

VIMOVO[®]

naproxeno + esomeprazol magnésio tri-hidratado

AstraZeneca do Brasil Ltda.

Comprimidos revestidos

500 mg/20 mg

VIMOVO[®]
naproxeno + esomeprazol magnésico tri-hidratado

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

VIMOVO[®]
naproxeno + esomeprazol magnésico tri-hidratado

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 500 mg de naproxeno e 20 mg de esomeprazol magnésico tri-hidratado em embalagens com 10 e 20 comprimidos acompanhados de dois sachês com dessecante (sílica gel).

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de **VIMOVO** contém 500 mg de naproxeno de liberação retardada e 22,3 mg de esomeprazol magnésico tri-hidratado (equivale a esomeprazol 20 mg).

Excipientes: croscarmelose sódica, povidona, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, citrato de trietila, polissorbato, monoesterato de glicerila, metilparabeno, propilparabeno, copolímero de ácido metacrílico – acrilato de etila (1:1), dióxido de titânio, polidextrose, óxido férrico amarelo, cera de carnaúba e tinta farmacêutica preta para impressão.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

VIMOVO é indicado para alívio sintomático no tratamento da artrite reumatoide, osteoartrite e espondilite anquilosante, em pacientes com risco de desenvolver úlceras gástricas ou duodenais associadas ao uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Efeitos na secreção ácida gástrica

Após 9 dias de administração de doses de duas vezes ao dia com três combinações de **VIMOVO**, naproxeno 500 mg combinado com esomeprazol 10 mg, 20 mg ou 30 mg, o pH intragástrico acima de 4 foi mantido por um tempo médio de 9,8 horas, 17,1 horas e 18,4 horas, respectivamente, ao longo de 24 horas em voluntários saudáveis. A variabilidade interindividual no tempo com pH intragástrico acima de 4, expressada como coeficiente de variação (CV), foi de 55%, 18% e 16%, respectivamente.

Outros efeitos relacionados com a inibição ácida

Durante o tratamento com substâncias antissecretoras, a gastrina sérica aumenta em resposta à diminuição da secreção ácida. Também aumenta a cromogranina A (CgA), devido à diminuição da acidez gástrica. O nível aumentado de CgA pode interferir nas investigações de tumores neuroendócrinos. Relatos na literatura indicam que, o tratamento com inibidores da bomba de prótons deve ser interrompido de 5 a 14 dias antes das medidas de CgA. As verificações devem ser repedidas se os níveis não forem normalizados neste período.

Um número aumentado de células enterocromafins (ECL), possivelmente relacionado com o aumento dos níveis séricos de gastrina, foi observado em alguns pacientes durante tratamento, a longo prazo, com esomeprazol. Os achados não são considerados de relevância clínica.

Foi relatado que durante o tratamento prolongado com fármacos antissecretores, cistos glandulares gástricos ocorreram em uma frequência relativamente elevada. Essas alterações são uma consequência fisiológica da inibição pronunciada da secreção ácida, são benignas e parecem ser reversíveis (Maton P *et al.*

Gastroenterology 2000; 118(4): A19 Abs337; Genta RM *et al.* Gastroenterology 2000; 118(4): A16 Abs326).

Com a acidez gástrica reduzida devido a qualquer meio, incluindo inibidores da bomba de prótons (IBPs), há aumento da contagem gástrica de bactérias normalmente presentes no trato gastrointestinal. Tratamento com inibidores da bomba de prótons pode levar a um leve aumento do risco de infecções gastrintestinais, como *Salmonella* e *Campylobacter* e, em pacientes hospitalizados, possivelmente *Clostridium difficile* também (Dial S *et al.* CMAJ 2004; 171(1):33-8; Dial S *et al.* JAMA 2005; 294 (23): 2989-95).

Eficácia e segurança clínica

Em dois estudos randomizados, duplo-cegos, com controle ativo, **VIMOVO** administrado na dose de 500 mg/20 mg duas vezes ao dia, mostrou reduzir significativamente a ocorrência de úlceras gástricas em comparação com o naproxeno 500 mg com revestimento entérico duas vezes ao dia durante um período de tratamento de 6 meses. Nos dois estudos as incidências de úlcera gástrica com **VIMOVO** foram de 7,1% e 4,1%, e com o naproxeno com revestimento entérico foram de 24,3% e 23,1%. **VIMOVO** também reduziu significativamente a ocorrência de eventos adversos do trato gastrointestinal superior relacionados aos AINEs pré-especificados em comparação com o naproxeno com revestimento entérico durante esses estudos (52,3% versus 69,0% em um estudo; 54,3% versus 71,9% no outro). A redução da ocorrência de úlceras gástricas também foi evidente em um subgrupo de pacientes (agrupados nos dois estudos) que recebeu concomitante ácido acetilsalicílico em baixas doses. Neste grupo, a incidência de úlceras gástricas foi de 3,9% para os pacientes que receberam **VIMOVO** e 28,4% para os pacientes que receberam naproxeno com revestimento entérico ($p < 0,001$).

Nesses estudos, os pacientes que receberam **VIMOVO** tiveram uma duração média de terapia de 152 dias, em comparação com 124 dias para os pacientes que receberam somente naproxeno. Uma proporção significativamente menor de pacientes que tomaram **VIMOVO** (4,0%) foi descontinuada do estudo devido a eventos adversos no trato gastrointestinal superior relacionados aos AINEs pré-especificados (inclusive úlceras duodenais) em comparação com os pacientes dos grupos de naproxeno (12,0%).

Em dois estudos duplo-cegos, placebo-controlados, em pacientes com osteoartrite de joelho, **VIMOVO** na dose de 500 mg/20 mg duas vezes ao dia foi comparado com celecoxibe 200 mg uma vez ao dia por 12 semanas no tratamento de sinais e sintomas de osteoartrite. Os pacientes que receberam **VIMOVO** tiveram resultados de manejo da dor similares aos dos pacientes recebendo celecoxibe, medidos pela alteração de valores basais de WOMAC nos domínios da dor e funcionamento físico, assim como nos Valores da Avaliação

Global do Paciente. **VIMOVO** e celecoxibe tiveram tempos de início do alívio da dor similares após o início da administração. A taxa de descontinuação devido a eventos adversos foi similar entre pacientes recebendo **VIMOVO** (6,9%) e celecoxibe (7,8%).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

- Mecanismo de ação

VIMOVO foi desenvolvido como uma formulação em comprimido de liberação sequencial, combinando a liberação imediata da camada de esomeprazol magnésico tri-hidratado e um núcleo de naproxeno com revestimento entérico. Como resultado, o esomeprazol é liberado no estômago antes da dissolução do naproxeno no intestino delgado. O revestimento entérico impede a liberação do naproxeno em pH abaixo de 5, fornecendo proteção contra possível toxicidade gástrica local do naproxeno.

O naproxeno é um AINE com propriedades analgésicas e antipiréticas. O mecanismo de ação do ânion de naproxeno, assim como o de outros AINEs, não é totalmente compreendido, mas pode estar relacionado à inibição da prostaglandina sintetase.

O esomeprazol é o isômero-S do omeprazol e reduz a secreção ácida gástrica através de um mecanismo de ação específico e direcionado. O esomeprazol é uma base fraca sendo concentrado e convertido para a forma ativa no meio altamente ácido dos canalículos secretores da célula parietal, onde inibe a enzima H^+K^+ -ATPase – a bomba ácida, e inibe as secreções ácida basal e estimulada.

