1. DENOMINACION DISTINTIVA.

NAXODOL®

2. DENOMINACION GENERICA.

Naproxeno/Carisoprodol

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN.

Cápsulas.

Cada cápsula contiene:

Naproxeno	250 mg
Carisoprodol	200 mg
Excipiente cbp	1 cápsula

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS.

Naxodol® es un relajante muscular con acción analgésica y antiinflamatoria sostenida y buena tolerancia.

Debe acompañarse con descanso y terapéutica física para aliviar el dolor agudo en condiciones musculoesqueléticas como: traumatismos y distensiones musculares, tendinosas y ligamentosas, lumbalgias, torticolis, bursitis, luxaciones, esguinces, fracturas y contracturas musculares.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA.

Farmacodinamia.
Naxodol® contiene naproxeno y carisoprodol.

El naproxeno es un antiinflamatorio no esteroideo con acción analgésica y antiinflamatoria.
Los Antiinflamatorios no esteroideos (AINES) como Naproxeno, inhiben selectivamente la síntesis de activadores (prostaglandinas) que son los mediadores más importantes de la inflamación. Mediante su acción inhibitoria sobre la ciclooxigenasa y sus isoenzimas COX 1 y COX2. Los AINES trabajan impidiendo la síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición de la actividad enzimática de la COX en los sitios de inflamación y en el SCN. Si se logra la inhibición de la producción de prostaglandinas (PGE2 y PI2), las vías de señalización no se activan y reducen eficazmente el incremento en la sensibilización del dolor que acompaña la actividad de las prostaglandinas. Naproxeno afecta a los receptores del dolor en la medula espinal y en los mayores centros del Sistema Nervioso Central y produce la atenuación del dolor por la activación de los receptores de glutamato y sustancia P de la médula espinal. Se han documentado los efectos de naproxeno sobre los canales dependientes de voltaje de Na+, Ca+ y canales de K+, receptores de potencial transitorio y canales de Cl.

El Carisoprodol es un relajante muscular desarrollado a partir del meprobamato, es de efecto rápido y con una duración de 4 a 6 horas.

Mecanismo de acción.
El naproxeno inhibe la síntesis de prostaglandinas igual que otros agentes similares.
El carisoprodol es un relajante muscular de acción central que relaja de forma indirecta los músculos esqueléticos. El metabolito de carisoprodol, meprobamato, tiene propiedades ansiolíticas y sedantes.

Farmacocinética.

Absorción
El naproxeno se absorbe rápida y completamente en el tracto gastrointestinal después de la administración oral. La administración en forma concomitante con alimentos puede retrasar su absorción, pero no altera su efecto. Los niveles plasmáticos máximos después de una dosis son alcanzados en 2 a 4 horas, dependiendo de la ingesta de alimentos.
La farmacocinética de carisoprodol y su metabolito meprobamato se estudiaron en un estudio de 24 sujetos sanos (12 hombres y 12 mujeres) que recibieron dosis únicas de 350 mg de carisoprodol. La Cmax de meprobamato después de la administración de una dosis de 350 mg única de carisoprodol fue de 2.46 mcg/ml (mediana ± SD), que es aproximadamente 25% de la Cmax de meprobamato (aproximadamente 8 mcg/ml) después de la administración de una sola dosis 400 mg de meprobamato.

Absorción: La biodisponibilidad absoluta de carisoprodol no se ha determinado. Después de la administración de una dosis única de 350 mg de carisoprodol, el tiempo medio para alcanzar las concentraciones plasmáticas (Tmax) de carisoprodol fue de aproximadamente 1,5 a 2 horas. La administración conjunta de una comida rica en grasa con 350 mg de carisoprodol no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de carisoprodol.

Distribución.
El naproxeno tiene un volumen de distribución de 0.16 l/kg. Se une más del 99% a las proteínas plasmáticas a dosis terapéuticas normales. A dosis mayores de 500 mg/día no hay una relación directa entre la dosis y la concentración plasmática debido a un incremento en la depuración ocasionada por la saturación de su unión a las proteínas plasmáticas a dosis elevadas. Sin embargo la concentración de naproxeno no unido a proteínas continúa incrementándose en forma proporcional a la dosis. Los niveles plasmáticos estables de naproxeno se alcanzan después de 3 a 4 días. El naproxeno penetra en el líquido sinovial, atraviesa la placenta y está presente en la leche materna en aproximadamente 1% de la concentración plasmática que presenta la madre.

