

Industria Argentina
 XINA NAPROXENO 500 mg ESOMEPRAZOL 20 mg Comprimidos recubiertos de liberación modificada Administración vía oral VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA
Cada comprimido recubierto de liberación modificada contiene: Naproxeno 500 mg. Esomeprazol (como magnésico trihidrato) 20 mg. Excipientes: estearato de magnesio, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, povidona, amarillo de quinolina laca aluminica, copolímero de ácido metacrilico, dióxido de silicio, trietilcitrato, talco, dióxido de titanio, bicarbonato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: naproxeno y esomeprazol, código ATC: M01AE52.

INDICACIONES

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismos de acción

XINA es una formulación en comprimido recubierto de liberación secuencial que combina una capa de esomeprazol magnésico de liberación inmediata y un núcleo de naproxeno con recubrimiento entérico de liberación retardada. Como resultado, el esomeprazol se libera en el estómago antes de la disolución del naproxeno en el intestino delgado. El recubrimiento entérico impide la liberación de naproxeno con valores de pH inferiores a 5, con lo que confiere protección frente a una posible toxicidad gástrica local del naproxeno. Debido a la liberación retardada de naproxeno, XINA no está indicado, ni ha sido estudiado, en dolor agudo. El naproxeno es un AINE que posee propiedades analgésicas y antiépríticas. El mecanismo de acción de los aniones naproxeno, como el de otros AINEs, no se conoce del todo, pero puede estar relacionado con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

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

Efectos farmacodinámicos

Efecto en la secreción de ácidos gástricos

Se consiguió un efecto óptimo (mantenimiento de un pH gástrico elevado) con la formulación de naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg. Tras 9 días de tratamiento dos veces al día con naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg, el pH intragástrico se mantuvo por encima de 4 durante un tiempo medio de 17,1 horas (SD 3,1) en voluntarios sanos. El valor correspondiente para esomeprazol 20 mg fue de 13,6 horas (SD 2,4).

Otros efectos relacionados con la inhibición de la secreción ácida

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

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

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

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

Eficacia clínica y seguridad

En el conjunto de los estudios clínicos publicados, naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg fue administrado a 491 pacientes durante 6 meses y a 135 durante 12 meses. En dos estudios aleatorizados, doble ciego y con control activo, la incidencia de úlceras gástricas y duodenales fue significativamente menor tras el tratamiento con naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg en comparación con naproxeno 500 mg con recubrimiento entérico dos veces al día (sin esomeprazol u otro IBP), durante un período de tratamiento de 6 meses. Los participantes presentaban un riesgo a priori de desarrollar úlceras asociadas a AINE, debido a la edad avanzada, o historial previo de úlceras gástricas o duodenales. Los pacientes que dieron positivo en *H. pylori* fueron excluidos de estos ensayos.

Las incidencias de úlceras gástricas fueron de 5,6% para naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg y de 23,7% para naproxeno con recubrimiento entérico (datos a 6 meses de 2 estudios endoscópicos). Naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg también redujo significativamente la incidencia de úlceras duodenales frente al naproxeno con recubrimiento entérico (0,7% frente a 5,4%) (datos a 6 meses de 2 estudios endoscópicos). En estos estudios publicados, naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg también redujo significativamente la frecuencia de una serie de acontecimientos adversos del tubo digestivo alto asociados a AINE frente al naproxeno con recubrimiento entérico, (53,3% frente al 70,4%) (datos conjuntos). En los estudios con naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg, sólo se incluyeron pacientes con riesgo de desarrollar úlceras asociadas a AINE, tales como >50 años de edad o historial de úlcera sin complicaciones; se permitió el uso concomitante de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (LDA). Los análisis de los subgrupos confirmaron la misma pauta que la observada en la población general con respecto a la eficacia en la prevención de úlcera GI de naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg. En los tratados con LDA, la incidencia de úlceras gastroduodenales fue de 4,0% (IC 95% 1,1-10,0%) en el grupo de naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg (n=99) frente a 32,4% (IC 95% 23,4-42,3%) en el grupo de naproxeno con recubrimiento entérico solo (n=102). En pacientes ≥60 años de edad, la incidencia de úlceras gastroduodenales fue de 3,3% (IC 95% 1,3-6,7%) frente a 30,1% (IC 95% 24,0-36,9%) en el grupo de naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg (n=212) y en el grupo de naproxeno con recubrimiento entérico solo (n=209), respectivamente.