Propriedades Farmacocinéticas

- Absorção

- naproxeno

No estado de equilíbrio, os picos de concentrações plasmáticas de naproxeno após a administração de **VIMOVO** duas vezes ao dia, são alcançados em um tempo mediano de 3 horas após as doses da manhã e da noite. O tempo para o pico da concentração plasmática de naproxeno é levemente maior no primeiro dia de administração, com tempos medianos de 4 horas e 5 horas para as doses da manhã e da noite, respectivamente.

A bioequivalência entre **VIMOVO** e o naproxeno com revestimento entérico baseada na área sob a curva de concentração plasmática versus tempo (AUC) e na concentração plasmática máxima (C_{max}) de naproxeno, foi demonstrada tanto para a dose de 375 mg quanto para a de 500 mg.

O naproxeno é rápida e completamente absorvido pelo trato gastrointestinal, com uma biodisponibilidade in vivo de 95%.

Os níveis de estado de equilíbrio do naproxeno são alcançados em 4 a 5 dias.

- esomeprazol

Após a administração de **VIMOVO** duas vezes ao dia, o esomeprazol é rapidamente absorvido, alcançando o pico de concentração plasmática após um tempo mediano de 0,5-0,75 horas após as doses da manhã e da noite, tanto no primeiro dia de administração quanto no estado de equilíbrio. Os picos de concentrações plasmáticas de esomeprazol são maiores no estado de equilíbrio em comparação com o primeiro dia de administração de **VIMOVO**. Provavelmente, isso é parcialmente o resultado de uma maior absorção devido ao efeito farmacodinâmico do esomeprazol com o pH intragástrico elevado, levando a uma redução da degradação ácida do esomeprazol no estômago. A redução do metabolismo de primeira passagem e do clearance sistêmico do esomeprazol com a administração repetida também contribuem para as maiores concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio (ver subitem “Metabolismo”).

Administração concomitante com alimentos

A administração de **VIMOVO** juntamente com alimentos não afeta a extensão da absorção do naproxeno, mas retarda significativamente a absorção em aproximadamente 8 horas e reduz o pico da concentração plasmática em aproximadamente 12%.

A administração de **VIMOVO** juntamente com alimentos não retarda a absorção do esomeprazol, mas reduz significativamente a extensão da absorção, resultando em reduções de 52% e 75% da área sob a concentração plasmática versus a curva de tempo e do pico de concentração plasmática, respectivamente.

A administração de **VIMOVO** 30 minutos antes da ingestão de alimentos tem efeitos mínimos ou nulos sobre a extensão e o tempo para a absorção do naproxeno, e não tem efeito significativo sobre a velocidade ou extensão

de absorção do esomeprazol em comparação com a administração em jejum (ver item “Posologia e Modo de Usar”).

- Distribuição

- naproxeno

O naproxeno possui um volume de distribuição de 0,16 L/kg. Em níveis terapêuticos, o naproxeno tem mais de 99% de ligação à albumina. Com doses de naproxeno acima de 500 mg/dia, existe um aumento menos proporcional dos níveis plasmáticos devido ao aumento do clearance causado pela saturação da ligação às proteínas plasmáticas com doses altas (média de vale de C_{ss} de 36,5, 49,2 e 56,4 mg/L com doses diárias de 500, 1000 e 1500 mg de naproxeno, respectivamente). O ânion de naproxeno foi encontrado no leite de mulheres lactantes a uma concentração equivalente a aproximadamente 1% da concentração máxima de naproxeno no plasma (ver item “Advertências e Precauções”).

- esomeprazol

O volume de distribuição aparente no estado de equilíbrio em indivíduos sadios é de aproximadamente 0,22 L/kg de peso corpóreo. O esomeprazol tem 97% de ligação às proteínas plasmáticas.

- Metabolismo

- naproxeno

O naproxeno é extensamente metabolizado no fígado pelo sistema do citocromo P450 (CYP), principalmente pela CYP2C9, em 6-0-desmetil naproxeno. Nem o fármaco inalterado nem seus metabólitos induzem as enzimas metabolizadoras. Tanto o naproxeno quanto o 6-0-desmetil naproxeno são posteriormente metabolizados em seus respectivos metabólitos conjugados acilglicuronídicos. De modo consistente com a meia-vida do naproxeno, a AUC aumenta com a administração repetida de **VIMOVO** duas vezes ao dia (ver subitem “Excreção”).

- esomeprazol

O esomeprazol é completamente metabolizado pelo sistema CYP. A parte principal do metabolismo do esomeprazol é dependente da CYP2C19 polimórfica, responsável pela formação dos metabólitos hidróxi e

desmetil do esomeprazol. A parte restante é dependente de outra isoforma específica, a CYP3A4, responsável pela formação de esomeprazol sulfona, o metabólito principal no plasma. Os metabólitos principais do esomeprazol não têm efeitos sobre a secreção ácida gástrica.

A AUC do esomeprazol aumenta com a administração repetida de **VIMOVO**. Este aumento é dose-dependente e resulta em uma relação dose/AUC não linear após administração repetida. Esta dependência de tempo e dose é parcialmente devido a uma redução do metabolismo de primeira passagem e do clearance sistêmico, provavelmente causada pela inibição da enzima CYP2C19 pelo esomeprazol e/ou seu metabólito sulfona. Uma maior absorção do esomeprazol com a administração repetida de **VIMOVO** provavelmente também contribui para a dependência de tempo e dose (ver subitem “Absorção”).

- Excreção

- naproxeno

Após administração de **VIMOVO** duas vezes ao dia, a meia-vida de eliminação média para o naproxeno é de aproximadamente 9 horas e 15 horas após as doses da manhã e da noite, respectivamente, sem alterações com doses repetidas.

O clearance do naproxeno é de 0,13 mL/min/kg. Aproximadamente 95% do naproxeno a partir de qualquer dose são excretados na urina, principalmente como naproxeno (<1%), 6-0-desmetil naproxeno (<1%) ou seus conjugados (66% a 92%). Pequenas quantidades, 3% ou menos da dose administrada, são excretadas nas fezes. Em pacientes com insuficiência renal pode haver acúmulo de metabólitos (ver item “Advertências e Precauções”).

- esomeprazol

Após administração de **VIMOVO** duas vezes ao dia, a meia-vida de eliminação média para o esomeprazol é de aproximadamente 1 hora após as doses da manhã e da noite no dia 1, com uma meia-vida de eliminação levemente maior no estado de equilíbrio (1,2-1,5 horas).

O clearance plasmático total do esomeprazol é de cerca de 17 L/h após uma dose única e cerca de 9 L/h após administração repetida.

Quase 80% de uma dose oral de esomeprazol são excretados como metabólitos na urina, e o restante nas fezes. Menos que 1% do fármaco inalterado é encontrado na urina.

- Populações especiais

- Insuficiência renal

A farmacocinética de **VIMOVO** não foi determinada em pacientes com insuficiência renal.

naproxeno: a farmacocinética do naproxeno não foi determinada em indivíduos com insuficiência renal.