Metabolismo.
El naproxeno se metaboliza ampliamente en el hígado a 6-o-desmetil-naproxeno. La principal vía de metabolismo carisoprodol es a través del hígado por la enzima citocromo CYP2C19 para formar meprobamato. Esta enzima muestra un polimorfismo genético.

Eliminación.
Aproximadamente el 95% del naproxeno se excreta en la orina, principalmente como naproxeno (menos del 1%), 6-o-desmetil-naproxeno (menos del 1%) o sus conjugados (66 al 92%). Se ha encontrado que la velocidad de excreción coincide estrechamente con la velocidad con que desaparece el fármaco del plasma. En menor cantidad, menos del 3 % es excretado en las heces. La depuración del naproxeno es de 0.13 ml/min/kg aproximadamente. La vida media de eliminación del naproxeno es de aproximadamente 14 horas y es independiente de la forma clínica o formulación. Carisoprodol se elimina por ambas vías renales como no renales con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 2 horas después de la administración de una dosis única 350 mg de carisoprodol. La vida media de meprobamato es de aproximadamente 10 horas después de la administración de una dosis única de 350 mg de carisoprodol.

Farmacocinética en poblaciones especiales.
Pacientes con daño renal: Debido a que el naproxeno y sus metabolitos son excretados principalmente por el riñón, existe el potencial de acumulación en presencia de insuficiencia renal. La eliminación de naproxeno está disminuida en pacientes con daño renal grave. En estos pacientes (depuración de creatinina <10 ml/min) hay una mayor depuración del naproxeno que la estimada para el grado de lesión renal.

Niños: El perfil de farmacocinética en niños entre los 5 a 16 años edad es similar a la observada en adultos, aunque la depuración es generalmente mayor en niños que en adultos. No se realizaron estudios de farmacocinética en niños menores de 5 años.

6. CONTRAINDICACIONES.

Hipersensibilidad a las formulaciones de naproxeno o naproxeno sódico, carisoprodol, meprobamato, mebutamato o tibamato. Porfiria aguada intermitente.

Debido al potencial que existe de reacciones cruzadas de sensibilidad, Naxodol® no deberá administrarse a pacientes en quienes el ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios/analgésicos no esteroides hayan provocado síndrome asmatiforme, rinitis o pólipos nasales. Ambos tipos de reacciones tienen el potencial para ser fatales.

Naxodol® está contraindicado en pacientes con actividad o antecedentes de sangrado o perforación gastrointestinal; relacionadas con terapias previas con antiinflamatorios no esteroides. Actividad o antecedentes de úlcera péptica recurrente/hemorragia (dos o más episodios distintos de sangrado o úlcera demostrados).

Como con otros antiinflamatorios no esteroideos (AINES), Naxodol® está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardiaca severa.
Carisoprodol podría tener propiedades sedantes que podrían ocasionar disminución en las funciones psicomotoras (pensamientos inusuales y dificultad para coordinar movimientos).

Uso pediátrico: Debido a que los estudios pediátricos de seguridad y eficacia no se han completado, no se recomienda el uso de Naxodol® en menores de 12 años.

7. PRECAUCIONES GENERALES.

El uso de Naxodol® en forma concomitante con otros AINES incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 debe ser evitado.

Los efectos indeseables pueden ser minimizados empleando la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas.

Úlcera, sangrado y perforación gastrointestinal.
Durante el tratamiento con AINES, incluyendo Naxodol®, se han reportado casos de sangrado gastrointestinal, ulceración o perforación que pueden llegar a ser letales, con o sin síntomas.

El riesgo de sangrado, ulceración o perforación gastrointestinal es mayor cuando se incrementa la dosis del AINE, en pacientes con antecedentes de ulcera, particularmente sí estuvo complicada con hemorragia o perforación y en la vejez. Los ancianos deben comenzar con la menor dosis disponible. La combinación con medicamentos protectores (ej. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) debe ser considerada en estos pacientes y también en aquellos que requieren tratamiento concomitante con dosis bajas de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan incrementar el riesgo gastrointestinal.