En dos estudios clínicos, naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg presentó menos molestias abdominales superiores, tales como síntomas de dispepsia, a lo largo de un período de 6 meses en comparación con el naproxeno con recubrimiento entérico. Una proporción significativamente menor de pacientes tratados con naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg interrumpieron prematuramente los estudios debido a acontecimientos adversos en comparación con pacientes tratados con naproxeno con recubrimiento entérico solo (7,9% frente a 12,5%, respectivamente); 4,0% y 12,0% de las interrupciones fueron debidas a acontecimientos adversos del tracto gastrointestinal superior, incluyendo úlceras duodenales, respectivamente.

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

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con naproxeno 500mg/esomeprazol 20mg.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Naproxeno: tras la administración de una dosis única el tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración plasmática máxima es de 3 a 5 horas, sin embargo, la ingesta de alimento produce un retraso de hasta 8 horas o más. En estado de equilibrio tras la administración de naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg dos veces al día, las concentraciones plasmáticas máximas de naproxeno se alcanzan en una mediana de 3 horas después de, tanto la dosis de la mañana como la de la tarde. Se ha demostrado la bioequivalencia entre naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg y naproxeno con recubrimiento entérico, basada en el área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo (AUC) y la concentración plasmática máxima (C_{max}) del naproxeno.

El naproxeno se absorbe rápida y completamente en el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad *in vivo* del 95%. Las concentraciones en estado de equilibrio de naproxeno se alcanzan en 4 o 5 días.

Esomeprazol: tras la administración de naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg dos veces al día, el esomeprazol se absorbe rápidamente y la concentración plasmática máxima se alcanza en una mediana de 0,5-0,75 horas después de las dosis de la mañana y de la tarde tanto el primer día de administración como después de alcanzar el estado de equilibrio. Tras una administración repetida dos veces al día de naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg, la C_{max} fue 2-3 veces mayor y el AUC 4-5 veces mayor, en comparación con el primer día de administración. Esto se debe probablemente en parte a una mayor absorción por el efecto farmacodinámico del esomeprazol con un pH intragástrico más alto, lo que reduce la degradación ácida del esomeprazol en el estómago. La disminución del metabolismo de primer paso y el aclaramiento sistémico del esomeprazol con la administración de dosis repetidas contribuye también a las concentraciones plasmáticas más altas en estado de equilibrio (ver Linealidad/No linealidad). Aunque el rango del AUC en el estado de equilibrio fue comparable para esomeprazol 20 mg una vez al día y naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg dos veces al día, 292,0 - 2279,0 ng/ml y 189,0 - 2931,0 ng/ml, respectivamente, la exposición media fue un 60% mayor (IC:1,28 - 1,93) para naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg. Esto era de esperar debido a la diferente dosis total de esomeprazol administrada como naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg o esomeprazol (40 frente a 20 mg). La C_{max} fue un 60% mayor (IC: 1,27 - 2,02) para XINA, lo que era de esperar para una formulación de LI.

Administración concomitante con alimentos

La administración de naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg junto con alimentos, no afecta al grado de absorción del naproxeno, pero retrasa significativamente la absorción en aproximadamente 8 horas y disminuye la concentración plasmática máxima en cerca de un 12%.

La administración de naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg junto con alimentos no retrasa la absorción del esomeprazol, pero reduce significativamente el porcentaje de absorción, disminuyendo en un 52% y un 75% el área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo y la concentración plasmática máxima, respectivamente.

La administración de naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg 30 minutos antes de la ingesta de alimentos tiene sólo un efecto mínimo o nulo en la duración y el tiempo de absorción del naproxeno y ningún efecto significativo sobre la velocidad o la duración de la absorción de esomeprazol si se compara con su administración en ayunas (ver sección Posología).

Distribución

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

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

Biotransformación

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

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

Eliminación

Naproxeno: tras la administración de naproxeno 500 mg/esomeprazol 20mg dos veces al día, la semivida media de eliminación del naproxeno es de aproximadamente 9 horas y 15 horas después de la dosis de la mañana y de la noche, respectivamente, sin que varíe con la administración de dosis repetidas. El aclaramiento de naproxeno es de 0,13 ml/min/kg. Aproximadamente el 95% del naproxeno, sea cual sea la dosis, se elimina en la orina, principalmente en forma de naproxeno (<1%), 6-O-desmetilnaproxeno (<1%) o sus conjugados (66% a 92%). Una pequeña cantidad, 3% o menos de la dosis administrada, se excreta en heces. En pacientes con insuficiencia renal se pueden acumular metabolitos (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Esomeprazol: tras la administración de naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg dos veces al día, la semivida de eliminación media de esomeprazol es aproximadamente de 1 hora después de, tanto la dosis de la mañana como la de la tarde el día 1, con una semivida de eliminación algo mayor una vez alcanzado el estado de equilibrio (1,2-1,5 horas).

