

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI 500 mg/20 mg tablety s řízeným uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje 500 mg naproxenu a 20 mg esomeprazolu (jako magnesium trihydrát).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 24,055 mg laktózy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s řízeným uvolňováním. Žlutá oválná bikonvexní potahovaná tableta, hladká na obou stranách. O velikosti přibližně 19,4 x 8,9 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI je indikován k symptomatické léčbě osteoartrózy, revmatoidní artritidy a ankylozující spondylitidy u dospělých pacientů s rizikem rozvoje žaludečních a/nebo duodenálních vředů v důsledku podávání nesteroidních antiflogistik (NSAID) a u kterých je léčba nižšími dávkami naproxenu nebo jinými NSAID považována za nedostatečnou.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je jedna tableta (500 mg/20 mg) dvakrát denně.

Nežádoucí účinky naproxenu lze minimalizovat podáním nejnižší účinné dávky po nekratší možnou dobu (viz bod 4.4). U pacientů, kteří nebyli dříve léčeni NSAID, je třeba zvážit nižší denní dávku naproxenu nebo jiného NSAID. Pro tento účel jsou dostupné přípravky bez fixní kombinace. Pokud není celková denní dávka naproxenu 1000 mg (500 mg dvakrát denně) považována za vhodnou, je třeba využít alternativní léčby s nižší silou naproxenu nebo jiného NSAID ve formě nefixní kombinace.

V léčbě je třeba pokračovat, dokud není dosaženo individuálních léčebných cílů, léčbu je třeba v pravidelných intervalech vyhodnocovat a přerušit ji, pokud není zaznamenán prospěch z léčby nebo je zaznamenáno zhoršení.

Vzhledem ke zpožděnému uvolňování naproxenu z enterosolventní vrstvy (3–5 hodin) není přípravek NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI určen k rychlému zmírnění akutní bolesti (např. bolesti

zubů). Nicméně akutní vzplanutí osteoartrózy, revmatoidní artritidy a ankylozující spondylitidy lze podáním přípravku NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI léčit.

Zvláštní populace pacientů

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Přípravek NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI se má používat s opatrností u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin a je třeba pečlivě sledovat renální funkce. Je třeba zvážit snížení celkové denní dávky naproxenu (viz body 4.4 a 4.5). Pokud není celková denní dávka 1000 mg (500 mg dvakrát denně) považována za vhodnou, je třeba využít alternativní léčbu s nižší silou naproxenu nebo jiné NSAID ve formě nefixní kombinace a navíc má být přehodnocena potřeba pokračování v gastroprotektivní léčbě.

Přípravek NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min, neboť u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů na dialýze byla pozorována kumulace metabolitů naproxenu (viz body 4.3 a 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater

Přípravek NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI je třeba používat s opatrností u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater a je potřeba pečlivě sledovat jaterní funkce. Je třeba zvážit snížení celkové denní dávky naproxenu (viz body 4.4 a 5.2). Pokud není celková denní dávka 1000 mg (500 mg dvakrát denně) považována za vhodnou, je třeba využít alternativní léčbu s nižší silou naproxenu nebo jiné NSAID ve formě nefixní kombinace a navíc má být přehodnocena potřeba pokračování v gastroprotektivní léčbě.

Přípravek NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 5.2).

Starší pacienti (> 65 let)

Starší osoby mají zvýšené riziko závažných důsledků nežádoucích účinků (viz body 4.4 a 5.2). Pokud není celková denní dávka naproxenu 1000 mg (500 mg dvakrát denně) považována za vhodnou (např. u starších pacientů s poruchou funkce ledvin nebo s nízkou tělesnou hmotností), je třeba využít alternativní léčbu s nižší silou naproxenu nebo jiné NSAID ve formě nefixní kombinace a navíc má být přehodnocena potřeba pokračování v gastroprotektivní léčbě.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI se musí spolknout v celku a zapít vodou, nesmí se dělit, kousat ani drtit.

Přípravek NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI se doporučuje užívat nejméně 30 minut před jídlem (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na substituované benzimidazoly.
- Astma, kopřivka nebo reakce alergického typu vyvolané podáním kyseliny acetylsalicylové nebo jiných NSAID v anamnéze (viz bod 4.4).
- Třetí trimestr gravidity (viz bod 4.6).
- Těžká porucha funkce jater (např. Child-Pugh C).
- Těžké srdeční selhání.

- Těžká porucha funkce ledvin.
- Aktivní peptický vřed (viz bod 4.4, gastrointestinální účinky, *Naproxen*).
- Gastrointestinální krvácení, cerebrovaskulární krvácení nebo jiné krvácivé poruchy (viz bod 4.4, Hematologické účinky).
- Přípravek NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI se nesmí podávat souběžně s atazanavirem a nelfinavirem (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

Je potřeba vyloučit souběžné podávání přípravku NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI a jiných NSAID včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2 z důvodu kumulativního rizika vyvolání závažných nežádoucích účinků souvisejících s užíváním NSAID. Přípravek NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI lze užívat současně s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové (viz též bod 4.5).

Nežádoucí účinky lze minimalizovat podáváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu potřebnou ke kontrole příznaků onemocnění (viz bod 4.2 a gastrointestinální a kardiovaskulární riziko níže).

Aby se předešlo nadměrné léčbě, předepisující lékař má v klinicky významných intervalech, na základě individuálních rizik a v závislosti na charakteristice a závažnosti léčeného základního onemocnění posoudit, zda je možné dostatečně tlumit bolest nižšími dávkami NSAID ve formě nefixní kombinace.

Pokud není celková denní dávka naproxenu 1000 mg (500 mg dvakrát denně) považována za vhodnou, je třeba využít alternativní léčbu s nižší silou naproxenu nebo jiné NSAID ve formě nefixní kombinace. Navíc má být přehodnocena potřeba pokračování v gastroprotektivní léčbě.

Rizikové faktory pro rozvoj gastrointestinálních komplikací NSAID zahrnují vyšší věk, současné podávání antikoagulancií, kortikosteroidů, jiných NSAID včetně nízkodávkované kyseliny acetylsalicylové, invalidizující kardiovaskulární onemocnění, infekci *Helicobacter pylori*, žaludeční a/nebo duodenální vředy a krvácení z horní části gastrointestinálního traktu v anamnéze.