Los AINES deben darse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn) ya que está puede exacerbarse. Los pacientes con historia de toxicidad gastrointestinal, particularmente los ancianos, deben reportar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente sangrado gastrointestinal) particularmente en el inicio del tratamiento.

En caso de que ocurra algún sangrado o ulceración durante el uso de Naxodol®, el tratamiento debe ser interrumpido.

En pacientes con historia de enfermedad gastrointestinal, Naxodol® deberá darse bajo estrecha supervisión. Estudios abiertos en pacientes con artritis reumatoide que tuvieron disfunción gastrointestinal y/o fueron intolerantes a otros AINES comúnmente utilizados indican que Naxodol® es generalmente bien tolerado.

Como con otros AINES, la incidencia y gravedad de las complicaciones gastrointestinales pueden incrementarse al aumentar la dosis y la duración del tratamiento con Naxodol®.

Debe aconsejarse precaución a los pacientes que reciben medicamentos concomitantes que puedan incrementar el riesgo de úlcera y sangrado, tales como los corticosteroides orales, anticoagulantes como la warfarina, inhibidores selectivos de la serotonina o antiagregantes plaquetarios como el ácido acetilsalicílico.

Precauciones en pacientes ancianos.
Los ancianos presentan con mayor frecuencia reacciones adversas a los AINES, especialmente sangrado o perforación gastrointestinal la cual puede ser fatal. En este grupo de pacientes la depuración se disminuye. Se recomienda el empleo de la dosis menor.

Reacciones cutáneas.
En muy raras ocasiones se han reportado reacciones cutáneas graves como la dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Aparentemente existe mayor riesgo de estas reacciones en etapas tempranas del tratamiento, ya que la mayor parte de los casos reportados ocurrieron durante el primer mes de tratamiento. El tratamiento con Naxodol® debe ser interrumpido cuando se presente exantema, lesiones en las mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

Reacciones anafilácticas (anafilactoides).
Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad en individuos susceptibles. Las reacciones anafilácticas (anafilactoides) pueden presentarse tanto en pacientes con o sin antecedentes de hipersensibilidad o exposición al ácido acetilsalicílico, naproxeno u otros AINES. También pueden suceder en individuos con antecedentes de angioedema, reactividad bronquial (ej. asma), rinitis y pólipos nasales.

Efectos sobre la función renal.
Se han reportado casos de deterioro de la función renal, nefritis intersticial aguda, hematuria, proteinuria, necrosis papilar renal y ocasionalmente síndrome nefrótico asociados con Naxodol®.

Como con otros AINES, Naxodol®, por su efecto inhibidor sobre la síntesis de prostaglandinas, debe ser usado con precaución en pacientes con una función renal deteriorada e historia de enfermedad renal. Se debe tener precaución con pacientes con trastornos de reducción de volumen sanguíneo y/o flujo renal disminuido ya que las prostaglandinas renales tienen un rol de soporte en el mantenimiento de la perfusión renal. Los pacientes con mayor riesgo son aquellos con lesión renal, hipovolemia, insuficiencia cardiaca, disfunción hepática, depleción de sal, aquellos bajos tratamientos diuréticos y los ancianos.

Usualmente al suspender el tratamiento con Naxodol® se observa una recuperación al estado previo al inicio del mismo. Por lo anterior, Naxodol® debe ser utilizado con precaución en esos casos y se recomienda monitorear en ellos los niveles de creatinina sérica y/o la depuración de creatinina. En estos casos debe considerarse la reducción de la dosis diaria para evitar la acumulación excesiva del naproxeno o sus metabolitos.

Naxodol® no está recomendado en aquellos pacientes que tengan una depuración de creatinina menor de 30 ml/min, ya que en ellos se ha observado una acumulación de los metabolitos el naproxeno.

La hemodiálisis no disminuye la concentración plasmática de Naxodol® debido al alto grado de unión a proteínas.

Efectos sobre la función hepática.
Como con otros AINES, pueden ocurrir elevaciones en una o más de las pruebas de función hepática. Las anormalidades hepáticas pueden ser resultado de hipersensibilidad más que por toxicidad directa.

Reacciones hepáticas graves, incluyendo ictericia y hepatitis (algunos casos de hepatitis han sido fatales) han sido reportadas con la utilización de este medicamento u otros AINES. Se ha reportado reactividad cruzada.

