidextrosa, Polisorbato 80, Dióxido de titanio, Trietilcitrato, Metil parabeno, Propil Parabeno, Oxido de hierro negro, Propilenglicol: c.s.

**Información sobre el producto:**

Ver Prospecto adjunto

**Modo de conservación:**

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N°:

Elaborado en Patheon Pharmaceuticals Inc. USA  
Acondicionado en Argerich 536 - Haedo - B1706EQL  
**AstraZeneca S.A.** Argerich 536 - Haedo - B1706EQL  
Tel. 0800 333 1247  
Director Técnico: Germán D. Pezzenati - Farmacéutico.

**Nota:** Los envases conteniendo 20, 30, 60, 90 comprimidos de liberación modificada llevarán el mismo texto.

**PROYECTO DE RÓTULO**

**VIMOVO®**  
**NAPROXENO 500 mg**  
**ESOMEPRAZOL 20 mg**  
Comprimidos de liberación modificada  
**USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO**

**Venta Bajo Receta**

**Industria Norteamericana**

**Contenido:** 100 comprimidos de liberación modificada

**Composición:**

Cada comprimido de liberación modificada contiene:

Naproxeno 500mg

Esomeprazol (como Esomeprazol magnésico trihidrato) 20mg

Excipientes: Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Povidona, Anhídrido silícico coloidal, Cera carnauba, Monoestearato de glicerilo, Hipromelosa, Oxido de hierro amarillo, Macrogol, Copolímero de ácido metacrílico-etil acrilato, Polidextrosa, Polisorbato 80, Dióxido de titanio, Trietilcitrato, Metil parabeno, Propil Parabeno, Oxido de hierro negro, Propilenglicol: c.s.

**Información sobre el producto:**

Ver Prospecto adjunto

**Modo de conservación:**

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N°:

Elaborado en Patheon Pharmaceuticals Inc. USA  
Acondicionado en Argerich 536 - Haedo - B1706EQL  
**AstraZeneca S.A.** Argerich 536 - Haedo - B1706EQL  
Tel. 0800 333 1247  
Director Técnico: Germán D. Pezzenati - Farmacéutico.

**PROYECTO DE PROSPECTO**

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

Venta Bajo Receta

Industria Norteamericana

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido de liberación modificada contiene:

Naproxeno	500,0 mg
Esomeprazol (como Esomeprazol magnésico trihidrato)	20,0 mg
Croscarmelosa sódica	22 mg
Povidona K90	11 mg
Anhídrido silícico coloidal	2,62 mg
Estearato de magnesio	1,38 mg
Hipromelosa	88,88 mg
Macrogol	5,85 mg
Copolímero del ácido metacrílico - etil acrilato	54,6 mg
Monoestearato de glicerilo	2,69 mg
Trietilcitrate	8,18 mg
Polisorbato 80	4,55 mg
Dióxido de titanio	13,56 mg
Polidextrosa	6,3 mg
Oxido de hierro amarillo	0,58 mg
Cera carnauba	0,05 mg
Metil parabeno	0,02 mg
Propil parabeno	0,01 mg
Hipromelosa	c.s.
Oxido de hierro negro	c.s.
Propilenglicol	c.s.

**ACCION TERAPEUTICA**

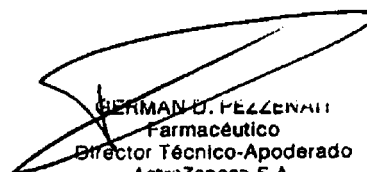
Códigos ATC: MO1AE52

Naproxeno: AntiInflamatorio y antirreumatico no esteroides.

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.

  
 GERMAN J. PEZZENATI  
 Farmacéutico  
 Director Técnico-Apoderado  
 AstraZeneca S.A.  
 M.N. 12.711

**CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS*****Acción Farmacológica*****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<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-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).