U pacientů s následujícími komplikacemi lze indikovat naproxen pouze po přísném posouzení poměru přínosů a rizik:

- indukovaná porfyrie.
- systémový lupus erythematosus a smíšené onemocnění pojivové tkáně, protože u těchto pacientů byly popsány vzácné případy aseptické meningitidy.

Dlouhodobě léčení pacienti (zvláště ti léčení déle než 1 rok) musí být pravidelně kontrolováni.

NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI obsahuje velmi nízké množství methyl- a propylparahydroxybenzoátu, které mohou způsobit alergické reakce (případně opožděné) (viz body 2 a 6.1).

Starší pacienti

Naproxen: Starší pacienti mají častější výskyt nežádoucích účinků, zvláště krvácení z gastrointestinálního traktu a perforace, které mohou být i fatální (viz body 4.2 a 5.2). Esomeprazol, složka přípravku NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI, snižoval výskyt vředů u starších osob.

Gastrointestinální účinky

Naproxen: Gastrointestinální krvácení, ulcerace a perforace, které mohou být fatální, byly hlášeny u všech NSAID kdykoliv během léčby, s varovnými příznaky ale i bez nich i bez předchozí anamnézy závažných gastrointestinálních příhod.

Riziko gastrointestinálního krvácení, ulcerace a perforace spojené s podáváním NSAID stoupá se zvyšující se dávkou NSAID, u pacientů s anamnézou vředu, zvláště pokud byl komplikován krvácením nebo perforací (viz bod 4.3) a u starších osob. Léčba těchto pacientů má být zahajována nejnižší možnou dávkou. U těchto pacientů, a také u pacientů vyžadujících souběžné podávání nízké dávky kyseliny acetylsalicylové nebo jiných léčiv která mohou zvyšovat gastrointestinální riziko (viz níže a bod 4.5), je vhodné zvážit současné podávání protektivních látek (např. misoprostolu nebo inhibitory protonové pumpy). Esomeprazol obsažený v přípravku NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI je inhibitorem protonové pumpy.

Pacienti s anamnézou gastrointestinální toxicity, zvláště starší osoby, mají hlásit jakékoliv neobvyklé abdominální příznaky (zvláště gastrointestinální krvácení), především v počátečních fázích léčby.

Opatrnosti je zapotřebí u pacientů, kterým jsou podávána NSAID s konkomitantní léčbou, která by mohla zvyšovat riziko ulcerace a krvácení, např. perorální kortikosteroidy, antikoagula, např. warfarin, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu nebo antiagregancia jako je kyselina acetylsalicylová (viz bod 4.5 týkající se informace o použití přípravku NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI s nízkými dávkami kyseliny acetylsalicylové).

Komplikace vředů jako je krvácení, perforace a obstrukce, nebyly u přípravku NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI studovány v klinických hodnoceních.

Pokud se u pacientů, kteří užívají přípravek NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI, objeví gastrointestinální krvácení nebo ulcerace, léčba musí být ukončena (viz bod 4.3).

Pacientům s anamnézou gastrointestinálního onemocnění (ulcerózní kolitida, Crohnova nemoc) je třeba podávat NSAID s opatrností, neboť může dojít k exacerbaci těchto onemocnění (viz bod 4.8 – Nežádoucí účinky).

Esomeprazol: Pokud jsou přítomny jakékoliv alarmující příznaky (např. významný nechtěný pokles tělesné hmotnosti, opakující se zvracení, dysfagie, hemateméza nebo meléna) a pokud existuje podezření na žaludeční vřed či je vřed prokázán, je třeba vyloučit maligní etiologii, neboť léčba hořčnatou solí esomeprazolu může zmírňovat příznaky a oddálit správnou diagnózu.

Může se objevit dyspepsie, i když je v tabletě s fixní kombinací obsažen esomeprazol (viz bod 5.1).

Léčba inhibitory protonové pumpy může vést k mírně zvýšenému riziku gastrointestinálních infekcí, např. rodu *Salmonella* a *Campylobacter* (viz bod 5.1).

Esomeprazol, podobně jako jiná léčiva snižující produkci žaludeční kyseliny, může snižovat absorpci vitamínu B12 (kyanokobalamin) v důsledku hypo- nebo achlorhydrie. To je třeba brát v úvahu při dlouhodobé léčbě pacientů se sníženou tělesnou zásobou nebo rizikovými faktory pro sníženou absorpci vitamínu B12.

Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky

Naproxen: Je třeba náležitě monitorovat a poučit pacienty s anamnézou hypertenze a/nebo mírného a středně těžkého městnavého srdečního selhání, neboť byly hlášeny případy retence tekutin a edémů v souvislosti s léčbou NSAID.

Klinické studie a epidemiologická data poukazují na to, že podávání koxibů a některých NSAID (zvláště ve vysokých dávkách a při dlouhodobém podávání) může souviset s mírně zvýšeným rizikem arteriálních trombotických příhod (např. infarkt myokardu nebo iktus). Přestože údaje naznačují, že podávání naproxenu (1000 mg denně) může být spojeno s nižším rizikem, jisté riziko nelze vyloučit.

Pacienti s nekontrolovanou hypertenzí, městnavým srdečním selháním, prokázanou ischemickou chorobou srdeční, onemocněním periferních tepen a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním mohou být léčeni naproxenem pouze po pečlivém zvážení. Podobně je třeba zvažovat zahájení dlouhodobé léčby u pacientů s rizikovými faktory pro kardiovaskulární choroby (např. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, kouření).

Renální účinky

Naproxen: Dlouhodobé podávání NSAID vedlo k nekróze renálních papil a jiným poškozením ledvin. Renální toxicita byla pozorována i u pacientů, u kterých měly renální prostaglandiny kompenzační úlohu při udržování renální perfuze. U těchto pacientů může podávání NSAID vyvolat snížení tvorby prostaglandinů závislé na podávané dávce a sekundárně snížení průtoku krve ledvinami, které může vést ke zjevné renální dekompenzaci. Nejvíce jsou touto reakcí ohroženi pacienti s poruchou funkce ledvin, hypovolemií, srdečním selháním, dysfunkcí jater, deplecí solí, pacienti, kteří užívají diuretika a ACE inhibitory (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu) nebo antagonisty receptoru angiotensinu-II a starší pacienti. Přerušení léčby NSAID obvykle vede k obnovení stavu před léčbou (viz též níže a body 4.2 a 4.5).