Pacientes con una reducción de la actividad de CYP2C19:
Naxodol® se debe utilizar con precaución en pacientes con disminución de la actividad del CYP2C19 debido a su contenido de Carisoprodol.

Los estudios publicados indican que los pacientes que son metabolizadores pobres del CYP2C19 tienen un aumento de 4 veces en la exposición a Carisoprodol y el 50% de reducción de la exposición a meprobamato en comparación con los metabolizadores normales CYP2C19. La prevalencia de metabolizadores pobres entre los caucásicos y los afroamericanos es de aproximadamente 3 a 5% y en los asiáticos es de aproximadamente 15 al 20%.

Hematologícas.
El naproxeno reduce la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado.
Este efecto deberá tomarse en cuenta cuando se realicen determinaciones de los tiempos de coagulación.
Los pacientes con trastornos de la coagulación o que reciben medicamentos que modifican la hemostasia deben ser vigilados cuidadosamente si reciben Naxodol®.

Los pacientes con alto riesgo de sangrado o que reciben terapia anticoagulante importante (ej. derivados del dicumarol) pueden tener un riesgo aún mayor de sangrado si reciben concomitantemente Naxodol®.

Efecto antipirético.
La actividad antipirética y antiinflamatoria del naproxeno puede reducir la fiebre y la inflamación y con ello disminuir su utilidad como signos clínicos para el diagnóstico.

Efectos oculares.
Los estudios no han mostrado cambios en la función ocular atribuibles a la administración de Naxodol®. En raras ocasiones se han reportado trastornos oculares tales como papilitis, neuritis óptica retrobulbar, y papiledema durante el uso de AINES incluyendo el Naxodol®, aunque la relación causal no ha sido establecida; por consiguiente los pacientes que presenten síntomas visuales durante el tratamiento con Naxodol® deben ser evaluados oftalmológicamente.

Retención de líquido/sódico en padecimientos cardiovasculares y edema periférico.
Aunque la retención de sodio no ha sido reportada en los estudios metabólicos de Naxodol®, los pacientes con una función cardiaca comprometida pueden tener mayor riesgo de presentarla durante el tratamiento con Naxodol® y se requiere tener precaución en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o falla cardiaca como retención hídrica y edema en asociación con el tratamiento con AINES.

Se han observado edema periférico en algunos pacientes que reciben Naxodol® u otros AINES.

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares.
Se ha reportado retención de fluidos y edema en asociación con terapia con AINES por lo que se requiere de monitoreo apropiado a los pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardiaca congestiva de leve a moderada.

La información epidemiológica y de estudios clínicos sugiere que el uso de inhibidores de la COX-2 y algunos AINES (particularmente a altas dosis y tratamientos a largo plazo) puede asociarse con un pequeño incremento de riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo: infarto al miocardio o cerebral). Aunque la información sugiere que el uso de naproxeno (1000 mg/d) puede asociarse a un riesgo bajo, algunos riesgos no se pueden excluir.

Los pacientes con hipertensión sin control, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad isquémica del corazón establecida, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular deben ser tratados sólo con naproxeno después de considerarlo cuidadosamente.

Una consideración similar se debe hacer antes de iniciar un tratamiento a largo plazo de pacientes con factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (p. ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

Precauciones relacionadas con la fertilidad.
El uso de Naxodol® como con cualquier medicamento que se sabe que inhibe la síntesis de la ciclooxigenasa o las prostaglandinas, puede dañar la fertilidad y no se recomienda en mujeres a punto de concebir. En mujeres que tienen la dificultad de concebir o están bajo investigación de infertilidad, se debe considerar la suspensión de Naxodol®.
Sexo: Naxodol® contiene Carisoprodol, debido a ello es importante mencionar que la exposición a Carisoprodol es mayor en mujeres que en varones (aproximadamente 30 a 50% sobre una base ajustada al peso). La exposición global de meprobamato es comparable entre mujeres y varones.

Combinación con otros AINES.
No se recomienda la combinación de Naxodol® con otros AINES debido al incremento en el riesgo de que se presenten eventos adversos relacionados con este grupo de medicamentos.