El aclaramiento plasmático total del esomeprazol es de aproximadamente 17 l/h después de la administración de una dosis única y de 9 l/h después de la administración de dosis repetidas. Casi el 80% de una dosis oral de esomeprazol se excreta

en forma de metabolitos en la orina, y el resto en las heces. Menos del 1% del fármaco original se detecta en la orina.

Linealidad/No linealidad

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

Esomeprazol: el área bajo la curva de la concentración plasmática de esomeprazol frente al tiempo aumenta con la administración repetida de naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg. Este aumento es dosis-dependiente y da lugar a una relación no lineal entre la dosis y el AUC con la administración de dosis repetidas. Esta dependencia del tiempo y la dosis se debe en parte a una disminución del metabolismo de primer paso y al aclaramiento sistémico causado probablemente por una inhibición de la enzima CYP2C19 por acción del esomeprazol y/o su metabolito sulfona. El aumento de la absorción de esomeprazol con la administración repetida de naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg probablemente contribuya también a la dependencia del tiempo y de la dosis (ver Absorción).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La farmacocinética de naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal.

Naproxeno: la farmacocinética del naproxeno no se ha estudiado en personas con insuficiencia renal. Puesto que el naproxeno, sus metabolitos y sus conjugados se excretan principalmente por vía renal, existe la posibilidad de que los metabolitos del naproxeno se acumulen en presencia de insuficiencia renal. La eliminación del naproxeno se reduce en los pacientes con insuficiencia renal grave. El uso de naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) (ver sección Contraindicaciones).

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

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.

Naproxeno: la farmacocinética del naproxeno no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. La hepatopatía alcohólica crónica y probablemente también otras formas de cirrosis, reducen la concentración plasmática total de naproxeno, pero la concentración plasmática de naproxeno libre aumenta. Se desconoce la implicación de este hallazgo para el componente de naproxeno en la posología de naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg, pero lo prudente es utilizar la dosis mínima eficaz.

Esomeprazol: el metabolismo del esomeprazol puede verse alterado en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. La velocidad de metabolización disminuye en los pacientes con insuficiencia hepática grave, aumentando a más del doble el área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo del esomeprazol. No se debe administrar naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg a pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección Contraindicaciones).

Pacientes de edad avanzada

No se dispone de datos específicos sobre la farmacocinética de naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg en pacientes mayores de 65 años.

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

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

Metabolizadores lentos de CYP2C19

Esomeprazol: aproximadamente el 3% de la población carece de una enzima CYP2C19 funcional y se denominan metabolizadores lentos. Es probable que en estas personas el metabolismo del esomeprazol esté catalizado principalmente por CYP3A4. Tras la administración repetida de una dosis diaria de 40 mg de esomeprazol, el AUC medio fue aproximadamente un 100% mayor en los metabolizadores lentos que en los sujetos que tenían una enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores rápidos). Las concentraciones plasmáticas máximas medias fueron casi un 60% mayores. Estos hallazgos no tienen implicaciones para la posología de naproxeno 500mg/esomeprazol 20mg.

Sexo

Esomeprazol: tras la administración de una sola dosis de 40 mg de esomeprazol, el área media bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo es aproximadamente un 30% mayor en las mujeres que en los hombres. No se observa ninguna diferencia entre hombres y mujeres tras la administración repetida de una dosis diaria. Estos hallazgos no tienen implicaciones para la posología de naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg.