Considerando-se que o naproxeno, seus metabólitos e conjugados são principalmente excretados pelo rim, existe um potencial dos metabólitos do naproxeno se acumularem na presença de insuficiência renal. A eliminação do naproxeno é diminuída em pacientes com insuficiência renal grave. **VIMOVO** não é recomendado para uso em pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina <30 mL/min) (ver item "Advertências e Precauções").

esomeprazol: não foram realizados estudos com esomeprazol em pacientes com função renal reduzida. Considerando que os rins são responsáveis pela excreção dos metabólitos de esomeprazol, mas não pela eliminação do composto inalterado, não é esperado que o metabolismo de esomeprazol seja alterado em pacientes com função renal deficiente.

- Insuficiência hepática

A farmacocinética de **VIMOVO** não foi determinada em pacientes com função hepática deficiente.

naproxeno: a farmacocinética do naproxeno não foi determinada em indivíduos com insuficiência hepática.

Devido ao aumento do risco de hemorragia e/ou insuficiência renal associado ao uso de AINEs nesta subpopulação, o naproxeno não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática grave.

A doença hepática alcoólica crônica e, provavelmente também outras formas de cirrose, reduzem a concentração plasmática total de naproxeno, mas a concentração plasmática de naproxeno livre aumenta. A implicação deste achado para o componente naproxeno da administração de **VIMOVO** é desconhecida, mas é prudente usar a menor dose efetiva.

esomeprazol: o metabolismo do esomeprazol em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada pode ser deficiente. A taxa metabólica é reduzida em pacientes com insuficiência hepática grave, resultando no dobro da AUC do esomeprazol.

Pacientes com insuficiência hepática grave não devem receber **VIMOVO** (ver item “Contraindicações”).

- Idosos

Não existem dados específicos sobre a farmacocinética de **VIMOVO** em pacientes acima de 65 anos de idade.

naproxeno: estudos indicam que apesar da concentração plasmática total do naproxeno não se alterar, a fração de plasma livre de naproxeno é aumentada em idosos, porém esta fração livre é <1% da concentração total de naproxeno. Concentrações de naproxeno livre em indivíduos idosos foram relatadas na faixa de 0,12% a 0,19% da concentração total de naproxeno, em comparação com 0,05% a 0,075% em indivíduos mais jovens. A significância clínica deste achado não é clara, apesar de ser possível que o aumento da concentração de naproxeno livre possa estar associado a um aumento da taxa de eventos adversos por uma determinada dose em alguns pacientes idosos.

esomeprazol: o metabolismo do esomeprazol não é significativamente diferente em indivíduos idosos (71-80 anos de idade).

- Metabolizadores fracos da CYP2C19

esomeprazol: aproximadamente 3% da população não têm a enzima CYP2C19 funcional e são chamados de metabolizadores fracos. Nesses indivíduos, o metabolismo de esomeprazol é provavelmente catalisado principalmente pela CYP3A4. Após administração repetida uma vez ao dia de 40 mg de esomeprazol, a média da AUC foi aproximadamente 100% mais elevada nos metabolizadores fracos, do que nos indivíduos que têm uma enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores extensivos). A média do pico das concentrações plasmáticas foi aproximadamente 60% maior.

Esses achados não têm implicações na posologia de **VIMOVO**.

- Sexo

esomeprazol: após dose única de 40 mg de esomeprazol, a média da AUC é aproximadamente 30% maior em mulheres do que em homens. Não é observada diferença entre os sexos após administração única diária repetida. Esses achados não têm implicações na posologia de **VIMOVO**.

Dados de segurança pré-clínica

Não há dados pré-clínicos disponíveis sobre a combinação das substâncias ativas. Não há interações conhecidas entre o naproxeno e o esomeprazol que poderiam indicar quaisquer problemas de farmacologia adversa sinérgica ou nova, fármaco/toxicocinético, toxicidade, interação físico-química ou tolerabilidade como resultado de sua combinação.

- naproxeno

Os dados pré-clínicos não revelaram risco especial para humanos com base nos estudos convencionais de genotoxicidade, potencial carcinogênico, toxicidade embrio-fetal e fertilidade. Os principais achados com doses altas nos estudos de toxicidade de doses orais repetidas em animais foram irritação gastrointestinal e lesão renal, ambas atribuídas à inibição da síntese de prostaglandinas. A administração oral do naproxeno a ratas grávidas no terceiro trimestre da gravidez nos estudos peri e pós-natais resultou em dificuldade no trabalho de parto. Este é um efeito conhecido desta classe de compostos, e também foi demonstrado em ratas grávidas que receberam ácido acetilsalicílico ou indometacina.

- esomeprazol

Os estudos de correlação pré-clínicos não revelaram risco em particular para humanos com base nos estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade para reprodução. Os estudos de carcinogenicidade em ratos com a mistura racêmica apresentaram hiperplasia de células enterocromafins gástricas e carcinóides. Esses efeitos gástricos em ratos são o resultado da hipergastrinemia pronunciada e constante, secundária à produção reduzida do ácido gástrico, e são observados após o tratamento prolongado em ratos com inibidores da bomba de prótons.

4. CONTRAINDICAÇÕES

VIMOVO é contraindicado nas seguintes situações:

- Hipersensibilidade conhecida ao naproxeno, esomeprazol, benzimidazóis substituídos ou qualquer outro componente da formulação;
- Histórico de asma, urticária ou reações tipo alérgicas induzidas pela administração de ácido acetilsalicílico ou outros AINEs (ver item “Advertências e Precauções”);
- Terceiro trimestre da gravidez (ver item “Advertências e Precauções”);

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência hepática grave (ex.: Childs-Pugh C).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Idosos

- naproxeno: idosos têm maior frequência de reações adversas com AINEs, especialmente sangramento, ulceração e perfuração gastrintestinais, que podem ser fatais (ver itens “Posologia e Modo de Usar” e “Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas”).

Efeitos gastrintestinais

- naproxeno: sangramento, ulceração e perfuração gastrintestinais, que podem ser fatais, foram relatados com todos os AINEs a qualquer momento durante o tratamento, com ou sem sintomas de advertência ou um histórico prévio de eventos gastrintestinais graves. **VIMOVO** foi formulado com esomeprazol para reduzir a frequência de efeitos colaterais gastrintestinais do naproxeno, incluindo ulceração. Apesar de ter sido demonstrado que o uso de **VIMOVO** reduz significativamente a ocorrência de úlceras gástricas em comparação ao uso de naproxeno em monoterapia, ainda podem ocorrer ulcerações e complicações associadas (ver item “Resultados de Eficácia”).

O risco de sangramento, ulceração e perfuração gastrintestinais com AINEs é maior com altas doses, em pacientes com histórico de úlcera, principalmente se complicada com hemorragia ou perfuração, e em idosos. Esses pacientes devem iniciar o tratamento com a menor dose disponível.

Pacientes com histórico de toxicidade gastrointestinal, principalmente idosos, devem relatar qualquer sintoma abdominal não usual (especialmente sangramento gastrointestinal), particularmente nos estágios iniciais de tratamento.

Deve-se ter cautela com pacientes recebendo AINEs concomitantemente com medicações que possam aumentar o risco de ulceração ou sangramento, como: corticosteróides orais, anticoagulantes como a varfarina, inibidores seletivos de recaptção de serotonina ou agentes antiplaquetários como o ácido acetilsalicílico (para informações sobre o uso de **VIMOVO** com ácido acetilsalicílico em baixas doses ver item “Interações Medicamentosas”).