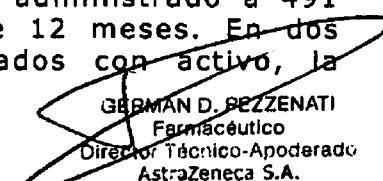
***Otros efectos relacionados con la inhibición de ácido***

Durante el tratamiento con fármacos antisecretores, la gastrina sérica aumenta en respuesta a la disminución de la secreción de ácido.

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.

**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

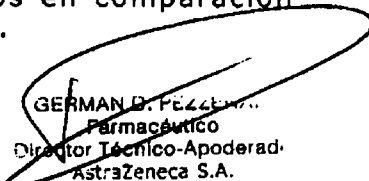
  
GERMAN D. PEZZINATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711



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 combinados). VIMOVO® también redujo significativamente la incidencia de úlceras duodenales relacionadas a naproxeno con recubrimiento entérico (0,7 frente a 5,4%) (datos combinados). 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 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  $\geq$  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%, respectivamente, se debieron a eventos adversos relacionados con el área gástrica superior). Los pacientes tratados con VIMOVO® tuvieron una duración media del tratamiento de 152 días, frente a 124 días en los pacientes que recibieron naproxeno con cubierta entérica solo. 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.

  
GERMAN D. PEZZETTI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711

**Propiedades Farmacocinéticas****Absorción****Naproxeno**

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. El tiempo a las concentraciones plasmáticas máximas de naproxeno es ligeramente más largo en el primer día de la administración, con medianas de tiempo de 4 horas y 5 horas para la dosis de la mañana y de la noche, respectivamente.

Se ha demostrado la bioequivalencia entre VIMOVO® y naproxeno con cubierta entérica, basada tanto en el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (ABC) como en la concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) 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<sub>máx</sub> fue 2-3 veces más elevada, y el ABC 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 aclaramiento sistémico de esomeprazol en dosis repetidas también contribuye a concentraciones plasmáticas más altas en el estado estacionario (véase Metabolismo).

A pesar de que el rango de las ABC 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<sub>máx</sub> 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

GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Directo Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711

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).

#### 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 aumento en el aclaramiento causado por la saturación de la unión a proteínas plasmáticas a dosis más altas (C<sub>ss</sub> 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

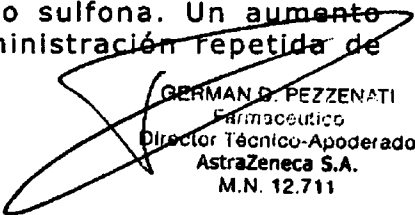
##### *Naproxeno*

Treinta por ciento del naproxeno se metaboliza en el hígado mediante el sistema del citocromo P450 (CYP), principalmente CYP2C9, a 6-O-desmetil naproxeno. Ni el fármaco original ni los metabolitos inducen enzimas metabolizantes. Tanto el naproxeno como el 6-O-desmetil naproxeno 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 hidroxil 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-ABC 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

  
GERMANO PEZZINATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711



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 aclaramiento 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-O-desmetil naproxeno (<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 aclaramiento 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.

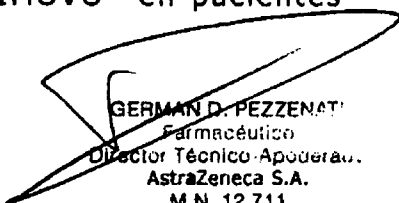
*Naproxeno:* No se ha determinado la farmacocinética de naproxeno en sujetos con insuficiencia renal.

Teniendo en cuenta que el naproxeno y sus metabolitos 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 (aclaramiento 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.



GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico - Apuerau.  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711

**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 es VIMOVO® 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. Por lo tanto, no debe excederse un máximo de 20 mg al día en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben recibir VIMOVO® (ver Contraindicaciones).

#### Anclanos

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).