Datos preclínicos sobre seguridad

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

Naproxeno: los datos de estudios no clínicos publicados no indican ningún riesgo especial para el ser humano por los resultados obtenidos en los estudios convencionales sobre genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad embriofetal y fertilidad. Los principales hallazgos con dosis altas en los estudios de toxicidad por administración oral de dosis repetidas en animales fueron irritación GI y daños renales, atribuidos ambos a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. La administración oral de naproxeno a ratas preñadas en el tercer trimestre de gestación en estudios peri y posnatales se asoció a un parto difícil. Se trata de un efecto ya conocido de esta clase de compuestos. **Esomeprazol**: los estudios puente no clínicos publicados revelan la ausencia de riesgos especiales para el ser humano por los resultados obtenidos en estudios convencionales de toxicidad por dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad reproductiva. Los estudios de carcinogenicidad realizados en ratas con la mezcla racémica han demostrado hiperplasia de células similares a enterocromafines (ECL) gástricas y carcinoides. Estos efectos gástricos en ratas son el resultado de una hipergastrinemia sostenida y pronunciada, secundaria a la menor producción de ácido gástrico, y se observan después del tratamiento a largo plazo de las ratas con inhibidores de la secreción de ácido gástrico.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Contraindicaciones

Los efectos adversos del naproxeno pueden minimizarse empleando la dosis efectiva más baja durante el mínimo tiempo posible (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). En pacientes no tratados anteriormente con AINEs, deberá considerarse una dosis diaria inferior de naproxeno o de otros AINEs. Para este fin están disponibles fármacos que no son combinaciones a dosis fijas. Cuando no se considere apropiada la dosis diaria total de 1.000 mg de naproxeno (500 mg dos veces al día), deben utilizarse tratamientos alternativos con dosis más bajas de naproxeno o de otros AINEs que no sean combinaciones a dosis fijas. El tratamiento debe continuarse hasta alcanzar los objetivos individuales de tratamiento, reevaluarse a intervalos regulares de tiempo e interrumpirse si no se observa ningún beneficio o se observa un empeoramiento. Debido a la liberación retardada del naproxeno de la formulación con recubrimiento entérico (3-5 horas), XINA no está indicado para el alivio rápido de procesos de dolor agudo (tales como dolor dental). Sin embargo, los brotes de artrosis, artritis reumatoidea y espondilitis anquilosante pueden ser tratados con XINA.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

XINA debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y siempre con un control estrecho de la función renal. En estos pacientes debe considerarse una reducción en la dosis diaria total de naproxeno (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Cuando la dosis diaria total de 1.000 mg de naproxeno (500 mg dos veces al día) no se considere apropiada, deberán utilizarse tratamientos alternativos con dosis más bajas de naproxeno o de otros AINEs que no sean combinaciones a dosis fijas, y además deberá reevaluarse la necesidad de continuar el tratamiento gastroprotector.

XINA está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/minuto) por haberse observado la acumulación de metabolitos de naproxeno en pacientes con insuficiencia renal grave y en los sometidos a diálisis (ver secciones Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Insuficiencia hepática

XINA debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada y siempre con un control estrecho de la función hepática. Debe considerarse una reducción de la dosis diaria total de naproxeno (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas). Cuando la dosis diaria total de 1.000 mg de naproxeno (500 mg dos veces al día) no se considere apropiada, deberán utilizarse tratamientos alternativos con dosis más bajas de naproxeno o de otros AINEs que no sean combinaciones a dosis fijas, y además deberá reevaluarse la necesidad de continuar el tratamiento gastroprotector.

XINA está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones Contraindicaciones y Propiedades farmacocinéticas).

Pacientes de edad avanzada (>65 años)

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

Población pediátrica (<18 años)

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

Modo de administración

XINA debe tragarse entero con agua, sin partirlo, masticalo ni triturarlo. Se recomienda tomar XINA al menos 30 minutos antes de la ingesta de alimentos (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la fórmula o a los bencimidazoles sustituidos;
- antecedentes de asma, urticaria o reacciones de tipo alérgico inducidas por la administración de ácido acetilsalicílico u otros AINEs (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo);
- tercer trimestre del embarazo (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia);
- insuficiencia hepática grave (por ejemplo C de Child-Pugh);
- insuficiencia cardíaca grave;
- insuficiencia renal grave;
- ulceración péptica activa (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo, efectos gastrointestinales, Naproxeno);
- sangrado GI, cerebrovascular u otros trastornos hemorrágicos (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo, Efectos hematológicos);
- XINA no debe administrarse conjuntamente con atazanavir y nelfinavir (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

General

La combinación de XINA y AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 debe evitarse, debido a los riesgos acumulativos de inducir acontecimientos adversos graves relacionados con los AINEs. XINA puede emplearse con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (ver también sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Los efectos adversos pueden minimizarse empleando la dosis efectiva más baja durante el tiempo mínimo necesario para controlar los síntomas (ver sección Posología y forma de administración y Riesgos GI y cardiovasculares a continuación).