Caso ocorra sangramento ou ulceração gastrintestinais em pacientes recebendo **VIMOVO**, o tratamento deve ser descontinuado.

Os AINEs devem ser administrados com cuidado em pacientes com histórico de doença gastrointestinal (colite ulcerativa, doença de Crohn), pois essas condições podem ser exacerbadas (ver item “Reações Adversas”).

- esomeprazol: na presença de qualquer sintoma alarmante (ex.: perda de peso não intencional significativa, vômito recorrente, disfagia, hematêmese ou melena) e quando há suspeita ou presença de úlcera gástrica, a malignidade deve ser excluída, pois o tratamento com esomeprazol magnésico tri-hidratado pode aliviar os sintomas e retardar o diagnóstico.

Efeitos cardiovasculares e vasculares cerebrais

- naproxeno: assim como todos os AINEs, monitoramento e aconselhamento adequados são necessários para pacientes com histórico de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca congestiva, pois houve relatos de retenção líquida e edema associados à terapia com AINEs.

Pacientes com hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquêmica estabelecida, doença arterial periférica e/ou doença vascular cerebral, somente devem ser tratados com naproxeno após avaliação cuidadosa. Avaliação similar deve ser feita antes de iniciar o tratamento a longo prazo em pacientes com fatores de risco para eventos cardiovasculares (ex.: hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabagismo).

Dados epidemiológicos e de estudos clínicos sugerem que o naproxeno (1.000 mg diários) pode estar associado a diminuição do risco de eventos trombóticos arteriais quando comparados a inibidores seletivos da COX-2, porém um pequeno risco não pode ser excluído. No geral, os dados não suportam um efeito cardioprotetor.

Efeitos renais

- naproxeno: a administração de AINEs em longo prazo resultou em necrose papilar renal e outros tipos de lesão renal. Também foi observada toxicidade renal em pacientes nos quais as prostaglandinas renais têm um papel compensatório na manutenção da perfusão renal. Nesses pacientes, a administração de um AINE pode causar redução dose-dependente na formação de prostaglandinas e, secundariamente, no fluxo sanguíneo renal, o que pode precipitar uma descompensação renal evidente. Pacientes com maior risco de ter esta reação são os que têm função renal deficiente, hipovolemia, insuficiência cardíaca, disfunção hepática, depleção de sal, aqueles que fazem uso de diuréticos, inibidores da ECA ou antagonistas do receptor de angiotensina II e idosos. A descontinuação da terapia com AINE é normalmente acompanhada de recuperação ao estado pré-tratamento (ver subitem “Uso em pacientes com função renal deficiente” e itens “Advertências e Precauções” e “Interações Medicamentosas”).

Uso em pacientes com função renal deficiente

Como o naproxeno é eliminado em grande parte (95%) por excreção urinária via filtração glomerular, deve ser usado com grande cautela em pacientes com função renal deficiente, e aconselha-se o monitoramento da creatinina sérica e/ou do clearance de creatinina nesses pacientes. **VIMOVO** não é recomendado em pacientes com clearance de creatinina basal menor que 30 mL/minuto.

A hemodiálise não reduz a concentração plasmática de naproxeno devido ao alto grau de ligação a proteínas plasmáticas.

Certos pacientes, especificamente os que têm fluxo sanguíneo renal comprometido, devido à depleção do volume extracelular, cirrose hepática, restrição sódica, insuficiência cardíaca congestiva e doença renal preexistente, devem ter a função renal avaliada antes e durante a terapia com **VIMOVO**. Alguns pacientes idosos, nos quais se pode esperar uma função renal deficiente, e pacientes que usam diuréticos, inibidores da ECA ou antagonistas do receptor de angiotensina II, também podem se enquadrar nessa categoria. Deve-se considerar uma redução da dose diária para evitar a possibilidade de acúmulo excessivo de metabólitos do naproxeno nesses pacientes.

Hematológicos

- naproxeno: pacientes com distúrbios de coagulação ou que usam terapia medicamentosa que interfira na hemostasia devem ser cuidadosamente observados se receberem produtos contendo naproxeno.

Pacientes com alto risco de sangramento e em terapia de anticoagulação plena (ex.: derivados de dicumarol) podem ter maior risco de sangramento caso recebam concomitantemente produtos contendo naproxeno (ver item “Interações Medicamentosas”).

O naproxeno reduz a agregação plaquetária e prolonga o tempo de sangramento. Este efeito deve ser considerado quando tempos de sangramento são determinados.

Caso ocorra sangramento ativo e clinicamente significativo em qualquer local em pacientes recebendo **VIMOVO**, o tratamento deve ser descontinuado.

Efeitos dermatológicos

- naproxeno: reações cutâneas graves, algumas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foram relatadas muito raramente em associação com o uso de AINEs (ver item “Reações Adversas”). Parece que o maior risco está no início da terapia, sendo que o início da reação ocorre no primeiro mês de tratamento na maioria dos casos. **VIMOVO** deve ser descontinuado na primeira vez em que ocorrer erupção cutânea, lesão em mucosa ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Efeitos na visão

É recomendada a realização de exames oftalmológicos caso ocorra qualquer alteração ou perturbação da visão.

Reações anafiláticas (anafilactóides)

- naproxeno: podem ocorrer reações de hipersensibilidade em indivíduos suscetíveis. Reações anafiláticas (anafilactóides) podem ocorrer em pacientes com ou sem histórico de hipersensibilidade ou exposição ao ácido acetilsalicílico, outros AINEs ou produtos contendo naproxeno. Reações de hipersensibilidade também podem ocorrer em indivíduos com histórico de angioedema, reatividade broncoespástica (ex.: asma), rinite e pólipos nasais.

Asma preexistente

- naproxeno: o uso de ácido acetilsalicílico em pacientes asmáticos sensíveis ao ácido acetilsalicílico foi associado à broncoespasmo grave, que pode ser fatal. Uma vez que reatividade cruzada, incluindo broncoespasmo, entre ácido acetilsalicílico e outros AINEs foi relatada em pacientes sensíveis ao ácido acetilsalicílico, **VIMOVO** não deve ser administrado em pacientes com esta forma de sensibilidade ao ácido acetilsalicílico (ver item “Contraindicações”) e deve ser usado com cautela em pacientes com asma preexistente.

Inflamação

- naproxeno: as atividades antipiréticas e anti-inflamatórias do naproxeno podem reduzir a febre e outros sinais de inflamação, reduzindo assim sua utilidade como sinais diagnósticos.

Combinação com outros medicamentos

A combinação de **VIMOVO** a outros AINEs que não o ácido acetilsalicílico, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2, não é recomendada devido aos riscos cumulativos de indução de eventos adversos graves relacionados ao AINE.

- esomeprazol: a administração concomitante com esomeprazol e outros fármacos como atazanavir e nelfinavir não é recomendada (ver item “Interações Medicamentosas”).

Resultados de estudos em indivíduos saudáveis mostraram uma interação farmacocinética /farmacodinâmica entre o clopidogrel (300 mg, dose de ataque/75 mg, dose de manutenção diária) e esomeprazol (40 mg via oral, diariamente), resultando em diminuição da exposição ao metabólito ativo do clopidogrel em média de 40%, resultando em uma redução da inibição máxima (ADP induzida) de agregação de plaquetas, em média de 14%. Com base nesses dados, o uso concomitante de esomeprazol e clopidogrel deve ser evitado (vide item Interações Medicamentosas).