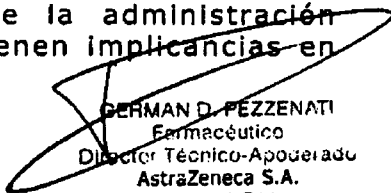
#### Metabolizadores lentos de CYP2C19

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

  
GERMAN D. PEZZINATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoyado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711

**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, farmacológica/ toxicocinética, de toxicidad, de interacción físico/química o de tolerabilidad, nueva o sinérgica, como resultado de su combinación.

**Naproxeno**

Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos basados en estudios convencionales de genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad embrio-fetal y fertilidad. 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 no revelan ningún riesgo particular para los seres humanos basándose en estudios convencionales de toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción. 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 FORMA DE ADMINISTRACIÓN*****Posología en Adultos***

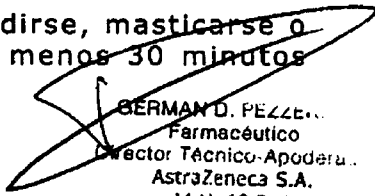
La dosis es un comprimido (500 mg/20 mg) dos veces al día. Los efectos adversos del naproxeno pueden minimizarse utilizando la dosis mínima efectiva durante el menor tiempo posible (ver Advertencias y Precauciones). En pacientes no tratados previamente con un AINE, debe considerarse una dosis diaria más baja de naproxeno o de otro AINE. Cuando la dosis diaria total de 1000 mg de naproxeno no se considera apropiada, deben utilizarse regímenes terapéuticos alternativos.

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

Debido a la liberación retardada de naproxeno a partir de la formulación con recubrimiento entérico, VIMOVO® no está destinado al tratamiento de estados de dolor agudo (como odontalgia o gota). 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



GERMAN D. PEZZER  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711

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 y Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Cuando la dosis diaria total de 1000 mg de naproxeno no se considera apropiada, deben utilizarse regímenes terapéuticos alternativos.

VIMOVO® está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento 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 secciones 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 no se considera apropiada, deben utilizarse regímenes terapéuticos alternativos.

VIMOVO® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave ya que estos pacientes no deben recibir más de 20 mg de esomeprazol por día (ver Contraindicaciones y Características Farmacológicas).

**Ancianos (> 65 años)**

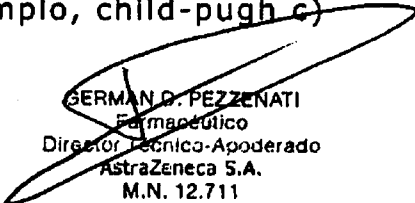
Los ancianos tienen un mayor riesgo de consecuencias serias de las reacciones adversas (ver Advertencias y Precauciones y Características Farmacológicas). Cuando la dosis diaria total de 1000 mg de naproxeno no se considera adecuada (por ejemplo, en ancianos con insuficiencia renal o bajo peso corporal), deben utilizarse regímenes terapéuticos alternativos.

**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

  
GERMAN D. PEZZINATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711



- Insuficiencia renal grave
- Úlcera péptica activa (ver Advertencias y Precauciones, hemorragia gastrointestinal, ulceración y perforación, *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 y Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción).

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### *Generalidades*

El uso de VIMOVO® con otros AINEs concomitantes 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). Cuando la dosis diaria total de 1000 mg de naproxeno no se considera apropiada, deben utilizarse regímenes terapéuticos alternativos. 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, y antecedentes de úlceras gástricas y/o duodenales.

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

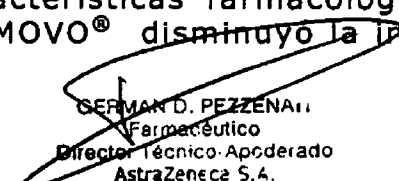
- Porfirias inducibles
- Lupus eritematoso sistémico y enfermedad mixta del tejido conectivo. puede haber un mayor riesgo de meningitis aséptica en estos pacientes.

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.

  
GERMAN D. PEZZENA,  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711



**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 complica 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 y 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.