Para prevenir una sobremedicación, el médico prescriptor deberá evaluar, a intervalos clínicamente significativos, basado en los riesgos individuales y dependiendo de las características y de la gravedad de la enfermedad subyacente tratada, si el control del dolor es posible con dosis más bajas de AINEs que no sean combinaciones a dosis fijas. Cuando no se considere apropiada la dosis diaria total de 1.000 mg de naproxeno (500 mg dos veces al día), deberán utilizarse tratamientos alternativos con dosis más bajas de naproxeno o de otros AINEs que no sean combinaciones a dosis fijas, y además deberá reevaluarse la necesidad de continuar el tratamiento gastroprotector. Los factores de riesgo para desarrollar complicaciones gastrointestinales asociadas a AINEs incluyen edad avanzada, uso concomitante de anticoagulantes, corticoides, otros AINEs incluyendo dosis bajas de ácido acetilsalicílico, enfermedad cardiovascular debilitante, infección por *Helicobacter pylori*, y antecedentes de úlcera gástrica y/o duodenal y hemorragia gastrointestinal alta.

El naproxeno sólo debe utilizarse después de una valoración rigurosa del balance beneficio-riesgo en pacientes con las siguientes alteraciones:

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

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

Pacientes de edad avanzada

Naproxeno: los pacientes de edad avanzada presentan un aumento de la frecuencia de reacciones adversas, especialmente sangrado y perforación gastrointestinal, que pueden ser mortales (ver secciones Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas). El componente esomeprazol de XINA disminuye la incidencia de úlceras en pacientes de edad avanzada.

Efectos gastrointestinales

Naproxeno: se han comunicado casos de sangrado, ulceración o perforación GI, que pueden ser mortales, con todos los AINEs en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas de alarma o antecedentes de episodios GI graves. El riesgo de sangrado, ulceración o perforación GI con los AINEs es mayor cuanto más alta sea la dosis de AINEs administrada, en pacientes con antecedentes de úlcera, sobre todo si se complica con sangrado o perforación (ver sección Contraindicaciones), y en pacientes

de edad avanzada. Estos pacientes deben iniciar el tratamiento con la dosis más baja disponible. En estos pacientes, debe considerarse la terapia de combinación con medicamentos protectores (por ejemplo misoprostol o inhibidores de la bomba de protones), así como en aquellos pacientes que requieran dosis bajas de forma concomitante de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos capaces de aumentar el riesgo gastrointestinal (ver a continuación e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). El componente esomeprazol de XINA es un inhibidor de la bomba de protones.

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

Se recomienda precaución en los pacientes que reciban AINEs al mismo tiempo que otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo de ulceración o sangrado, como corticosteroides orales, anticoagulantes como la warfarina, inhibidores selectivos de la captación de serotonina o antiagregantes plaquetarios como el ácido acetilsalicílico (para más información sobre el uso de XINA junto con ácido acetilsalicílico en dosis bajas, ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Las complicaciones de las úlceras, tales como sangrado, perforación y obstrucción no se han estudiado en los ensayos con naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg. Cuando se produzca sangrado o úlcera GI en pacientes que estén recibiendo XINA, deberá interrumpirse el tratamiento (ver sección Contraindicaciones).

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

Esomeprazol: en presencia de algún síntoma de alarma (por ejemplo, pérdida de peso involuntaria y significativa, vómitos recurrentes, disfgia, hematemesis o melena) y ante la

posibles mecanismos de interacción tienen lugar a través de CYP2C19. Se ha observado una disminución de las concentraciones séricas de algunos antirretrovirales, como atazanavir y nelfinavir, cuando se administran al mismo tiempo que omeprazol. La co-administración de omeprazol (40 mg una vez al día) con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg a voluntarios sanos resultó en una reducción sustancial en la exposición al atazanavir (aproximadamente una disminución del 75% en el AUC, C_{max} y C_{min}). El aumento de la dosis de atazanavir a 400 mg no compensó el impacto del omeprazol sobre la exposición al atazanavir. La co-administración de omeprazol (40 mg al día) redujo el AUC, C_{max} y C_{min} medios de nelfinavir en un 36-39% y el AUC, C_{max} y C_{min} medios del metabolito farmacológicamente activo, M8, en un 75-92%.