U pacientů užívajících přípravky obsahující kombinaci esomeprazolu a naproxenu byla pozorována akutní tubulointersticiální nefritida (TIN), která se může vyskytnout kdykoli během léčby přípravkem NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI (viz bod 4.8). Akutní tubulointersticiální nefritida může progredovat do selhání ledvin.

V případě podezření na TIN má být přípravek NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI vysazen a neprodleně zahájena vhodná léčba.

Použití u pacientů s poruchou funkce ledvin

Velké opatrnosti je třeba u pacientů s poruchou funkce ledvin, neboť naproxen a jeho metabolity jsou vylučovány ve velké míře (95 %) močí cestou glomerulární filtrace. U těchto pacientů se doporučuje monitorovat sérový kreatinin a/nebo clearance kreatininu. Podávání přípravku NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI pacientům se vstupní clearance kreatininu nižší než 30 ml/min je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Hemodialýza nevede ke snížení plazmatické koncentrace naproxenu v důsledku vysoké vazby naproxenu na bílkoviny.

U některých pacientů, zvláště u pacientů se sníženým průtokem krve ledvinami v důsledku deplece extracelulární tekutiny, cirhózy jater, omezeného příjmu sodíku, městnavého srdečního selhání a již existujícího onemocnění ledvin, má být vyšetřena funkce ledvin před léčbou a v průběhu léčby přípravkem NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI. Někteří starší pacienti, u kterých lze předpokládat zhoršenou funkci ledvin, stejně tak jako pacienti léčení diuretiky, ACE inhibitory nebo antagonisty receptoru angiotensinu-II mohou též patřit do této kategorie. U těchto pacientů je třeba zvážit snížení denní dávky, aby se předešlo nadměrnému hromadění metabolitů naproxenu v organismu.

Účinky na játra

U pacientů užívajících NSAID mohou být výsledky jednoho nebo více jaterních testů hraničně zvýšené. Jaterní abnormality mohou být spíše výsledkem hypersenzitivity než přímé toxicity. Vzácně byly hlášeny závažné jaterní nežádoucí účinky, včetně žloutenky a fatální fulminantní hepatitidy, jaterní nekrózy a jaterního selhání, některé z nich byly fatální.

Hepatorenální syndrom

Použití NSAID u pacientů s těžkou cirhózou jater může být spojeno s akutním renálním selháním. Tito pacienti mívají často souběžně koagulopatii spojenou s poruchou syntézy koagulačních faktorů. Antiagregační účinky naproxenu mohou u těchto pacientů dále zvyšovat riziko závažného krvácení.

Hematologické účinky

Naproxen: Pacienti, kteří mají poruchu koagulace nebo jsou léčeni přípravky, které interferují s hemostázou, mají být pečlivě sledováni, pokud užívají přípravky s obsahem naproxenu.

Pacienti s vysokým rizikem krvácení a pacienti na plné antikoagulační léčbě (např. deriváty dikumarolu) mohou mít zvýšené riziko krvácení, pokud současně užívají přípravky s obsahem naproxenu (viz bod 4.5).

Naproxen snižuje agregaci trombocytů a prodlužuje dobu krvácení. Tento účinek je třeba mít na paměti, když je stanovována doba koagulace.

Pokud dojde k aktivnímu a klinicky významnému krvácení z jakékoliv zdroje u pacientů, kteří užívají přípravek NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI, je třeba léčbu ukončit.

Účinky na oči

Naproxen: Doporučuje se provést oční vyšetření, pokud dojde k jakékoliv změně či zhoršení zraku, vzhledem k nežádoucím účinkům na oko prokázaným ve studiích NSAID na zvířatech.

Dermatologické účinky

Naproxen: Velmi vzácně byly v souvislosti s podáváním NSAID hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs, severe cutaneous adverse reactions);, z nichž některé byly fatální, zahrnující exfoliativní dermatitidu, Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) (viz bod 4.8). Těmito reakcemi jsou nejvíce ohroženi pacienti na počátku léčby; ve většině případů se nástup těchto nežádoucích účinků objevuje v průběhu prvního měsíce léčby. U pacientů užívajících přípravek NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI byla hlášena poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS). Při prvním výskytu kožní vyrážky, slizničních lézí nebo jiných příznacích hypersenzitivity, je třeba léčbu přípravkem NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI ukončit. Pokud se u pacienta při použití přípravku NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI objevil SJS nebo TEN nebo DRESS, léčba přípravkem NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI nesmí být znovu zahájena a má být trvale ukončena.

Esomeprazol: S inhibitory protonové pumpy jsou velmi vzácně spojeny případy subakutního kožního lupus erythematosus (SCLE). Pokud se objeví léze, zejména na místech, kde je kůže vystavena slunečním paprskům, a pokud jsou tyto léze doprovázeny bolestí kloubů, pacient má neprodleně vyhledat lékařskou pomoc a lékař má zvážit vysazení přípravku NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI. SCLE, který se vyvinul po předchozí léčbě některým inhibitorem protonové pumpy, může zvyšovat riziko SCLE i u jiných inhibitorů protonové pumpy.

Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR)

Esomeprazol: Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR), jako je erythema multiforme (EM), Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN), léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální, byly velmi vzácně hlášeny v souvislosti s léčbou esomeprazolem.

Pacienti mají být poučeni o projevech a příznacích závažné kožní reakce EM/SJS/TEN/DRESS a mají okamžitě vyhledat lékařskou pomoc, pokud jakékoliv projevy nebo příznaky zaznamenají. Léčba esomeprazolem má být při výskytu projevů a příznaků závažných kožních reakcí okamžitě ukončena a podle potřeby má být poskytnuta další léčba / pečlivé sledování. U pacientů s EM/SJS/TEN/DRESS nesmí dojít k opětovnému zahájení léčby.

Anafylaktické (anafylaktoidní) reakce

Naproxen: U citlivých pacientů se mohou objevit reakce z přecitlivělosti. Anafylaktická (anafylaktoidní) reakce se může objevit jak u pacientů s předchozí anamnézou hypersenzitivity po podání kyseliny acetylsalicylové, jiných NSAID nebo přípravků s obsahem naproxenu, tak

i u pacientů bez této anamnézy. Tyto reakce se mohou objevit i u jedinců s angioedémem, bronchospastickou reaktivitou (např. astmatem), rinitidou a nosními polypy v anamnéze.