Fertilidade

- naproxeno: existem evidências de que os fármacos que inibem a síntese de ciclooxigenase/ prostaglandina podem diminuir a fertilidade feminina devido ao efeito na ovulação. Este quadro é reversível com a interrupção

do tratamento. Em mulheres com suspeita ou infertilidade confirmada, a descontinuação do tratamento com **VIMOVO** deve ser considerada (ver subitem Uso durante a gravidez e lactação).

Gerais

Pacientes em tratamento de longa duração (particularmente os tratados por mais de um ano) devem ser mantidos sob vigilância constante.

Alguns estudos observacionais publicados sugerem que a terapia com inibidores da bomba de protons (IBP), pode estar associada a um pequeno aumento do risco de fraturas relacionadas com a osteoporose. No entanto, em outros estudos observacionais semelhantes, nenhum aumento do risco foi evidenciado.

Em estudo clínicos controlados, randomizados, duplo-cego da AstraZeneca com omeprazol e esomeprazol (incluindo dois estudos abertos de longo prazo superiores a 12 anos) não houve indício que os IBPs estejam associados com fraturas relacionadas à osteoporose.

Embora uma relação causal entre o omeprazol/esomeprazol e fraturas relacionadas à osteoporose não tenha sido estabelecida, aconselha-se que os pacientes de risco para o desenvolvimento da osteoporose ou fraturas relacionadas à osteoporose tenham um acompanhamento clínico adequado, de acordo com as diretrizes clínicas atuais para estas condições.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: ao dirigir veículos e operar máquinas deve-se considerar que alguns dos efeitos adversos (ex.: tontura) relatados durante o uso de **VIMOVO** podem reduzir a capacidade de reação.

Uso durante a gravidez e lactação

Categoria de risco para a gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Não há dados sobre o uso de **VIMOVO** em mulheres grávidas. Portanto, são fornecidas a seguir informações individuais sobre cada substância ativa.

- Fertilidade

O uso de AINEs, como o naproxeno, podem afetar a fertilidade feminina. Estudos em animais indicam que AINEs como o naproxeno podem suprimir a ovulação. Diversos casos reportados de mulheres com infertilidade durante o uso de AINEs como o naproxeno sugerem reversão da infertilidade após a interrupção do tratamento. Uma avaliação risco-benefício deve ser feita antes do início do tratamento com **VIMOVO** em mulheres que pretendem engravidar (ver abaixo o subitem Gravidez).

- Gravidez

naproxeno: estudos com o naproxeno em animais não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos com relação ao desenvolvimento embrionário/fetal. Em humanos, dados de estudos epidemiológicos sugerem que pode ocorrer um aumento no risco de aborto após o uso de AINEs no início da gestação. Foram relatadas anormalidades congênitas em associação à administração de AINEs em humanos; entretanto, sua frequência é baixa e não parece seguir qualquer padrão discernível. Assim como com outros fármacos desse tipo, o naproxeno causa retardo no parto em animais e também afeta o sistema cardiovascular humano fetal (fechamento do ducto arterioso). O uso de naproxeno no último trimestre da gravidez é contraindicado (ver item “Contraindicações”). Os AINEs não devem ser usados por mulheres que pretendem engravidar ou durante os dois primeiros trimestres da gravidez, a não ser que o potencial benefício para a paciente seja maior que o potencial risco para o feto.

Produtos contendo naproxeno não são recomendados durante o trabalho de parto e parto porque, através de seu efeito de inibição da síntese de prostaglandinas, o naproxeno pode adversamente afetar a circulação fetal e inibir as contrações, aumentando a tendência de sangramentos na mãe e na criança.

esomeprazol: para o esomeprazol estão disponíveis dados clínicos limitados em gestante sob exposição. Estudos em animais com esomeprazol não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos com relação ao desenvolvimento embrionário/fetal. Estudos em animais com a mistura racêmica não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos com relação à gravidez, parto ou desenvolvimento pós-natal. Entretanto, deve-se tomar cuidado na prescrição para mulheres grávidas.

- Lactação

O naproxeno é excretado no leite humano. Não se sabe se o esomeprazol é excretado no leite humano, pois não foram feitos estudos.

VIMOVO não deve ser usado durante a amamentação.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Uso concomitante não recomendado

- agentes antirretrovirais

Foi relatada interação de omeprazol, o racemato do esomeprazol, com alguns fármacos antirretrovirais. A importância clínica e os mecanismos dessas interações nem sempre são conhecidos. O aumento do pH gástrico durante o tratamento com omeprazol pode alterar a absorção do fármaco antirretroviral. Outros possíveis mecanismos de interação são via CYP2C19. Para alguns fármacos antirretrovirais, como atazanavir e nelfinavir, níveis séricos reduzidos foram relatados quando administrados juntamente com omeprazol. Portanto, a administração concomitante de omeprazol e fármacos como atazanavir e nelfinavir não é recomendada. Para outros fármacos antirretrovirais, como saquinavir, níveis séricos elevados foram relatados. Existem também alguns fármacos antirretrovirais para os quais níveis séricos inalterados foram relatados quando administrados com omeprazol. Devido à similaridade das propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas de omeprazol e esomeprazol, a administração concomitante de esomeprazol e fármacos antirretrovirais como atazanavir e nelfinavir não é recomendada (ver item “Advertências e Precações”).

- clopidogrel

Resultados de estudos em indivíduos saudáveis mostraram uma interação farmacocinética /farmacodinâmica entre o clopidogrel (300 mg, dose de ataque/75 mg, dose de manutenção diária) e esomeprazol (40 mg via oral, diariamente), resultando em diminuição da exposição ao metabólito ativo do clopidogrel em média de 40% , e resultando em uma redução da inibição máxima (ADP induzida) de agregação de plaquetas em média de 14%.

No entanto, é incerta a importância da extensão clínica desta interação. Um estudo prospectivo, randomizado (mas incompleto), em mais de 3760 pacientes, comparando placebo com omeprazol 20 mg em pacientes tratados com clopidogrel e ácido acetilsalicílico e outros não-randomizados, análises *post-hoc* de dados de grandes estudos randomizados e prospectivos, de resultados clínicos (em mais de 47000 pacientes) não apresentaram qualquer evidência de um risco aumentado para o resultado cardiovascular adverso quando clopidogrel e um inibidor de bomba de próton (IBP), incluindo esomeprazol, foram administrados concomitantemente.

Os resultados de uma série de estudos observacionais são inconsistentes em relação ao aumento do risco ou nenhum risco aumentado de eventos cardiovasculares tromboembólicos quando o clopidogrel é administrado em conjunto com um IBP.

Quando clopidogrel foi administrado em conjunto a uma combinação de dose fixa de esomeprazol 20 mg) + ácido acetilsalicílico (81 mg) comparado ao clopidogrel isolado em um estudo em indivíduos saudáveis, houve uma diminuição da exposição de quase 40% do metabólito ativo de clopidogrel. No entanto, os níveis máximos de inibição (ADP induzida) de agregação plaquetária nesses indivíduos eram os mesmos, tanto no grupo de clopidogrel, como naquele de clopidogrel + combinação (esomeprazol + ácido acetilsalicílico), provavelmente devido à administração concomitante de doses baixas de ácido acetilsalicílico.