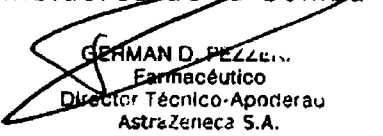
Cuando aparece hemorragia o ulceración gastrointestinal en pacientes que reciben VIMOVO®, el tratamiento debe ser retirado (ver Contraindicaciones).

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).

La disminución de la acidez gástrica debido a cualquier medio, incluyendo los inhibidores de la bomba de protones, aumenta los recuentos de bacterias gástricas presentes normalmente en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con inhibidores de la bomba

  
GERMAN D. PEZZELLA  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711

de protones puede llevar a aumentar ligeramente el riesgo de infecciones gastrointestinales como *Salmonella* y *Campylobacter*.

El esomeprazol, como todos los medicamentos bloqueadores de ácidos, puede reducir la absorción de la vitamina B<sub>12</sub> (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<sub>12</sub> 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 cardíaca, 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 y Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

#### *Uso en pacientes con deterioro 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 aclaramiento de creatinina en estos pacientes. **VIMOVO®** no está

GERMÁN O. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711

recomendado en pacientes con aclaramiento 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.

Ciertos pacientes, especialmente aquellos cuyo flujo sanguíneo renal se ve comprometido debido a depleción del volumen extracelular, cirrosis hepática, restricción de sodio, insuficiencia cardíaca 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 límite 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.

#### **Efectos hematológicos**

**Naproxeno:** Los pacientes que tienen trastornos de la coagulación o están recibiendo terapia con medicamentos que interfieren con la homeostasia 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 sangría. Este efecto debe tenerse en cuenta cuando se determinan los tiempos de sangría.

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®

**GERMANO PEZZENATI**  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711

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 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.

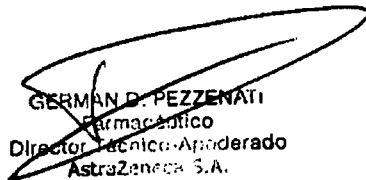
**Fertilidad femenina**

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 CYP2C19. 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.

  
GERMAN D. PEZZINATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Appoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.000

**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 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 ABC, C<sub>máx</sub> y C<sub>mín</sub>). 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 ABC, C<sub>máx</sub> y C<sub>mín</sub> medias de nelfinavir en un 36 - 39% y la media de ABC, C<sub>máx</sub> y C<sub>mín</sub> 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).

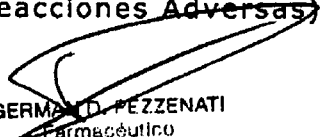
Uso concomitante con precaución

*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 gastrointestinal. El uso concomitante de VIMOVO® con otros AINES, a excepción de la aspirina en dosis bajas ( $\leq 325$  mg/día) no está recomendado (ver Advertencias y Precauciones).

*Aspirina*

VIMOVO® puede administrarse con el tratamiento con dosis bajas de aspirina ( $\leq 325$  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*

GERARDO PEZZINATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Asesorado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711

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*

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 cardíacos cuando se coadministran con glucósidos cardíacos como la digoxina.

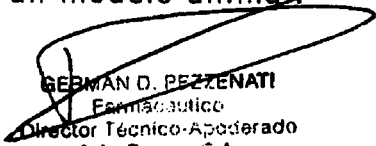
#### *Litio*

Los AINEs han producido una elevación de los niveles plasmáticos de litio y una reducción en el aclaramiento 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*

  
GERMÁN D. PEZZINATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apostado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711

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, clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguida de 75 mg/día) solo y con omeprazol (80 mg al mismo tiempo que clopidogrel) se administraron durante 5 días. La exposición al metabolito activo del clopidogrel se redujo en un 45% (Día 1) y 40% (Día 5) cuando clopidogrel y omeprazol se administraron juntos. La inhibición media de la agregación plaquetaria (IPA) con ADP 5 µM fue disminuida en un 39% (24 horas) y 21% (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 sea conducida por el efecto inhibitor de omeprazol sobre el CYP2C19. Se espera que esomeprazol produzca una interacción similar con clopidogrel.