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

No se han llevado a cabo estudios de interacción con naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg y atazanavir, sin embargo, debido a las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas similares del omeprazol y el esomeprazol, no se recomienda la administración concomitante de atazanavir y nelfinavir con esomeprazol y su administración concomitante con XINA está contraindicada (ver sección Contraindicaciones).

Uso concomitante con precaución

Otros analgésicos incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 Debe evitarse el uso concomitante de dos o más AINEs debido a que esto puede aumentar el riesgo de reacciones adversas, especialmente úlceras y sangrado gastrointestinales. No se recomienda el uso concomitante de XINA con otros AINEs, excepto ácido acetilsalicílico a dosis bajas (<325 mg/día) (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Ácido acetilsalicílico

XINA puede administrarse junto con ácido acetilsalicílico a dosis bajas (<325 mg/día). En los ensayos clínicos, los pacientes que tomaron naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg en combinación con ácido acetilsalicílico a dosis bajas no presentaron una mayor incidencia de úlceras gástricas que los pacientes que recibieron tratamiento sólo con naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg (ver sección Propiedades farmacodinámicas). Sin embargo, el uso simultáneo de ácido acetilsalicílico y naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg puede aumentar el riesgo de acontecimientos adversos graves (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Reacciones adversas).

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

Tacrolimus

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

Ciclosporina

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

Diuréticos

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

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

El uso concomitante de un AINE, incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2 e ISRS aumentan el riesgo de sangrado gastrointestinal (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Corticosteroides

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

Inhibidores de la ECA/Antagonistas del receptor de la angiotensina II

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

Digoxina

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

Litio

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

Metotrexato

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

Sulfonilureas, hidantoínas

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

Clopidogrel

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

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

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

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

Anticoagulantes e inhibidores de la agregación plaquetaria

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

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

Betalocqueantes

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

Probenecid

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

Medicamentos cuya absorción depende del pH gástrico

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

Otras informaciones sobre interacciones farmacológicas

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

Como ocurre con otros AINEs, la administración conjunta de colestiramina puede retrasar la absorción de naproxeno.

En voluntarios sanos, la administración concomitante de 40 mg de esomeprazol provocó un aumento del 32% del área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) y una prolongación del 31% de la semivida de eliminación (t_{1/2}), pero no hubo aumento significativo en los niveles plasmáticos máximos de cisaprida. El intervalo QTc ligeramente prolongado observado después de la administración de cisaprida sola, no se prolongó más cuando la cisaprida se administró en combinación con esomeprazol (ver también sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Se ha demostrado que esomeprazol no tiene efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de la amoxicilina y quinidina.

El esomeprazol inhibe al CYP2C19, la principal enzima metabolizadora del esomeprazol. El esomeprazol es metabolizado también por el CYP3A4. En relación a estas enzimas, se ha observado lo siguiente:

- la administración simultánea de 30 mg de esomeprazol disminuyó el aclaramiento del sustrato de CYP2C19, diazepam, en un 45%. Es poco probable que esta interacción tenga relevancia clínica;
- la administración simultánea de 40 mg de esomeprazol aumentó en un 13% las concentraciones plasmáticas mínimas de fenitoína en pacientes epilépticos;
- la administración conjunta de esomeprazol y un inhibidor combinado de CYP2C19 y CYP3A4, como el voriconazol, puede aumentar a más del doble la exposición al esomeprazol;
- la administración conjunta de esomeprazol y un inhibidor de la CYP3A4, la claritromicina (500 mg dos veces al día), aumentó el doble la exposición (AUC) al esomeprazol.

El omeprazol y 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 clobastazol 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 a antibióticos quinolónicos. Los pacientes que toman quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.

Interacción entre el medicamento y las pruebas de laboratorio

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

La administración de naproxeno puede aumentar los valores urinarios de los esteroides 17-cetogénicos debido a una interacción entre el fármaco y/o sus metabolitos con m-di-nitrobencono utilizado en esta valoración. Aunque las determinaciones de 17-hidroxi-corticosteroides (método de Porter-Silber) no parecen verse afectadas por la presencia de artefactos, se recomienda suspender temporalmente el tratamiento con naproxeno 72 horas antes de realizar las pruebas de la función suprarrenal si se va a utilizar el método de Porter-Silber. El naproxeno puede interferir con algunos análisis urinarios del ácido 5-hidroxi-inдолacético (5HIAA).