Preexistující astma

Naproxen: Podávání kyseliny acetylsalicylové pacientům s astmatem citlivým na kyselinu acetylsalicylovou vedlo k těžkému bronchospasmu, který může být fatální. Vzhledem k tomu, že u pacientů s touto formou zvýšené citlivosti na kyselinu acetylsalicylovou byla hlášena zkřížená reaktivita včetně bronchospasmu mezi kyselinou acetylsalicylovou a jinými NSAID, nelze přípravek NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI těmto pacientům podávat (viz bod 4.3) a musí být podáván s opatrností pacientům s preexistujícím astmatem.

Zánět

Naproxen: Antipyretický a antiflogistický účinek naproxenu může snižovat horečku a jiné příznaky probíhajícího zánětu, čímž se snižuje použitelnost těchto příznaků v diagnostice.

Ženská fertilita

Podávání přípravku NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI, podobně jako jiných léčiv se známým inhibičním účinkem na cyklooxygenázu/syntézu prostaglandinů, může mít vliv na ženskou fertilitu a jejich podání se nedoporučuje u žen usilujících o početí. U žen, které mají problém otěhotnět, nebo které podstupují vyšetření na plodnost, je třeba zvážit vysazení přípravku NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI (viz bod 4.6).

Kombinace s jinými léčivými přípravky

Souběžné podávání atazanaviru a inhibitorů protonové pumpy se nedoporučuje (viz bod 4.5). Pokud je takové podání nevyhnutelné, doporučuje se pečlivé klinické sledování (např. virová nálož) v kombinaci se zvýšením dávky atazanaviru na 400 mg se 100 mg ritonaviru; dávka esomeprazolu nesmí překročit 20 mg, a proto nelze souběžně s atazanavirem podávat přípravek NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI (viz bod 4.3).

Esomeprazol je inhibítozem CYP2C19. Při zahajování nebo ukončování léčby esomeprazolem je třeba uvažovat o potenciální interakci se substráty pro CYP2C19. Byla pozorována interakce mezi omeprazolem a klopidozolem (viz bod 4.5). Klinická relevance této interakce je nejistá. Jako preventivní opatření se souběžné podávání esomeprazolu a klopidozolu nedoporučuje.

Hypomagnesemie

U pacientů léčených inhibitory protonové pumpy (IPP), jako je esomeprazol, po dobu 3 měsíců a ve většině případů 1 roku byly hlášeny případy závažné hypomagnesemie. Hypomagnesemie se může projevit závažnými příznaky, jako je únava, tetanie, delirium, křeče, závratě a ventrikulární arytmie. Počáteční příznaky však mohou být nenápadné a mohou být přehlédnuty. U většiny postižených pacientů došlo ke zlepšení stavu poté, co byla léčba IPP ukončena a zahájena suplementace magnesiem.

U pacientů, u nichž je plánována dlouhodobá léčba nebo kteří mají užívat inhibitor protonové pumpy společně s digoxinem nebo léčivy, které mohou působit hypomagnesemii (např. diuretika), je vhodné vyšetřit hladinu magnesia před zahájením léčby a opakovaně v jejím průběhu.

Riziko zlomenin

Inhibitory protonové pumpy (IPP), obzvláště pokud jsou podávány ve vysokých dávkách a dlouhodobě (>1 rok), mohou mírně zvyšovat riziko zlomenin v oblasti kyčelního kloubu, zápěstí a obratlů, zejména u starších pacientů a pacientů se známými rizikovými faktory. Podle výsledků observačních studií mohou inhibitory protonové pumpy zvyšovat celkové riziko fraktur o 10–40 %. K tomuto zvýšení mohou částečně přispívat jiné rizikové faktory. Pacienti s rizikem osteoporózy mají být léčeni podle současných klinických doporučení a mají mít zajištěn dostatečný přísun vitamínu D a kalcia.

Interference s laboratorními testy

Zvýšená hladina chromograninu A (CgA) může interferovat s vyšetřením neuroendokrinních tumorů. Aby se tomu předešlo, má být léčba přípravkem NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI přerušena alespoň 5 dní před měřením CgA (viz bod 5.1). Pokud se hladiny CgA a gastrinu po úvodním měření nevrátí do referenčního rozmezí, je nutné měření zopakovat po 14 dnech od přerušení léčby inhibitory protonové pumpy.

Přípravek NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikace souběžného podávání (viz bod 4.3)

Antiretrovirální látky

Byly hlášeny interakce omeprazolu, racemátu D+S omeprazolu (esomeprazolu), s některými antiretroviroty. Klinický význam a mechanismy těchto interakcí nejsou vždy známy. Zvýšené žaludeční pH během léčby omeprazolem může změnit absorpci antiretroviroty. Jiný možný mechanismus interakce je cestou přes CYP2C19. U některých antiretroviroty, např. atazanaviru a nelfinaviru, byly hlášeny snížené sérové koncentrace, když byly podávány současně s omeprazolem. Současné podávání omeprazolu (40 mg denně) a atazanaviru 300 mg/ritonaviru 100 mg zdravým dobrovolníkům vedlo k podstatnému snížení expozice atazanaviru (snížení AUC, C_{max} a C_{min} o přibližně 75 %). Zvýšení dávky atazanaviru na 400 mg nevedlo ke kompenzaci účinku omeprazolu na expozici atazanaviru. Souběžné podávání omeprazolu (40 mg denně) snížilo průměrnou hodnotu AUC, C_{max} a C_{min} nelfinaviru o 36–39 % a průměrnou hodnotu AUC, C_{max} a C_{min} farmakologicky aktivního metabolitu M8 o 75–92 %.

U jiných antiretroviroty, např. sachinaviru, byly hlášeny zvýšené sérové koncentrace. Existují také některá antiretrovirota, u kterých nedochází ke změnám sérových koncentrací, pokud jsou podávána současně s omeprazolem.

S přípravkem NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI a atazanavirem nebyla provedena žádná interakční studie. Nicméně vzhledem k podobným farmakodynamickým a farmakokinetickým vlastnostem omeprazolu a esomeprazolu se souběžné podávání atazanaviru a nelfinaviru s esomeprazolem nedoporučuje a souběžné podávání přípravku NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Současné podávání s opatrností

Jiná analgetika včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2

Souběžné podávání dvou a více NSAID je třeba vyloučit, neboť může dojít ke zvýšení rizika rozvoje nežádoucích účinků, zvláště gastrointestinálních vředů a krvácení. Souběžné podávání přípravku NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI a jiných NSAID, kromě nízkodávkované kyseliny acetylsalicylové (≤ 325 mg/den), se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Kyselina acetylsalicylová

Přípravek NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI lze podávat současně s nízkými dávkami kyseliny acetylsalicylové (≤ 325 mg/den). Pacienti, kteří v průběhu klinického hodnocení užívali přípravek NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI v kombinaci s nízkými dávkami kyseliny acetylsalicylové neměli zvýšený výskyt žaludečních vředů ve srovnání s pacienty, kteří užívali pouze přípravek NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI (viz bod 5.1). Souběžné užívání kyseliny acetylsalicylové a

přípravku NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI přesto může zvyšovat riziko závažných nežádoucích účinků (viz body 4.4 a 4.8).