Se han informado datos inconsistentes sobre las implicancias clínicas de esta interacción farmacocinética (PK)/farmacodinámica (PD) en términos de eventos cardiovasculares mayores en estudios observacionales y clínicos. Como precaución, el uso concomitante de esomeprazol debe desalentarse (ver Advertencias y Precauciones).

#### *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*

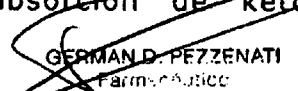
El naproxeno y otros AINEs pueden reducir el efecto antihipertensivo del propranolol y otros bloqueantes beta.

#### *Probenecid*

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

#### *Medicamentos con absorción dependiente del pH gástrico*

La disminución de la acidez intragástrica durante el tratamiento con esomeprazol puede aumentar o disminuir la absorción de fármacos si el mecanismo de absorción es influido por la acidez gástrica. Al igual que con el uso de otros inhibidores de la secreción ácida o antiácidos, la absorción de Ketoconazol e

  
GERMAN D. PEZZINATI  
Farmacéutico  
Director Técnico Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711

Itaconazol puede disminuir durante el tratamiento con esomeprazol.

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 (ABC) 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 aclaramiento 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 (ABC) a esomeprazol.

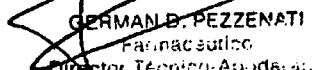
No se requiere ajuste de la dosis de esomeprazol en ninguno de estos casos.

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 sangría. Este efecto debe tenerse en cuenta cuando se determinan los tiempos de sangría.

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

  
GERMAN D. PEZZINATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Asesor  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711



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 sangría, 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.

  
GERMAN D. PEZZINATI

Farmacéutico

Director Técnico-Apoderado

AstraZeneca S.A.

M.N. 12.711

**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**

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**

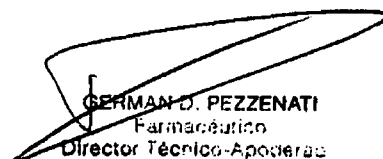
Se ha incluido a esomeprazol de liberación inmediata en la formulación en comprimidos para disminuir la incidencia de efectos secundarios gastrointestinales del naproxeno. Se ha demostrado que VIMOVO® disminuye significativamente la aparición de úlceras gástricas y eventos adversos gastrointestinales 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 ( $\geq 1/10$ ), Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $<1/100$ ), Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ), Muy raras ( $<1/10.000$ ), Desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

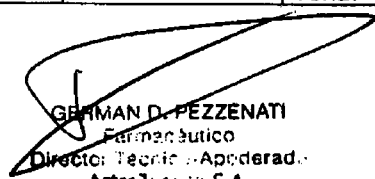
VIMOVO® Se han informado las siguientes experiencias adversas en pacientes que recibían VIMOVO® durante los ensayos clínicos:



GERMAN D. PEZZINATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderao  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711



	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones			Infección	diverticulitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				eosinofilia, feucopenia
Trastornos del sistema inmunológico				reacciones de hipersensibilidad
Trastornos metabólicos y nutricionales			trastorno del apetito	retención de líquidos, hipopotasemia, 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	
Trastornos gastrointestinales	dispepsia	dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, esofagitis, flatulencia, úlcera gástrica/duodenal*, gastritis, náuseas, vómitos	sequedad de boca, eructos, hemorragia gastrointestinal, estomatitis	glositis, hematemesis, hemorragia rectal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		erupción cutánea	dermatitis, hiperhidrosis, prurito, urticaria	alopecia, equimosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		artralgia	mialgia	
Trastornos renales y urinarios				proteinuria, insuficiencia renal