El uso prolongado o abuso del carisoprodol puede resultar en una habituación o adicción en pacientes susceptibles.
El Carisoprodol puede tener propiedades sedantes y puede disminuir las capacidades mentales y/o capacidades físicas necesarias para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas, como conducir un auto u operar maquinaria. Dado que los efectos sedantes de carisoprodol y otros depresores del SNC (por ejemplo, el alcohol, las benzodiacepinas, opiáceos, antidepresivos tricíclicos) pueden ser aditivos, se debe ejercer precaución adecuada con pacientes que toman más de uno de estos depresores del SNC simultáneamente.
En la experiencia post-comercialización con carisoprodol, han sido reportados casos aislados de dependencia y abuso en el uso prolongado. En la mayoría de los casos, la dependencia y abuso del medicamento ocurrieron en pacientes con un historial de adicción o que utilizaron carisoprodol en combinación con otros medicamentos o sustancias con potencial de abuso. Los síntomas de abstinencia se reportaron después de la interrupción brusca del medicamento tras el uso prolongado. Para reducir el riesgo de dependencia o abuso de carisoprodol, se debe utilizar con precaución en pacientes propensos a adiciones y en pacientes que toman otros depresores del SNC, incluido el alcohol y carisoprodol no deberá utilizarse más de dos a tres semanas para el alivio del malestar musculoesquelético agudo. Uno de los metabolitos de carisoprodol, meprobamato puede provocar dependencia.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.

No se ha establecido la seguridad de Naxodol® durante el embarazo.

Como con otros fármacos de este tipo, el naproxeno demora el trabajo de parto en animales y afecta el sistema cardiovascular del feto humano (cierre del conducto arterioso). Por eso, no se debe administrar Naxodol® durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

Naxodol® no se recomienda durante el trabajo de parto debido a su efecto inhibidor sobre la síntesis de prostaglandinas, que puede afectar la circulación fetal e inhibir las contracciones uterinas y con ello incrementar el riesgo de sangrado uterino.

Tanto el naproxeno como el carisoprodol han sido detectados en la leche materna, por lo cual deberá evitarse el uso de Naxodol® durante la lactancia.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.

Dosis inferiores a 350 mg cuatro veces al día han demostrado proporcionar un alivio adecuado de los síntomas con menos efectos adversos, existe una prevalencia numéricamente inferior de eventos adversos con dosis de 200 mg comparados con una dosis de 350 mg en el tratamiento del dolor de espalda baja. Los siguientes son los eventos adversos que han sido reportados con AINES y con Naxodol®.

Gastrointestinales: Úlcera péptica, perforación o sangrado gastrointestinal en algunos casos fatales, principalmente en ancianos; ardor epigástrico, náusea, esofagitis, vómito, diarrea, flatulencia, constipación, dispepsia, dolor abdominal, úlcera gastrointestinal no péptica, melena, hematemesis, estomatitis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn, pancreatitis y gastritis.

Infecciones: Meningitis aséptica.

Trastornos hematológicos y sistema linfático: Agranulocitosis, anemia aplástica, eosinofilia, anemia hemolítica, leucopenia y trombocitopenia.

Trastornos del Sistema Inmune: Reacciones anafilactoides.

Trastornos metabólicos y nutrición: Hipercalemia.

Trastornos psiquiátricos: Depresión, trastornos del sueño, insomnio.

Trastornos del sistema nervioso: Vértigo, somnolencia, cefalea, mareo, neuritis óptica retrobulbar, convulsiones, disfunción cognoscitiva, déficit de atención y convulsiones. La mayoría de los casos de convulsiones se han producido en el entorno de múltiples sobredosis de drogas (incluyendo las drogas de abuso, drogas ilegales y alcohol).

Trastornos oculares: Trastornos de la visión, opacidad corneal, papilitis, papiledema.

Trastornos vestibulococleares: Disminución de la audición, disturbios auditivos, tinnitus, vértigo y mareo.

Trastornos cardiacos: Palpitaciones, insuficiencia cardiaca congestiva, falla cardiaca asociada al tratamiento con AINES.

Trastornos vasculares: Hipertensión, vasculitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: Disnea, edema pulmonar, asma, neumonitis eosinofílica.

Trastornos hepatobiliares: Ictericia, hepatitis (algunos casos de hepatitis han sido fatales).