Klinické farmakodynamické údaje svědčí o tom, že souběžné užívání naproxenu déle než 1 den může inhibovat účinek nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové na trombocyty a tato inhibice může přetrvávat až několik dní po ukončení léčby naproxenem. Klinická závažnost této interakce není známa.

Takrolimus

Podobně jako u jiných NSAID, existuje potenciální riziko nefrotoxicity, pokud jsou NSAID podávána s takrolimem. Bylo hlášeno, že souběžné podávání esomeprazolu zvyšuje sérové hladiny takrolimu. Během léčby přípravkem NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI má být provedeno posílené monitorování koncentrace takrolimu, stejně jako funkce ledvin (clearance kreatininu) a v případě potřeby upraveno dávkování takrolimu.

Cyklosporin

Podobně jako u jiných NSAID je třeba opatrnosti, pokud je souběžně podáván cyklosporin, kvůli zvýšenému riziku nefrotoxicity.

Diuretika

Klinické studie, stejně jako poregistrační sledování, prokázaly, že NSAID mohou u některých pacientů snižovat natriuretický účinek furosemidu a thiazidů. Tato odpověď je důsledkem inhibice syntézy prostaglandinů v ledvinách. V průběhu souběžné léčby s NSAID mají být pacienti pečlivě sledováni s ohledem na známky selhání ledvin a též s ohledem na zajištění účinnosti diuretik (viz bod 4.4).

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)

Souběžné podávání NSAID, včetně selektivních inhibitorů COX-2, a SSRI zvyšuje riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).

Kortikosteroidy

Pokud jsou kortikosteroidy kombinovány s NSAID, včetně selektivních inhibitorů COX-2, existuje zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení. Je třeba opatrnosti, pokud jsou NSAID podávána souběžně s kortikosteroidy (viz bod 4.4).

ACE inhibitory / blokátory receptorů pro angiotenzin II

Podle hlášení lze předpokládat, že NSAID mohou snižovat antihypertenzní účinek ACE inhibitorů a blokátorů receptorů pro angiotenzin II. NSAID mohou také zvyšovat riziko poruchy funkce ledvin spojené s podáváním ACE inhibitorů a blokátorů receptorů pro angiotenzin II. Kombinace NSAID s ACE inhibitory a blokátorů receptorů pro angiotenzin II má být podávána velmi opatrně u starších pacientů, pacientů s deplecí objemu nebo s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4).

Digoxin

NSAID mohou zvyšovat plazmatické koncentrace srdečních glykosidů, pokud jsou podávána souběžně s těmito glykosidy, např. digoxinem.

Lithium

NSAID zvyšují plazmatické koncentrace lithia a snižují renální clearance lithia. Tyto účinky jsou důsledkem inhibice syntézy prostaglandinů v ledvinách vyvolané NSAID. Pokud se současně podávají NSAID a lithium, je třeba pacienty pečlivě sledovat, zda se u nich neprojeví známky toxicity lithia.

Methotrexát

Při souběžném podávání s inhibitory protonové pumpy byly u některých pacientů hlášeny zvýšené hladiny methotrexátu. Bylo hlášeno, že NSAID snižují tubulární sekreci methotrexátu na zvířecím modelu. To může naznačovat, že jak esomeprazol, tak naproxen mohou zvýšit toxicitu methotrexátu.

Klinický význam bude pravděpodobně větší u pacientů užívajících vysoké dávky methotrexátu a u pacientů s poruchou funkce ledvin. Při současném podávání přípravku NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI s methotrexátem je třeba opatrnosti. Při podávání vysokých dávek methotrexátu se doporučuje dočasné vysazení přípravku NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI.

Deriváty sulfonylurey, hydantoiny

Naproxen je ve velké míře vázán na plazmatický albumin; lze tedy teoreticky předpokládat interakce s jinými léčivy, která se váží na albumin např. deriváty sulfonylurey a hydantoiny. Pacienti, kteří souběžně užívají naproxen a hydantoiny, sulfonamidy nebo deriváty sulfonylurey, mají být pečlivě sledováni a pokud je třeba, dávka má být upravena.

Klopidogrel

Výsledky studií u zdravých jedinců prokázaly farmakokinetickou (FK) / farmakodynamickou (FD) interakci mezi klopidogrelem (300 mg vstupní dávka/75 mg denní udržovací dávka) a esomeprazolem (40 mg p.o. denně), což mělo za následek sníženou expozici aktivnímu metabolitu klopidogrelu v průměru o 40 %, což vedlo ke snížení maximální inhibice (ADP indukované) agregace krevních destiček v průměru o 14 %.

Ve studii na zdravých dobrovolnících byla expozice aktivního metabolitu klopidogrelu snížena téměř o 40 %, když byla s klopidogrelem podávána fixní kombinace esomeprazolu 20 mg a kyseliny acetylsalicylové 81 mg ve srovnání se samotným klopidogrelem. Avšak maximální úrovně inhibice (ADP indukované) agregace krevních destiček u těchto subjektů byly stejné v obou skupinách.

Nebyly provedeny žádné studie interakcí mezi klopidogrelem a fixní kombinací dávek naproxenu a esomeprazolu (přípravek NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI).

Z observačních i klinických studií byly hlášeny nekonzistentní údaje o klinických důsledcích FK/FD interakce esomeprazolu ve smyslu závažných kardiovaskulárních příhod. Jako preventivní opatření je třeba zabránit současnému užívání přípravku NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI a klopidogrelu (viz bod 4.4).

Antikoagulancia a inhibitory agregace trombocytů

NSAID mohou zvyšovat účinnost perorálních antikoagulancií (např. warfarinu, dikumarolu), heparinů a inhibitorů agregace trombocytů (viz bod 4.4).