  
**GERMAN D. PEZZINATI**  
 Farmacéutico  
 Director Técnico - Apoderado  
 AstraZeneca S.A.  
 M.N. 12.711



Trastornos del aparato reproductor y mamarios				trastorno menstrual
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
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

GERMAN P. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Directo Técnico A.S. 1981  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711



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
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

**GERMAN P. PEZZENATI**  
 Farmacéutico  
 Director Técnico-Asp. Jerec  
 AstraZeneca S.A.  
 M.N. 12.711

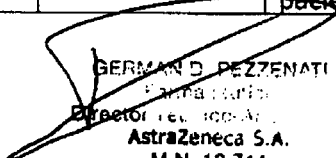


		renal, necrosis tubular
Trastornos del aparato reproductor y mamarios		infertilidad, trastorno menstrual
Trastornos generales y del sitio de administración	fatiga, edema, sudoración, sed	astenia, malestar, fiebre
Investigaciones		pruebas de función hepática anormales, aumento de creatinina sérica

**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
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	
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 gastrointestinal	
Trastornos hepatobiliares		enzimas hepáticas elevadas	hepatitis con o sin ictericia	insuficiencia hepática, encefalopatía hepática en pacientes con

  
GERARDO PEZZINATI  
Farmacólogo  
Director  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711

				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 musculoesqueléticos y del tejido conectivo			artralgia, mialgia	debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios				nefritis intersticial
Trastornos del aparato reproductor y mamarios				ginecomastia
Trastornos generales y del sitio de administración		malestar, aumento de la sudoración		

**Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

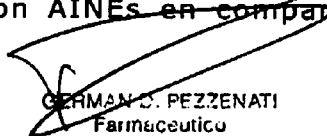
**Naproxeno**

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 tromboticos 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 frecuente 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.

  
 GERMAN D. PEZZINATI  
 Farmaceutico  
 Director Técnico-Apoderado  
 AstraZeneca S.A.  
 M.N. 12.711

**SOBREDOSIS**

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

**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.

Tras una sobredosis de un AINE, los pacientes deben recibir un tratamiento sintomático y de apoyo particularmente con respecto a los efectos gastrointestinales y al daño renal. No existen antídotos específicos. La hemodiálisis no reduce la concentración plasmática de naproxeno debido a su alto grado de unión a las proteínas. La administración de carbón activado (entre 60 y 100 g en adultos, entre 1 y 2 g/kg en niños) o de catárticos osmóticos puede estar indicada en las primeras 4 horas de la ingestión en pacientes sintomáticos o después de una sobredosis masiva. La diuresis forzada, la alcalinización de la orina o la hemoperfusión serán posiblemente inútiles dada la unión importante a las proteínas.

**Sobredosis de esomeprazol:**

Son transitorios los síntomas descritos en relación con sobredosis deliberadas de esomeprazol (se dispone de experiencia limitada con dosis superiores a 240 mg al día). La administración de dosis únicas de 80 mg de esomeprazol no provocó ninguna reacción. No se conoce ningún antídoto específico del esomeprazol. Dado que se une considerablemente a las proteínas, no se espera poder eliminarlo por diálisis. En caso de sobredosis, debe administrarse un tratamiento sintomático y de apoyo.

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

*Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 u otros Centros de Intoxicaciones.*

**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 a menos de 30°C.

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

  
GERMAN D. PEZZINATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderaado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711





Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° .....

Elaborado en Patheon Pharmaceuticals Inc. USA

Acondicionado en: Argerich 536, Haedo, Pcia. de Buenos Aire

AstraZeneca S.A., Argerich 536, (B1706EQL) Haedo, Pcia. de Buenos Aires

Director Técnico: Dr. Germán D. Pezzenati – Farmacéutico.

Fecha de última revisión: Marzo 2011 (CPP2145/11:004/2011)

Disposición ANMAT Nro. ....

**VIMOVO®** es una Marca Registrada de AstraZeneca

  
GERMÁN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711