

## NAPROXENO Y ESOMEPRAZOL

Arroyo Pineda V., De la Hija Díaz M. B., García Díaz-Guerra M. R.  
Servicio de Farmacia - Área Sanitaria de Talavera de la Reina

La combinación a dosis fija de naproxeno y esomeprazol ha sido comercializada para el tratamiento sintomático de enfermedades inflamatorias osteoarticulares, en pacientes con riesgo gastrointestinal. La potencial ventaja de la combinación es la mejora de la adherencia, si bien no reduce el número de tomas, sino sólo el de comprimidos diarios, que pasa de 3 a 2. La pauta de esta asociación supone el doble de la dosis indicada de esomeprazol. No ofrece ventajas en términos de eficacia, seguridad o coste frente al uso de naproxeno, u otro AINE, y omeprazol.

### INDICACIONES

Tratamiento sintomático de la artrosis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante, en pacientes con riesgo de desarrollar úlceras gástricas y/o duodenales asociadas a AINE en los que no se considera suficiente el tratamiento con dosis menores de naproxeno o de otros AINEs.

Debido a su formulación, no está indicado en procesos de dolor agudo, si bien, pueden tratarse los brotes de artrosis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante<sup>1</sup>.

### POSOLOGÍA

La dosis es de 1 comprimido (naproxeno 500 mg/esomeprazol 20 mg) dos veces al día, al menos 30 minutos antes de la ingesta de alimentos. Debe tragarse entero con agua, sin masticarlo ni triturarlo. En pacientes no tratados anteriormente con AINE debe considerarse una dosis diaria inferior de naproxeno u otros AINEs.

Cuando no se considere apropiada la dosis diaria total de 1.000 mg de naproxeno (insuficiencia renal o hepática leve/moderada, edad avanzada, bajo peso, etc.), deben utilizarse regímenes terapéuticos alternativos<sup>1</sup>.

### MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

Los comprimidos poseen una formulación que combina una capa de esomeprazol magnésico de liberación inmediata, que se libera en el estómago, y núcleo de naproxeno de liberación retardada, que se disuelve en el intestino delgado.

El naproxeno inhibe la síntesis de prostaglandinas y el esomeprazol (enantiómero-S del omeprazol) reduce la secreción ácida basal y la estimulada.

Ambos se absorben rápida y completamente, con alta biodisponibilidad, alcanzado la máxima concentración plasmática a las 3-4 horas y 30-80 min, respectivamente<sup>1,2</sup>. La presencia de alimentos (sobre todo grasos) puede reducir un 75% la concentración plasmática máxima<sup>1</sup>.

Ambos principios activos se metabolizan en el hígado por el sistema CYP y en su mayoría se excretan en orina<sup>1</sup>.

### EFICACIA CLÍNICA

La eficacia clínica de la combinación se ha estudiado en dos ensayos clínicos pivotales, en los que se compara frente a naproxeno solo<sup>3</sup>, y dos ensayos de apoyo, en los que se compara con celecoxib<sup>4,5</sup>.

En los pivotales, de igual diseño, aleatorizados, doble ciego y multicéntricos, se compara la asociación, dos veces al día,

con naproxeno (500 mg con cubierta entérica) durante 6 meses, en 428 y 426 pacientes con artrosis, artritis reumatoide o espondilitis anquilosante, de edad  $\geq 50$  años, o bien de 18-49 años con antecedentes de úlcera. La variable principal fue la incidencia acumulada de úlcera gástrica endoscópica ( $\geq 3$  mm de profundidad) y las secundarias, el riesgo de úlcera duodenal y los perfiles de seguridad y tolerabilidad<sup>3</sup>.

La incidencia de úlcera gástrica y duodenal fue menor en los pacientes en terapia con la combinación, tanto en tratados con dosis bajas de AAS como en no tratados (Tabla 1).

Tabla 1. Resultados de eficacia y seguridad<sup>3</sup>.