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

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

En las mujeres que estén intentando quedar embarazadas o durante el primer y segundo trimestre de embarazo, no debe administrarse XINA a menos que el beneficio potencial para la paciente supere el riesgo potencial para el feto. A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de XINA puede causar oligohidramnios como resultado de una disfunción renal del feto. Esto puede ocurrir poco después de iniciar el tratamiento y generalmente es reversible al suspenderlo. Además, se han notificado casos de constricción del ductus arteriosus en el segundo trimestre después del tratamiento, la mayoría de los cuales se resolvieron tras la interrupción del tratamiento. Por lo tanto, si se utiliza naproxeno en mujeres que estén intentando concebir o durante el primer y segundo trimestre de embarazo, la dosis debe ser lo más baja posible y la duración del tratamiento lo más corta posible.

A partir de la semana 20 de gestación después de la exposición a XINA durante varios días, debe considerarse el control prenatal de oligohidramnios y constricción del ductus arteriosus. Si se detecta oligohidramnios o constricción del ductus arteriosus XINA debe suspenderse.

Durante el tercer trimestre de embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

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

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

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

Por lo tanto, XINA está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver sección Contraindicaciones).

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

Lactancia

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

Fertilidad

El uso de AINEs como naproxeno puede reducir la fertilidad femenina. No se recomienda el uso de XINA en mujeres que estén intentando quedar embarazadas (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

La influencia de XINA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña; y se basa en que algunos de los efectos adversos (por ejemplo, mareo) descriptos con el uso de XINA pueden reducir la capacidad de reacción.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Se ha incluido esomeprazol de liberación inmediata en la formulación del comprimido para disminuir la incidencia de efectos adversos gastrointestinales debidos a naproxeno. Se ha demostrado que naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg reduce significativamente la incidencia de úlceras gástricas y los acontecimientos adversos en el tracto gastrointestinal superior asociados a AINEs, en comparación con naproxeno solo (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

No se obtuvieron datos nuevos sobre seguridad durante el tratamiento con naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg en la población total del estudio publicado (n=1157) en comparación con los perfiles de seguridad bien conocidos de los dos principios activos, naproxeno y esomeprazol.

Resumen tabulado de las reacciones adversas

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

Se han notificado las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg en ensayos clínicos.				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones			Infección	Diverticulitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Eosinofilia, leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Trastornos del apetito	Retención de fluidos, hiperpotasemia, hipercuricemia
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad, depresión, insomnio	Confusión, sueños anómalos
Trastornos del sistema nervioso		Mareo, cefalea, alteración del gusto	Parestesia, síncope	Somnolencia, temblor
Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos, vértigo	
Trastornos cardíacos			Arritmia, palpitaciones	Infarto de miocardio, taquicardia
Trastornos vasculares		Hipertensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Asma, broncoespasmo, disnea	
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia	Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, esofagitis, flatulencia, úlceras gástricas/duodenales*, gastritis, náuseas, vómitos	Sequedad de boca, eructos, sangrado gastrointestinal, estomatitis	Glositis, hematemesis, sangrado rectal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea	Dermatitis, hiperhidrosis, prurito, urticaria	Alopecia, equimosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia	Mialgia	
Trastornos renales y urinarios				Proteinuria, insuficiencia renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Trasornos menstruales
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema	Astenia, fatiga, fiebre	
Exploraciones complementarias			Anomalías en los ensayos de la función hepática, elevación de la creatinina sérica	
*Detectadas en endoscopías rutinarias programadas.				