Souběžné podávání 40 mg esomeprazolu pacientům léčeným warfarinem ukázalo, že koagulační časy byly stále v mezích normy, byť došlo k mírnému zvýšení minimální plazmatické koncentrace méně účinného R-izomeru warfarinu. V poregistračním období však byly hlášeny klinicky významné případy zvýšení hodnot INR při souběžném užívání s warfarinem. Doporučuje se pečlivě sledování při zahajování a ukončování léčby warfarinem nebo jinými kumarinovými deriváty.

Blokátory beta receptorů

Naproxen a jiné NSAID mohou snižovat antihypertenzní účinek propranololu a jiných beta blokátorů.

Probenecid

Souběžné podávání probenecidu zvyšuje plazmatické koncentrace naproxenu a významně prodlužuje jeho plazmatický poločas.

Léčiva s absorpcí závislou na žaludečním pH

Snížená žaludeční acidita v průběhu léčby esomeprazolem a jinými inhibitory protonové pumpy může zvyšovat nebo snižovat absorpci léčiv, pokud mechanismus absorpce závisí na pH. Stejně jako u jiných léčiv snižující kyselost v žaludku, může být absorpce ketokonazolu, itraconazolu, posakonazolu a erlotinibu snížena, zatímco absorpce léčiv jako například digoxinu se může v průběhu

lěčby esomeprazolem zvyšovat. Je třeba se vyhnout souběžnému podávání s posakonazolem a erlotinibem. Souběžné podávání omeprazolu (20 mg denně) a digoxinu zdravým dobrovolníkům zvyšovalo biologickou dostupnost digoxinu o 10 % (až o 30 % u dvou z deseti subjektů).

Další informace týkající se interakcí léčiv

Při klinickém hodnocení nebyla zjištěna klinicky relevantní interakce při souběžném podávání esomeprazolu a buď naproxenu (neselektivní NSAID) nebo rofekoxibu (COX-2 selektivní NSAID).

Souběžné podávání cholestyraminu může zpoždovat absorpci naproxenu, podobně jako i jiných NSAID.

Souběžné podávání 40 mg esomeprazolu zdravým dobrovolníkům mělo za následek 32% zvýšení plochy pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase (AUC) a 31% prodloužení eliminačního poločasu ($t_{1/2}$), ale nevýznamné zvýšení maximální plazmatické koncentrace cisapridu. Mírně prodloužený QTc interval pozorovaný po podání samotného cisapridu nebyl dále prodloužen při současném podání cisapridu a esomeprazolu (viz též body 4.4).

Bylo prokázáno, že esomeprazol nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku amoxicilinu a chinidinu.

Esomeprazol inhibuje CYP2C19, hlavní enzym v metabolismu esomeprazolu. Esomeprazol je též metabolizován CYP3A4. Ve vztahu k těmto enzymům byla učiněna následující pozorování:

- Souběžné podávání 30 mg esomeprazolu vedlo k 45% snížení clearance diazepam, substrátu pro CYP2C19. Tato interakce není pravděpodobně klinicky relevantní.
- Souběžné podávání 40 mg esomeprazolu vedlo ke zvýšení minimální plazmatické koncentrace fenytoinu o 13 % u pacientů s epilepsií.
- Souběžné podávání esomeprazolu a kombinovaného inhibitoru CYP2C19 a CYP3A4, např. vorikonazolu, může vést až ke zdvojnásobení expozice esomeprazolu.
- Souběžné podávání esomeprazolu a inhibitoru CYP3A4, klarithromycinu (500 mg dvakrát denně), vedlo ke zdvojnásobení expozice (AUC) esomeprazolu.

Úprava dávky esomeprazolu není nutná v žádném z těchto případů.

Léčiva známá jako induktory CYP2C19 nebo CYP3A4 nebo oba typy (např. rifampicin a třezalka tečkovaná) mohou snižovat sérové koncentrace esomeprazolu tím, že zvyšují metabolismus esomeprazolu.

Omeprazol i esomeprazol jsou inhibitory CYP2C19. Omeprazol podávaný v dávce 40 mg ve zkřížené studii zdravým dobrovolníkům zvyšoval C_{max} a AUC cilostazolu o 18 %, resp. 26 % a u jednoho z metabolitů o 29 %, resp. 69 %, v uvedeném pořadí.

Údaje získané na zvířecích modelech indikují, že NSAID mohou zvyšovat riziko křečí spojené s chinolonovými antibiotiky. Pacienti užívající chinolonová antibiotika mohou mít zvýšené riziko vzniku křečí.

Interakce léčivo/laboratorní vyšetření

Naproxen může snižovat agregaci krevních destiček a prodloužovat dobu krvácení. Tento účinek je třeba mít na paměti, když se stanovují doby krvácení.

Podávání naproxenu může vést ke zvýšení hodnot 17-ketogenních steroidů v moči vzhledem k interakci mezi léčivem a/nebo jeho metabolity a m-dinitrobenzenem, který se používá k tomuto stanovení. Doporučuje se přerušit léčbu naproxenem 72 hodin před provedením funkčního testu nadledvinek, pokud se použije Porter-Silberův test, byť se zdá, že měření 17-hydroxysteroidů (Porter-Silberův test) není uměle ovlivněno.

Naproxen může interferovat s některými vyšetřeními moči prováděnými za použití kyseliny 5-hydroxyindolyloctové (5HIAA).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Naproxen:

Inhibice syntézy prostaglandinů může negativně ovlivnit těhotenství a/nebo fetální/embryonální vývoj. Údaje z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratů a kardiálních malformací a gastroschízy při použití inhibitorů syntézy prostaglandinů v časných fázích těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací se zvýšilo z méně než 1 % na přibližně 1,5 %. Předpokládá se, že riziko se zvyšuje s dávkou a trváním léčby. Podávání inhibitorů syntézy prostaglandinů zvířatům bylo spojeno se zvýšením preimplantačních a postimplantačních ztrát a se zvýšenou fetální/embryonální letalitou. Navíc byla hlášena zvýšená incidence různých malformací, včetně kardiovaskulárních, pokud byl inhibitor syntézy prostaglandinů podáván zvířatům v období organogeneze (viz bod 5.3).