	Estudio 1		Estudio 2	
	NE	N	NE	N
Ú. gástrica	4,1%	23,1%	7,1%	24,3%
U. duodenal	0,5%	5,1%	1,0%	5,7%
EA	52,3%	69,0%	54,3%	71,9%
Abandono por EA	3,2%	12,0%	4,8%	11,9%

NE: combinación; N: naproxeno; EA: eventos adversos.

En los dos estudios de apoyo, de 12 semanas de duración, la combinación naproxeno + esomeprazol (NE) se comparó frente a celecoxib 200 mg/24 h en pacientes con artrosis de rodilla<sup>4,5</sup>.

Estos estudios demostraron la no inferioridad de la asociación frente a celecoxib en la variable principal (cambio en el Índice WOMAC -subescalas dolor y función- y en la escala PGA/VAS -escala analógica visual de indicación del dolor-). No hubo diferencias significativas en la gravedad de la dispepsia ni en la incidencia de efectos adversos.

Se desconoce el significado clínico de los resultados de estos estudios, ya que tanto las úlceras endoscópicas como los síntomas dispépticos son malos predictores de complicaciones gastrointestinales<sup>6,7</sup>.

### SEGURIDAD

En los ensayos clínicos la incidencia de eventos adversos asociados al uso de AINE y los abandonos de tratamiento a causa de los mismos fueron inferiores en los tratados con NE (Tabla 1). Los más frecuentes (>10%) fueron gastritis erosiva, gastritis, dispepsia y duodenitis erosiva. Menos frecuentes fueron diarrea, distensión abdominal, dolor en la zona superior del abdomen y náuseas. Los tratados con NE manifestaron menos pirosis que los del grupo de naproxeno y mejora de la tolerabilidad gastrointestinal desde el inicio del tratamiento, a través de

los cuestionarios SODA (*Severity of Dyspepsia Assessment*) y OTE-DP (*Overall Treatment Evaluation-Dyspepsia*)<sup>3,4</sup>.

Además de los ensayos clínicos comentados se ha publicado un estudio para analizar la seguridad a largo plazo de la combinación NE en pacientes con artrosis y riesgo gastrointestinal, que necesitaban tratamiento diario con AINE. Sólo 135 de 239 pacientes completaron los 12 meses de seguimiento. Los resultados muestran una incidencia de eventos adversos similar a la de otros estudios, pero una cifra superior de abandonos (18,8%) como consecuencia de dichos efectos adversos<sup>5</sup>.

Se debe evitar el uso conjunto con otros AINEs, antidepresivos ISRS o corticosteroides, ya que puede incrementar el riesgo de sangrado gastrointestinal. No obstante, sí puede administrarse con AAS a dosis bajas ( $\leq 325$  mg/día)<sup>1</sup>. Debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve/moderada, estando contraindicado en caso de insuficiencia renal, hepática o cardíaca graves, ulceración péptica activa, sangrado gastrointestinal, cerebrovascular y otros trastornos hemorrágicos. No se recomienda en menores de 18 años<sup>1</sup>.

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

Los pacientes que toman AINE de forma crónica pueden padecer úlceras gástricas, hemorragia y perforación. Por ello, las recomendaciones actuales establecen que aquellos con factores de riesgo gastrointestinal reciban además un inhibidor de la bomba de protones (IBP).

Tras el desarrollo de los *coxibs* para reducir las complicaciones gastrointestinales, se observó que aumentaban el riesgo cardiovascular, hecho que también se ha constatado con los AINEs

tradicionales, salvo con el naproxeno<sup>9</sup>. Por ello, los pacientes con riesgo cardiovascular que precisan AINEs deben tratarse con naproxeno y un IBP<sup>10</sup>. Todos los IBP se consideran equivalentes en términos de eficacia, seguridad y conveniencia, siendo el omeprazol el de menor coste.

La potencial ventaja de esta asociación es la mejora de la adherencia (el número de tomas sigue siendo 2 diarias, pero el n<sup>o</sup> de comprimidos pasa de 3 a 2), si bien hay que destacar que la pauta de esta combinación supone una dosis diaria doble de la establecida para el esomeprazol en la prevención de la gastropatía por AINE y un incremento importante del coste, frente al uso de naproxeno, u otro AINE, y omeprazol.