Trastornos en piel y tejido subcutáneo: Equimosis, prurito, púrpura, erupciones cutáneas, sudoración, alopecia, necrólisis epidérmica, muy rara vez necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, reacciones bulosas incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, eritema nodoso, erupción medicamentosa, liquen plano, reacción pustular, exantema, lupus eritematoso sistémico, urticaria, reacciones de fotosensibilidad, incluyendo casos raros que semejan una porfiria cutánea tardía (pseudoporfiria) o epidermólisis bulosa y edema angioneurótico.
Si ocurre fragilidad de la piel, aparecen ampollas u otros síntomas sugestivos de pseudoporfiria, el tratamiento debe suspenderse y monitorear al paciente.

Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo: Mialgia, debilidad muscular.

Trastornos renales y urinarios: Hematuria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, insuficiencia renal, necrosis papilar renal.

Trastornos del sistema reproductivo y de la mama: Infertilidad femenina.

Trastornos generales y condiciones del sitio de aplicación: Edema, sed, escalofríos, fiebre, malasia.

Investigaciones: Pruebas anormales de función hepática, aumento de creatinina sérica.

Reacción de hipersensibilidad al carisoprodol: Debilidad grave, cuadriplejia transitoria, mareo, ataxia, pérdida temporal de la visión, diplopía, midriasis, disartria, agitación, euforia, confusión, desorientación.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO.

La administración concomitante de antiácidos o colestiramina puede disminuir la absorción de Naxodol® pero no afecta su alcance.

El naproxeno se une fuertemente a la albumina plasmática y así tiene un potencial teórico por la interacción con otros medicamentos ligados a albumina como los anticoagulantes del tipo cumarínico, sulfonilureas, hidantoínas, otros AINES y ácido acetilsalicílico. Los pacientes que simultáneamente reciben sulfonamida o sulfonilurea al mismo tiempo que Naxodol®, deberán ser vigilados cuidadosamente para poder ajustar la dosis en caso necesario.

Aunque en los estudios clínicos no se han observado interacciones significativas entre naproxeno y los anticoagulantes, los AINES pueden incrementar el efecto de éstos, como la warfarina. Naxodol® disminuye la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado. Este efecto deberá tomarse en cuenta cuando se realicen determinaciones de los tiempos de coagulación.

Se debe tener precaución cuando se utiliza concomitantemente con probenecid, ya que con esta combinación se ha reportado incremento en la concentración plasmática y la vida media del naproxeno.

La administración de Naxodol® y metotrexato, se debe efectuar con cuidado, debido a que se ha informado que el naproxeno puede reducir la depuración del metotrexato e posiblemente incrementar su toxicidad.

Naxodol® puede reducir el efecto antihipertensivo de los betabloqueadores adrenérgicos.

Como con otros AINES, Naxodol® puede inhibir el efecto natriurético de la furosemida.

También se ha reportado un aumento de la concentración plasmática de litio debido a una inhibición de la eliminación renal del mismo.

Existe un mayor riesgo de sangrado gastrointestinal cuando se combinan antiagregantes plaquetarios e inhibidores selectivos de la serotonina con los AINES.

El carisoprodol puede potenciar los efectos del alcohol etílico, de los depresores del sistema nervioso central y de los fármacos psicotrópicos.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:

Puesto que el naproxeno puede interferir con algunas pruebas de 17-cetosteroides, se recomienda que la terapia con Naxodol® sea suspendida 48 horas antes de hacer pruebas de función adrenal. De manera similar, el naproxeno puede interferir con algunas pruebas urinarias del ácido indoleacético.

Naxodol® disminuye la agregación plaquetaria y alarga el tiempo de sangrado.

Puede ocurrir elevación de los resultados de las pruebas de funcionamiento hepático.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

Naproxeno en estudios *in vivo* no fue carcinogénico, ni mutagénico y tampoco mostro efectos teratogénicos y sobre la fertilidad.

El trabajo de parto fue difícil con la administración oral de naproxeno en ratas embarazadas con dosis de 2, 10 y 20 mg/kg/día durante el primer trimestre del embarazo. Se sabe de estos efectos con esta clase de compuestos y fue demostrado en ratas embarazadas con ácido acetilsalicílico e indometacina.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

General

Los efectos adversos se pueden minimizar por el uso de la dosis efectiva más baja para la duración más corta necesaria para controlar los síntomas.