Não foram realizados estudos clínicos da interação entre clopidogrel e combinação de dose fixa de naproxeno + esomeprazol (**VIMOVO**).

Uso concomitante com precaução

- ácido acetilsalicílico

VIMOVO pode ser administrado com ácido acetilsalicílico em doses baixas (≤ 325 mg/dia). Nos estudos clínicos, pacientes tomando **VIMOVO** em combinação com ácido acetilsalicílico em baixas doses não tiveram aumento da ocorrência de úlceras gástricas em comparação com pacientes tomando somente **VIMOVO** (ver item “Características Farmacológicas”). Entretanto, o uso concomitante de ácido acetilsalicílico e **VIMOVO** pode ainda aumentar o risco de eventos adversos graves (ver itens “Advertências e Precauções” e “Reações Adversas”).

Quando naproxeno é administrado com ácido acetilsalicílico em doses altas, sua ligação às proteínas é reduzida, apesar do clearance de naproxeno livre não ser alterado. A significância clínica desta interação não é conhecida.

- diuréticos

Estudos clínicos e observações pós-comercialização demonstraram que AINEs podem reduzir o efeito natriurético da furosemida e das tiazidas em alguns pacientes. Esta resposta foi atribuída à inibição da síntese renal de prostaglandinas. Durante a terapia concomitante com AINEs, o paciente deve ser intensamente monitorado em relação a sinais de insuficiência renal, e também para garantir a eficácia diurética (ver item “Advertências e Precauções”).

- inibidores seletivos de recaptura de serotonina (ISRSs)

Estudos epidemiológicos de caso-controle e desenho de coorte demonstraram associação entre o uso de medicamentos psicotrópicos que interferem na recaptura de serotonina e a ocorrência de sangramento no trato gastrointestinal superior. Em dois estudos, o uso concomitante de um AINE ou ácido acetilsalicílico potencializou o risco de sangramento. Apesar desses estudos terem sido focados no sangramento no trato gastrointestinal superior, existem razões para acreditar que sangramentos em outros locais possam ser similarmente potencializados. Portanto, deve-se ter cautela quando AINEs, incluindo inibidores seletivos da COX-2, são administrados concomitantemente com ISRSs (ver item “Advertências e Precauções”).

- inibidores da ECA / Antagonistas do receptor de angiotensina II

Relatos sugerem que os AINEs possam reduzir o efeito anti-hipertensivo dos inibidores da ECA e dos antagonistas dos receptores de angiotensina II. Os AINEs também podem aumentar o risco de insuficiência renal associado ao uso de inibidores da ECA ou antagonistas dos receptores de angiotensina II. A combinação de AINEs e inibidores da ECA ou antagonistas dos receptores de angiotensina II devem ser prescritas com precaução em pacientes idosos, pacientes com depleção de volume ou pacientes com insuficiência renal (ver item Advertências e Precauções).

- lítio

Os AINEs causam uma elevação dos níveis plasmáticos de lítio e uma redução do clearance renal de lítio. A concentração média mínima de lítio aumentou 15% e o clearance renal foi reduzido por aproximadamente

20%. Esses efeitos foram atribuídos à inibição da síntese renal de prostaglandinas pelo AINE. Assim, quando AINEs e lítio são administrados concomitantemente, indivíduos devem ser cuidadosamente observados para sinais de toxicidade por lítio.

- metotrexato

Quando administrado junto com inibidores da bomba de prótons, foram relatados aumento nos níveis de metotrexato em alguns pacientes. Foram relatadas reduções na secreção tubular do metotrexato com AINEs em modelo animal. Isso pode indicar que tanto esomeprazol e naproxeno podem aumentar a toxicidade do metotrexato. A relevância clínica é provável que seja maior em pacientes que receberam altas doses de metotrexato e em pacientes com disfunção renal. A administração de **VIMOVO** concomitantemente com metotrexato deve ser feita com cautela. Quando o metotrexato é administrado em altas doses, a suspensão temporária de **VIMOVO** é recomendada.

- sulfonilureias e hidantoínas

O naproxeno é altamente ligado à albumina plasmática; portanto, tem um potencial teórico de interação com outros medicamentos ligados à albumina, como as sulfonilureias e hidantoínas. Pacientes recebendo naproxeno e uma hidantoína, sulfonamida ou sulfonilureia simultaneamente devem ser observados para ajuste de dose, se necessário.

- anticoagulantes

Os AINEs podem aumentar os efeitos anticoagulantes de agentes orais (ex.: varfarina e dicumarol) e heparinas (ver item “Advertências e Precauções”).

A administração concomitante de 40 mg de esomeprazol a pacientes tratados com varfarina mostrou que, apesar de uma discreta elevação na concentração plasmática do isômero menos potente da varfarina, isômero-R, os tempos de coagulação ficaram dentro da faixa aceitável. Entretanto, no uso pós-comercialização, casos de INR elevados de significância clínica foram relatados durante tratamento concomitante com varfarina. É recomendado monitoramento cuidadoso quando o tratamento com varfarina ou outros derivados cumarínicos é iniciado ou finalizado.

- bloqueadores de beta-receptores

O naproxeno e outros AINEs podem reduzir o efeito anti-hipertensivo do propranolol e outros beta-bloqueadores.

- tacrolimo

Na administração concomitante com esomeprazol foi relatado aumento dos níveis séricos de tacrolimo. Assim como todos os AINEs, aconselha-se cautela quando o tacrolimo é coadministrado devido ao aumento do risco de nefrotoxicidade.

- ciclosporina

Assim como todos os AINEs, aconselha-se cautela quando a ciclosporina é coadministrada devido ao aumento de nefrotoxicidade.

- probenecida

A probenecida administrada concomitantemente aumenta os níveis plasmáticos do ânion de naproxeno e aumenta sua meia-vida plasmática significativamente.

- fármacos com absorção dependente do pH gástrico

A supressão do ácido gástrico durante o tratamento com esomeprazol e outros IBPs pode reduzir ou elevar a absorção de fármacos com absorção dependente do pH gástrico. Assim como outros fármacos que reduzem a acidez gástrica, a absorção de fármacos como cetoconazol, itraconazol e erlotinibe pode diminuir enquanto a absorção de fármacos como a digoxina pode aumentar durante o tratamento com esomeprazol. O tratamento concomitante com omeprazol (20 mg por dia) e digoxina em indivíduos saudáveis aumentou a biodisponibilidade de digoxina em 10% (até 30% em 2 de 10 indivíduos).

Outras informações sobre interações medicamentosas

Estudos que avaliaram a administração concomitante de esomeprazol e naproxeno ou rofecoxibe (AINE COX-2 seletivo) não identificaram qualquer interação clinicamente relevante.

Assim como com outros AINEs, a administração concomitante de colestiramina pode retardar a absorção do naproxeno.