Naproxeno: se han notificado las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con naproxeno en ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización.				
	Frecuentes	Poco frecuentes / raras		
Infecciones e infestaciones	Diverticulitis	Meningitis aséptica, infección, septicemia		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Agranulocitosis, anemia aplásica, eosinofilia, granulocitopenia, anemia hemolítica, leucopenia, linfadenopatía, pancitopenia, trombocitopenia		
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones anafilácticas, reacciones anafilácticas, reacciones de hipersensibilidad		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Trastornos del apetito, retención de líquidos, hiperglucemia, hipopotasemia, hipercuricemia, hipoglucemia, cambios de peso		
Trastornos psiquiátricos	Depresión, insomnio	Agitación, ansiedad, confusión, alteraciones del sueño, alucinaciones, nerviosismo		
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, somnolencia, cefalea, sensación de mareo, vértigo	Disfunción cognitiva, coma, convulsiones, incapacidad de concentrarse, neuritis óptica, parestesia, síncope, temblores		
Trastornos oculares	Alteración de la visión	Visión borrosa, conjuntivitis, opacidad de la córnea, papiledema, opacities		
Trastornos de oído y laberinto	Acúfenos, alteración de la audición	Pérdida auditiva		
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, taquicardia		
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión, vasculitis		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Asma, broncoespasmo, neumonitis eosinofílica, neumonía, edema pulmonar, depresión respiratoria		
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia, dolor abdominal, náuseas, vómito, diarrea, estreñimiento, ardor de estómago, úlceras pépticas, estomatitis	Sequedad de boca, esofagitis, úlceras gástricas, gastritis, glositis, eructos, flatulencia, úlcera gastroduodenal, sangrado o perforación de tubo digestivo, melena, hematemesis, pancreatitis, colitis, exacerbación de enfermedad intestinal inflamatoria (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), úlcera gastrointestinal no péptica, sangrado rectal, estomatitis ulcerosa		
Trastornos hepatobiliares		Colestasis, hepatitis, ictericia, insuficiencia hepática		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, equimosis, purpúrea, exantema	Alopecia, exantema, urticaria, necrólisis epidérmica tóxica (NET), eritema multiforme, eritema nudoso, erupción fija a medicamentos, liquen plano, lupus sistémico eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis fotosensible, reacciones de fotosensibilidad, incluidos casos raros parecidos a porfiria cutánea tardía (pseudoporfiria), dermatitis exfoliativa, edema angioneurótico, reacción pustular		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Debilidad muscular, mialgia		
Trastornos renales y urinarios		Nefritis glomerular, hematuria, nefritis tubulointersticial (con posible evolución a insuficiencia renal), síndrome nefrótico, oliguria/poliuria, proteinuria, insuficiencia renal, necrosis papilar renal, necrosis tubular		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Infertilidad, trastornos menstruales		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cansancio, edema, sudoración, sed	Astenia, malestar general, fiebre		
Exploraciones complementarias		Alteraciones en las pruebas de la función hepática, aumento del tiempo de coagulación, elevación de la creatinina sérica		

Esomeprazol: se han notificado o sugerido las siguientes reacciones adversas a la medicación en el programa de ensayos clínicos del esomeprazol con recubrimiento entérico y en los informes sobre la vigilancia poscomercialización. Ninguna de ellas estuvo relacionada con la dosis.					
	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia, trombocitopenia	Agranulocitosis, pancitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad, p. ej., fiebre, angioedema y reacción/shock anafiláctico		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Edema periférico	Hiponatremia		Hipomagnesemia; hipomagnesemia grave que puede dar lugar a hipocalcemia. Hipomagnesemia, que puede también estar asociada con hipopotasemia.
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Agitación, confusión, depresión	Agresividad, alucinaciones	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo, parestesia, somnolencia	Alteración del gusto		
Trastornos oculares			Visión borrosa		
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo			
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos			Broncoespasmo		
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas/vómitos, estreñimiento, pólipos de las glándulas fúndicas (benignos)	Sequedad de boca	Estomatitis, candidiasis gastrointestinal	Colitis microscópica	
Trastornos hepatobiliares		Elevaciones de las enzimas hepáticas	Hepatitis con o sin ictericia	Insuficiencia hepática, encefalopatía en pacientes con una enfermedad hepática preexistente	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Dermatitis, prurito, urticaria, exantema	Alopecia, fotosensibilidad	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción a medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	Lupus eritematoso cutáneo subagudo (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Fractura de cadera, muñeca o columna vertebral (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)	Artralgia, mialgia	Debilidad muscular	
Trastornos renales y urinarios				Nefritis intersticial (con posible evolución a insuficiencia renal)	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Ginecomastia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración			Malestar general, aumento de la sudoración		

Descripción de algunas reacciones adversas

Naproxeno

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

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

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar cualquier sospecha de eventos adversos a **FINADIET S.A.C.I.F.I.** al teléfono **(011) 4981-5444 / 4981- 5544** o vía-mail a **farmacovigilancia@finadiet.com.ar**

También alternativamente puede comunicarlos directamente llamando a

ANMAT responde 0800-333-1234

o en internet en la página **https**