Aunque todos los productos que contienen naproxeno circulan en el plasma como Naxodol®, tienen diferencias farmacocinéticas que pueden afectar la acción de inicio.

La estrategia recomendada para la terapia inicial es escoger una formulación y una dosis inicial que probablemente puede ser efectiva para el paciente y después ajustar la dosis basado en la observación del beneficio y/o eventos adversos.

Debe considerarse una dosis baja en pacientes con daño renal o hepático o en pacientes ancianos. Naxodol® no se recomienda en pacientes con depuración basal de creatinina menor a 30 ml/min porque la acumulación de metabolitos de naproxeno se ha observado en pacientes con insuficiencia renal severa o en diálisis.

Recomendaciones de formulaciones,
Naxodol® puede darse oralmente de cualquier manera, en estado de ayuno o con alimentos y/o antiácidos. Dos cápsulas dos veces al día (mañana y noche). La dosis de 4 cápsulas por día no debe ser excedida y el tratamiento continuo no debe durar más de dos semanas.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL.

Los síntomas de la sobredosificación del carisoprodol pueden ser estupor, coma, estado de choque y depresión respiratoria.

Síntomas y signos.
Una dosis excesiva de naproxeno puede caracterizarse por mareo, somnolencia, dolor epigástrico, malestar abdominal, indigestión, náuseas, vómito, alteración transitoria de la función hepática, hipoprotrombinemia, disfunción renal, acidosis metabólica, apnea o desorientación. Algunos pacientes han experimentado convulsiones, pero no es clara la relación con naproxeno.
Puede ocurrir sangrado gastrointestinal. Después de la ingestión de AINES puede ocurrir hipertensión, falla renal aguda, depresión respiratoria y coma, pero es raro.

Tratamiento.
Los pacientes deben manejarse por cuidados sintomáticos y de apoyo después de una sobredosis con AINES. No hay un antídoto específico. Puede indicarse la prevención de absorción adicional (p.ej. carbón activado) en pacientes observados con 4 horas de ingestión de sobredosis prolongada o con síntomas.

Debido a la alta unión a proteínas no puede ser útil la diuresis forzada, alcalinización de orina, hemodiálisis o hemoperfusión.
Se deben instituir medidas de soporte vital básico según lo dictado por la presentación clínica de la sobredosis carisoprodol. No se recomienda inducir emesis debido al riesgo de depresión del SNC y depresión respiratoria, lo que puede aumentar el riesgo de neumonía por aspiración. El lavado gástrico debe considerarse poco después de la ingestión (a menos de una hora). Se debe administrar soporte circulatorio con agentes de infusión de volumen y vasopresores si es necesario. Las convulsiones deben ser tratadas con benzodiazepinas por vía intravenosa y la recurrencia de convulsiones puede ser tratada con fenobarbital. En casos de depresión severa del SNC, los reflejos protectores de las vías respiratorias pueden verse comprometidas y se debe considerar la intubación traqueal para la protección de la vía aérea y el soporte respiratorio. Los siguientes tipos de tratamiento se han utilizado con éxito con una sobredosis de meprobamato, un metabolito de carisoprodol: carbón activado (oral o por sonda nasogástrica), diuresis forzada, diálisis peritoneal y hemodiálisis (carisoprodol también es dializable). Es necesaria a supervisión estricta de la producción de orina y debe evitarse la sobrehidratación. Se debe de monitorear al paciente en busca de una posible recaída debido al vaciado gástrico incompleto y/o absorción retardada.

15. PRESENTACIÓN.

Caja con 30 ó 40 cápsulas de 250/200 mg.

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO.

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN.

Literatura exclusiva para médicos.
Léase instructivo impreso
Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños
No se use en el embarazo y la lactancia.
Reporte las sospechas de reacción adversa a los correos: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y farmacovigilancia@siegfried.com.mx

18. NOMBRE DEL LABORATORIO Y DIRECCION.

SIEGFRIED RHEIN, S.A. DE C.V.
Calle 2 No.30, Fracc. Ind. Benito Juárez,
C.P. 76120, Querétaro, Querétaro, México

19. NUMERO DE REGISTRO SANITARIO

Reg. No. 154M83 SSA IV