O esomeprazol inibe a CYP2C19, a principal enzima metabolizadora do esomeprazol. O esomeprazol também é metabolizado pela CYP3A4. Observou-se o seguinte em relação a essas enzimas:

- A administração concomitante de 30 mg de esomeprazol resultou em uma redução de 45% no clearance do substrato do diazepam da CYP2C19. É improvável que esta interação tenha relevância clínica.
- A administração concomitante de 40 mg de esomeprazol resultou em aumento de 13% nos níveis plasmáticos de fenitoína em pacientes epiléticos.
- A administração concomitante de esomeprazol e um inibidor combinado da CYP2C19 e CYP3A4, como o voriconazol, pode causar mais que o dobro da exposição ao esomeprazol.
- A administração concomitante de esomeprazol e um inibidor da CYP3A4, claritromicina (500 mg duas vezes ao dia), resultou no dobro da exposição (AUC) ao esomeprazol.

Não é necessário ajuste de dose do esomeprazol em nenhum desses casos.

Fármacos conhecidos por induzir CYP2C19 ou CYP3A4 ou ambos (tais como rifampicina e erva de São João [*Hypericum perforatum*]), podem levar à diminuição dos níveis séricos de esomeprazol, devido ao aumento do metabolismo de esomeprazol.

Tanto o omeprazol, como o esomeprazol agem como inibidores da CYP2C19. O omeprazol administrado em doses de 40 mg a sujeitos sadios em um estudo cruzado aumentou a C_{max} e a AUC do cilostazol em 18% e 26%, respectivamente, e um dos seus metabólitos ativos em 29% e 69%, respectivamente.

Interação fármaco/exames laboratoriais

O naproxeno pode reduzir a agregação plaquetária e prolongar o tempo de sangramento. Este efeito deve ser considerado quando tempos de sangramento são determinados.

A administração de naproxeno pode resultar em aumento dos valores urinários de esteróides 17-cetogênicos devido a uma interação entre o fármaco e/ou seus metabólitos com m-di-nitrobenzeno utilizado neste ensaio. Apesar das medidas de 17-hidroxi-corticosteróide (teste de Porter-Silber) não parecerem ser alteradas por um artefato, é sugerido que a terapia com naproxeno seja temporariamente descontinuada 72 horas antes da realização de testes de função adrenal, caso seja utilizado o teste de Porter-Silber.

O naproxeno pode interferir em alguns exames urinários de ácido 5-hidroxi indoleacético (SHIAA).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Manter o frasco bem fechado.

Dentro do frasco de **VIMOVO** há dois sachês com dessecante (sílica gel) que não deve ser aberto e deve ser mantido na embalagem original junto ao medicamento. **PERIGO: o dessecante não deve ser ingerido.**

VIMOVO tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

VIMOVO é apresentado como comprimido revestido amarelo, oval, gravado com tinta preta em um dos lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de Usar

Os comprimidos revestidos de **VIMOVO** devem ser engolidos inteiros com água, por via oral, e não podem ser partidos, mastigados ou esmagados. Recomenda-se que os comprimidos revestidos de **VIMOVO** sejam tomados pelo menos 30 minutos antes das refeições.

Este medicamento não pode ser partido, mastigado ou esmagado.

Posologia

A dose de **VIMOVO** é de um comprimido de 500 mg/20 mg duas vezes ao dia.

- Populações especiais

- Pacientes com insuficiência renal: **VIMOVO** deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência renal leve a moderada, e a função renal deve ser cuidadosamente monitorada. Uma redução da dose diária total de naproxeno deve ser considerada (ver itens “Advertências e Precauções” e “Interações Medicamentosas”).

VIMOVO não é recomendado para pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina <30 mL/minuto) devido ao acúmulo de metabólitos de naproxeno observado em pacientes com insuficiência renal grave e em pacientes em diálise (ver item “Advertências e Precauções”).

- Pacientes com insuficiência hepática: **VIMOVO** deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada, e a função hepática deve ser cuidadosamente monitorada. Uma redução da dose diária total de naproxeno deve ser considerada (ver item “Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas”).

VIMOVO é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave (ver itens “Contraindicações” e “Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas”).

- Idosos (>65 anos): idosos têm risco elevado de consequências graves de reações adversas ao medicamento (ver itens “Advertências e Precauções” e “Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas”).

- Crianças (≤ 18 anos): **VIMOVO** não é recomendado para uso em crianças, devido à ausência de dados sobre segurança e eficácia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

VIMOVO contém naproxeno e esomeprazol, podendo ocorrer o mesmo padrão de efeitos indesejáveis relatados para ambas as substâncias ativas individualmente. Efeitos indesejáveis gastrintestinais, como dispepsia, dor de estômago, náusea e vômitos, são os efeitos indesejáveis mais comumente relatados por pacientes tratados com naproxeno em monoterapia. **VIMOVO** foi desenvolvido com esomeprazol para reduzir a incidência dos efeitos colaterais gastrintestinais do naproxeno e mostrou reduzir significativamente a ocorrência de úlceras gástricas e/ou duodenais e eventos adversos do trato gastrointestinal superior, relacionados aos AINEs em comparação com o uso de naproxeno em monoterapia.

Nos estudos clínicos placebo-controlados, os eventos adversos relatados com maior frequência para **VIMOVO** (n=490) em comparação ao placebo (n=246) foram diarreia, dor abdominal alta, constipação, tontura e edema periférico, todos listados como reações adversas ao medicamento para as substâncias ativas individuais. Não foram identificados novos achados de segurança durante o tratamento com **VIMOVO** na população total de estudo (n=1157) em comparação com os perfis de segurança bem estabelecidos das substâncias ativas individuais naproxeno e esomeprazol.

Não houve diferenças no tipo de evento adverso observado durante 12 meses de tratamento em comparação com tratamento de curta duração.

Os pacientes que tomaram **VIMOVO** tiveram significativamente menos descontinuações precoces devido a eventos adversos em comparação com os pacientes que tomaram naproxeno de revestimento entérico em monoterapia (7,9% versus 12,5%, respectivamente). A proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a qualquer evento adverso no trato gastrointestinal superior (incluindo úlceras duodenais) entre os pacientes tratados com **VIMOVO** foi de 4,0% comparado com 12,0% entre pacientes tomando naproxeno de revestimento entérico.

As reações adversas são classificadas de acordo com a frequência e a Classe de Sistema de Órgãos. As categorias de frequência são divididas de acordo com a seguinte convenção: Muito comum ($\geq 1/10$), Comum

($\geq 1/100$ e $< 1/10$), Incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), Rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), Muito rara ($< 1/10.000$) e Desconhecido (não é possível estimar a partir dos dados disponíveis).

- naproxeno

As seguintes experiências adversas foram relatadas em pacientes tomando naproxeno durante estudos clínicos e através de relatos pós-comercialização.