U žen, které se snaží otěhotnět nebo v průběhu prvního a druhého trimestru těhotenství nemá být přípravek NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI podáván, pokud potenciální přínos pro pacientku nepřeváží potenciální riziko pro plod. Od 20. týdne těhotenství může užívání přípravku NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI způsobit oligohydramnion v důsledku poruchy funkce ledvin plodu. Ta se může objevit krátce po zahájení léčby a je obvykle reverzibilní po jejím ukončení. Kromě toho byly po léčbě ve druhém trimestru hlášeny případy konstrikce ductus arteriosus, které většinou ustoupily po ukončení léčby. Pokud je naproxen podáván ženám, které se snaží otěhotnět, nebo v průběhu prvního a druhého trimestru těhotenství, musí být dávka co nejnižší a doba léčby co nejkratší. Při podávání přípravku NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI po dobu několika dnů od 20. gestačního týdne je třeba zvážit předporodní monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnie a konstrikce ductus arteriosus. Pokud se zjistí oligohydramnion nebo konstrikce ductus arteriosus, je třeba podávání přípravku NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI ukončit. Během třetího trimestru těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinu vystavit plod:

- kardiopulmonální toxicitě (předčasná konstrikce/uzávěr ductus arteriosus a pulmonální hypertenze);
- renální dysfunkci (viz výše).

matku a novorozence na konci těhotenství:

- možnému prodloužení doby krvácivosti, antiagregačnímu účinku na trombocyty, který se může objevit i při velmi nízkých dávkách;
- inhibici děložních kontrakcí vedoucí k oddálenému nebo prodlouženému porodu.

Proto je přípravek NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI během třetího trimestru těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Esomeprazol:

Údaje o podávání esomeprazolu těhotným ženám jsou omezené. U racemické směsi omeprazolu, údaje z většího počtu těhotenství získané z epidemiologických studií nenaznačují žádné malformační či fetotoxické účinky. Studie s esomeprazolem provedené na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na embryonální/fetální vývoj. Studie s racemickou směsí provedené na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, porod ani postnatální vývoj.

Kojení

Naproxen se vylučuje v malém množství do lidského mateřského mléka. Není známo, zda se esomeprazol vylučuje do lidského mateřského mléka. Publikované kazuistické sdělení s racemickou směsí omeprazolu ukazuje, že se malá množství vylučují do lidského mateřského mléka (dávka

přepočtená na tělesnou hmotnost < 7 %). Přípravek NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI se nemá podávat v průběhu kojení.

Fertilita

Použití NSAID včetně naproxenu může ovlivňovat ženskou fertilitu. Použití přípravku NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI se nedoporučuje u žen, které se snaží otěhotnět (viz bod 4.4).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, vzhledem k tomu že některé nežádoucí účinky (např. závratě) hlášené po použití přípravku NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI, mohou snižovat schopnost reakce.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Esomeprazol s okamžitým uvolňováním byl přidán do složení tablety s cílem snížit výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků naproxenu. Bylo prokázáno, že u přípravku NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI je významně snížený výskyt žaludečních vředů a nežádoucích příhod horní části gastrointestinálního traktu spojených s podáváním NSAID ve srovnání se samotným naproxenem (viz bod 5.1).

V celé studované populaci (n=1157) nebyla u přípravku NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI zjištěna žádná nová bezpečnostní rizika ve srovnání s dobře definovanými bezpečnostními profily jednotlivých léčivých látek - naproxenu a esomeprazolu.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle frekvence a tříd orgánových systémů. Kategorie frekvencí jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v průběhu klinických hodnocení přípravku NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI.

	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Infekce a infestace			infekce	divertikulitida
Poruchy krve a lymfatického systému				eosinofilie, leukopenie
Poruchy imunitního systému				hypersenzitivní reakce
Poruchy metabolismu a výživy			poruchy chuti k jídlu	retence tekutin, hyperkalemie, hyperurikemie
Psychiatrické poruchy			úzkost, deprese, nespavost	zmatenost, abnormální sny

Poruchy nervového systému		závrat', bolest hlavy, poruchy chuti	parestezie, synkopa	somnolence, třes
Poruchy ucha a labyrintu			tinnitus, vertigo	
Srdeční poruchy			arytmie, palpitace	infarkt myokardu, tachykardie
Cévní poruchy		hypertenze		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			astma, bronchospasmus, dyspnoe	
Gastrointestinální poruchy	dyspepsie	bolest břicha, zácpa, průjem, ezofagitida, flatulence, žaludeční/duodenální vředy*, gastritida, nauzea, zvracení	sucho v ústech, říhání, gastrointestinální krvácení, stomatitida	glositida, hematemeza, krvácení z konečníku
Poruchy kůže a podkožní tkáně		kožní vyrážka	dermatitida, hyperhidróza, pruritus, kopřivka	alopecie, ekchymóza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		artralgie	myalgie	
Poruchy ledvin a močových cest				proteinurie, renální selhání
Poruchy reprodukčního systému a prsu				porucha menstruace
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace disorders		edém	astenie, únava, pyrexie	
Vyšetření			abnormální funkční jaterní testy, zvýšený sérový kreatinin	

*zjištěné v průběhu plánované rutinní endoskopie

Naproxen

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u pacientů užívajících naproxen během klinického hodnocení a v poregistračním období.

	Časté	Méně časté/Vzácné	Není známo
Infekce a infestace	divertikulitida	aseptická meningitida, infekce, seps	

Poruchy krve a lymfatického systému		agranulocytóza, aplastická anemie, eosinofilie, granulocytopenie, hemolytická anemie, leukopenie, lymphadenopatie, pancytopenie, trombocytopenie	
Poruchy imunitního systému		anafylaktické reakce, anafylaktoidní reakce, hypersenzitivní reakce	
Poruchy metabolismu a výživy		poruchy chuti k jídlu, retence tekutin, hyperglykémie, hyperkalemie, hyperurikemie, hypoglykemie, změny tělesné hmotnosti	
Psychiatrické poruchy	deprese, insomnie	agitovanost, úzkost, zmatenost, abnormální sny, halucinace, nervozita	
Poruchy nervového systému	závrať, ospalost, bolest hlavy, pocit točící se hlavy, vertigo	kognitivní dysfunkce, kóma, křeče, neschopnost koncentrace, optická neuritida, parestezie, synkopa, třes	
Poruchy oka	poruchy vidění	rozmazané vidění, konjunktivitida, zkalení rohovky, edém papily, papilitida	
Poruchy ucha a labyrintu	tinnitus, poruchy sluchu	poruchy sluchu	
Srdeční poruchy	palpitace	arytmie, městnavé srdeční selhání, infarkt myokardu, tachykardie	
Cévní poruchy		hypertenze, hypotenze, vaskulitida	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	dyspnoe	astma, bronchospasmus, eosinofilní pneumonitida, pneumonie, edém plic, respirační deprese	