## CONCLUSIONES

1. La combinación a dosis fija de naproxeno y esomeprazol ha sido comercializada para el tratamiento sintomático de la artrosis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante, en pacientes con riesgo gastrointestinal.
2. Su eficacia y seguridad han sido contrastadas frente a naproxeno y celecoxib, con variables intermedias de las complicaciones gastrointestinales.
3. La supuesta ventaja de la mejora de la adherencia no es tal, ya que no se reduce el número de dosis.
4. La cantidad de esomeprazol con esta combinación es el doble de la indicada.
5. No hay datos que sugieran que ofrece ventajas en términos de eficacia, seguridad o coste frente a naproxeno, u otro AINE, más omeprazol.
6. La administración de naproxeno y omeprazol en formulaciones separadas permite dosificar adecuadamente los dos medicamentos y tiene menor coste.

**Presentaciones:** Vimovo® 500/20mg 60 comprimidos de liberación modificada (25,63 €).

**Grupo terapéutico:** M01AE. Antiinflamatorios: derivados del ácido propiónico.

**Condiciones de dispensación:** Receta médica.

## COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO

Naproxeno/Esomeprazol 500/20 mg/12 h	0,85 €
Ibuprofeno 600 mg/8 h + Omeprazol 20 mg/24 h	0,24 €
Naproxeno 500 mg/12 h + Omeprazol 20 mg/24 h	0,31 €
Celecoxib 200 mg/24 h	1,24 €

Fuente: Nomenclátor de Facturación julio 2013.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Vimovo®. Laboratorio Astra Zéneca Farmacéutica Spain, S.A. Octubre 2010.
2. Naproxen/Esomeprazole (Vimovo). The Medical Letter. 2010; (52); 1.347: 74-5.
3. Goldstein JL, Hochberg MC, Fort JG, et al. Clinical trial: The incidence of NSAID-associated endoscopic gastric ulcers in patients treated with PN 400 (naproxen plus esomeprazole magnesium) versus enteric-coated naproxen alone. Aliment Pharmacol Ther. 2010; 32 (3): 401-13.
4. Hochberg MC, Fort JG, Svensson O, Hwang C, Sostek M. Fixed-dose combination of enteric-coated naproxen and immediate-release esomeprazole has comparable efficacy to celecoxib for knee osteoarthritis: two randomized trials. Curr Med Res Opin. 2011; 27 (6): 1243-53.
5. Cryer BL, Sostek MB, Fort JG, Svensson O, Hwang C, Hochberg MC. A fixed-dose combination of naproxen and esomeprazole magnesium has comparable upper gastrointestinal tolerability to celecoxib in patients with osteoarthritis of the knee: results from two randomized, parallel-group, placebo-controlled trials. Ann Med. 2011; 43 (8): 594-605.
6. Graham DY. Endoscopic ulcers are neither meaningful nor validated as a surrogate for clinically significant upper gastrointestinal harm. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 1147-50.
7. Naproxeno/esomeprazol. Comité de evaluación de nuevos medicamentos de Atención Primaria de Euskadi. Informe de Evaluación N° 198/2012.
8. Sostek MB, Fort JG, Estborn L, Vikman K. Long-term safety of naproxen and esomeprazole magnesium fixed-dose combination: phase III study in patients at risk for NSAID-associated gastric ulcers. Curr Med Res Opin. 2011; 27 (4): 847-54 [Abstract].
9. Primary prevention of ulcers in patients taking aspirin or NSAIDs. The Medical Letter. 2010; (52); 1.333: 17-9.
10. Scheiman JM, Hindley CE. Strategies to optimize treatment with NSAIDs in patients at risk for gastrointestinal and cardiovascular adverse events. Clin Ther. 2010; 32 (4): 667-77.

### Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Alonso Moreno FJ, Flor García A, Rubio Pulido O, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

### Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Albacete y Toledo. SESCAM.



Edita SESCAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM.

Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/27.41.00 Fax: 925/27.41.44 E-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: TO-603-2012