	Comuns	Incomuns/Raras
Investigações		testes de função hepática anormais, aumento do tempo de sangramento, creatinina sérica elevada
Distúrbios cardíacos	palpitações	arritmia, insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio, taquicardia
Distúrbios do sangue e sistema linfático		agranulocitose, anemia aplástica, eosinofilia, granulocitopenia, anemia hemolítica, leucopenia, linfadenopatia, pancitopenia, trombocitopenia
Distúrbios do sistema nervoso	tontura, sonolência, cefaleia, sensação de cabeça vazia, vertigem	disfunção cognitiva, coma, convulsões, incapacidade de se concentrar, neurite óptica, parestesia, síncope, tremor
Distúrbios visuais	distúrbios visuais	visão embaçada, conjuntivite, opacidade de córnea, papiledema
Distúrbios do labirinto e audição	zumbido, distúrbios de audição	audição prejudicada
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	dispneia	asma, broncoespasmo, pneumonite eosinofílica, pneumonia, edema pulmonar, depressão respiratória

	Comuns	Incomuns/Raras
Distúrbios gastrintestinais	dispepsia, dor abdominal, náusea, vômitos, diarreia, constipação, azia, úlceras pépticas, estomatite	boca seca, esofagite, úlceras gástricas, gastrite, glossite, eructação, flatulência, úlceras gástricas/duodenais, sangramento e/ou perfuração gastrointestinal, melena, hematêmese, pancreatite, colite, exacerbação de doença inflamatória intestinal (colite ulcerativa, doença de Crohn), ulceração gastrointestinal não péptica, sangramento retal, estomatite ulcerativa
Distúrbios renais e urinários		nefrite glomerular, hematúria, nefrite intersticial, síndrome nefrótica, oligúria/poliúria, proteinúria, insuficiência renal, necrose papilar renal, necrose tubular
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	prurido, equimoses, púrpura, erupção cutânea	alopécia, exantema, urticária, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme, eritema nodoso, erupção medicamentosa fixa, líquen plano, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Stevens-Johnson, dermatite de fotossensibilidade, reações de fotossensibilidade, incluindo casos raros lembrando porfiria cutânea tardia (pseudoporfiria), dermatite esfoliativa, edema angioneurótico
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo		fraqueza muscular, mialgia

	Comuns	Incomuns/Raras
Distúrbios do metabolismo e nutrição		distúrbio de apetite, retenção líquida, hiperglicemia, hipercalemia, hiperuricemia, hipoglicemia, alteração do peso
Infecções e infestações	diverticulite	meningite asséptica, infecção, sepse
Distúrbios vasculares		hipertensão, hipotensão, vasculite
Distúrbios gerais e do local de administração	fadiga, edema, sudorese, sede	astenia, mal-estar, pirexia
Distúrbios do sistema imune		reações anafiláticas, reações anafilatóides, reações de hipersensibilidade
Distúrbios hepatobiliares		colestase, hepatite, icterícia, insuficiência hepática
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas		infertilidade, distúrbio menstrual
Distúrbios psiquiátricos	depressão, insônia	agitação, ansiedade, confusão, anormalidades dos sonhos, alucinações, nervosismo

- esomeprazol

As seguintes reações adversas foram identificadas ou suspeitas no programa de estudos clínicos com o esomeprazol de revestimento entérico e/ou no uso pós-comercialização. Nenhuma foi considerada relacionada à dose.

	Comuns	Incomuns	Raras	Muito raras
Distúrbios do sangue e sistema linfático			leucopenia, trombocitopenia	agranulocitose, pancitopenia
Distúrbios do sistema nervoso	cefaleia	tontura, parestesia, sonolência	distúrbio do paladar	
Distúrbios visuais			visão embaçada	
Distúrbios do labirinto e audição		vertigem		

	Comuns	Incomuns	Raras	Muito raras
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais			broncoespasmo	
Distúrbios gastrintestinais	dor abdominal, diarreia, flatulência, náusea/vômitos, constipação	boca seca	estomatite, candidíase gastrointestinal	Colite microscópica
Distúrbios renais e urinários				nefrite intersticial
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo		dermatite, prurido, urticária, erupção cutânea	alopécia, fotosensibilidade	eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (TEN)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo			artralgia, mialgia	fraqueza muscular
Distúrbios do metabolismo e nutrição		edema periférico	hiponatremia	Hipomagnesemia; Hipomagnesemia grave pode resultar em hipocalcemia; Hipomagnesemia também pode causar hipocalemia.
Distúrbios gerais e do local de administração			mal-estar, hiperidrose	

	Comuns	Incomuns	Raras	Muito raras
Distúrbios do sistema imune			reações de hipersensibilidade como angioedema e reação/choque anafilático	
Distúrbios hepatobiliares		enzimas hepáticas elevadas	hepatite com ou sem icterícia	insuficiência hepática, encefalopatia hepática
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas				ginecomastia
Distúrbios psiquiátricos		insônia	agitação, confusão, depressão	agressividade, alucinação

Atenção: este produto é um medicamento novo (nova associação no país) e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há dado clínico de superdosagem com **VIMOVO**.

Espera-se que quaisquer efeitos de uma superdosagem com **VIMOVO** reflitam principalmente os efeitos de uma superdosagem com naproxeno.

Sintomas

- naproxeno: a superdosagem significativa com naproxeno pode ser caracterizada por letargia, tontura, sonolência, dor epigástrica, desconforto abdominal, azia, indigestão, náusea, alterações transitórias na função hepática, hipoprotrombinemia, disfunção renal, acidose metabólica, apneia, desorientação ou vômitos. Pode

ocorrer sangramento gastrointestinal. Hipertensão, insuficiência renal aguda, depressão respiratória e coma podem ocorrer, mas são raros. Foram relatadas reações anafilactóides com a ingestão terapêutica de AINEs, e podem ocorrer após uma superdosagem. Alguns pacientes apresentaram convulsões, mas não está claro se foram ou não relacionadas ao medicamento. Não se sabe qual dose do medicamento poderia causar risco de morte.

- esomeprazol: os sintomas descritos com relação à superdosagem deliberada de esomeprazol (experiência limitada de doses com mais de 240 mg/dia) são transitórios. Doses únicas de 80 mg de esomeprazol não apresentaram intercorrências.

Tratamento da superdosagem

- naproxeno: após uma superdosagem com AINE, deve-se tratar os sintomas dos pacientes e utilizar medidas de suporte, particularmente com relação aos efeitos gastrintestinais e lesão renal. Não há antídotos específicos. A hemodiálise não reduz a concentração plasmática de naproxeno devido ao alto grau de ligação às proteínas plasmáticas. Emese e/ou carvão ativado (60 a 100 g em adultos, 1 a 2 g/kg em crianças) e/ou catártico osmótico podem ser indicados em pacientes que cheguem em até 4 horas da ingestão com sintomas ou após uma superdosagem muito grande. Diurese forçada, alcalinização da urina ou hemoperfusão podem não ser úteis devido ao alto grau de ligação às proteínas plasmáticas.

- esomeprazol: não há antídotos específicos conhecidos. O esomeprazol liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas e, portanto, não é dializável. Como em qualquer caso de superdosagem, o tratamento deve ser sintomático e medidas de suporte gerais devem ser utilizadas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS - 1.1618.0240

Farm. Resp.: Dra. Gisele H. V. C. Teixeira - CRF-SP nº 19.825

Fabricado por: Patheon Pharmaceuticals Inc. – Cincinnati – Ohio – EUA

Embalado por: AstraZeneca AB (Gärtunavägen) – Södertälje – Suécia



Importado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

OU

Fabricado por: Patheon Pharmaceuticals Inc. – Cincinnati – Ohio – EUA

Embalado por: AstraZeneca Pharmaceuticals LP - Newark - Delaware - EUA

Importado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca.

VIM009



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 09/12/2014.

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/10/2013	0879074134	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	18/10/2013	0879074134	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	18/10/2013	Apresentações Advertências e precauções	VP e VPS	Comprimido revestido de 500mg/20mg
09/12/2014	---	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2014	---	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2014	Dizeres Legais	VP e VPS	Comprimido revestido de 500mg/20mg