Gastrointestinální poruchy	dyspepsie, bolest břicha, nauzea, zvracení, průjem, zácpa, pálení žáhy, peptické vředy, stomatitida	sucho v ústech, ezofagitida, žaludeční vředy, gastritida, glositida, říhání, flatulence, žaludeční/duodenální vředy, gastrointestinální krvácení a/nebo perforace, meléna, hematemeza, pankreatitida, kolitida, exacerbace zánětlivé choroby střeva (ulcerózní kolitida, Crohnova nemoc), nepeptické gastrointestinální ulcerace, krvácení z konečníku, ulcerózní stomatitida	
Poruchy jater a žlučových cest		cholestáza, zánět jater, ikterus, selhání jater	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	pruritus, ekchymóza, purpura, kožní vyrážka	alopecie, exantém, kopřivka, bulózní reakce včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy (TEN), erythema multiforme, erythema nodosum, fixní lékový exantém, lichen planus, systémový lupus erythematodes, fotosenzitivní dermatitida, fotosenzitivní reakce včetně vzácných případů připomínajících pozdní kožní porfyrii (pseudoporfyrie), exfoliativní dermatitida, angioneurotický edém, pustulární reakce	poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		svalová slabost, myalgie	

Poruchy ledvin a močových cest		glomerulární nefritida, hematurie, tubulointersticiální nefritida (s možnou progresí do selhání ledvin), nefrotický syndrom, oligurie/polyurie, proteinurie, renální selhání, renální papilární nekróza, tubulární nekróza	
Poruchy reprodukčního systému a prsu		neplodnost, porucha menstruace	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únava, edémy, pocení, žízeň	astenie, malátnost, pyrexie	
Vyšetření		abnormální funkční jaterní testy, zvýšený sérový kreatinin	

Esomeprazol:

Následující nežádoucí účinky byly zjištěny nebo na ně bylo vyjádřeno podezření v průběhu klinického hodnocení s enterosolventním esomeprazolem a/nebo v poregistračním období. Žádný nežádoucí účinek není závislý na dávce.

	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			leukopenie, trombocytopenie	agranulocytóza, pancytopenie	
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivní reakce, např. horečka, angioedém a anafylaktická reakce/šok		
Poruchy metabolismu a výživy		periferní edémy	hyponatremie		hypomagnesemie; závažná hypomagnesemie může vyústit v hypokalcemii. Hypomagnesemie může být také spojena s hypokalemií.

Psychiatrické poruchy			insomnie	agitovanost, zmatenost, deprese	agrese, halucinace
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	závrať, parestezie, somnolence	narušení chuti		
Poruchy oka			rozmazané vidění		
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			bronchospasmus		
Gastrointestinální poruchy	bolest břicha, průjem, flatulence, nauzea/zvracení, zácpa, polyp žlázy fundu	sucho v ústech	stomatitida, gastrointestinální kandidóza	mikroskopická kolitida	
	žaludku (benigní)				
Poruchy jater a žlučových cest		zvýšené jaterní enzymy	hepatitida s projevy ikteru nebo bez nich	jaterní selhání, encefalopatie u pacientů s onemocněním jater v anamnéze	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		dermatitida, pruritus, utrikárie, vyrážka	alopecie, fotosenzitivita	erythema multiforme, StevensůvJohnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (TEN), léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)	subakutní kožní lupus erythematodes (viz bod 4.4)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		fraktury kyčle, zápěstí nebo páteře (viz. bod 4.4)	artralgie, myalgie	svalová slabost	

Poruchy ledvin a močových cest				tubulointersticiální nefritida (s možnou progresí do selhání ledvin)	
Poruchy reprodukčního systému a prsu				gynekomastie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			malátnost, zvýšené pocení		

Popis vybraných nežádoucích účinků

Naproxen

Klinické studie a epidemiologická data poukazují na to, že podávání koxibů a některých NSAID (zvláště ve vysokých dávkách a při dlouhodobé léčbě) může být spojeno s mírně zvýšeným rizikem arteriálních trombotických příhod (např. infarktem myokardu nebo iktem). Ačkoliv data předpokládají, že použití naproxenu (1000 mg denně) může být spojeno s nižším rizikem, určité riziko vyloučit nelze (viz bod 4.4).

V souvislosti s léčbou NSAID byly hlášeny edém, hypertenze a srdeční selhání.

Nejčastěji pozorovanými jsou gastrointestinální nežádoucí účinky. Mohou se objevit peptické vředy, perforace nebo gastrointestinální krvácení, někdy fatální, zvláště u starších lidí (viz bod 4.4). Po podání byly hlášeny nauzea, zvracení, průjem, plynatost, zácpa, dyspepsie, bolest břicha, meléna, hemateméza, ulcerózní stomatitida, exacerbace kolitidy a Crohnovy nemoci (viz bod 4.4 - Zvláštní upozornění a opatření pro použití). Méně často byla pozorována gastritida.

Přípravek NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI byl vyvinut s esomeprazolem s cílem snížit výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků naproxenu. Bylo prokázáno, že ve srovnání se samotným naproxenem je u něj významně snížený výskyt žaludečních a/nebo duodenálních vředů a nežádoucích účinků souvisejících s NSAID v horní části gastrointestinálního traktu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nejsou žádná klinická data o předávkování přípravkem NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI.

Jakékoliv projevy předávkování přípravkem NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI by primárně odpovídaly účinkům při předávkování naproxenem.

Příznaky

Ve vztahu k předávkování naproxenu

Významné předávkování naproxenem lze charakterizovat letargií, závratěmi, ospalostí, bolestí v epigastriu, žaludečním dyskomfortem, pálením žáhy, trávicími obtížemi, nauzeou, přechodnou alterací funkce jater, hypoprotrombinemií, renální dysfunkcí, metabolickou acidózou, apnoe, dezorientací nebo zvracením.

Může se objevit gastrointestinální krvácení. Vzácně se může objevit hypertenze, akutní selhání ledvin, útlum dechu a kóma. Po požití terapeutických dávek NSAID byly hlášeny anafylaktoidní reakce a mohou se objevit i po předávkování. U několika pacientů byly zaznamenány křeče, ale není zřejmé, zda měly vztah k léčivu. Není známo, jakou dávku naproxenu lze považovat za život ohrožující.

Ve vztahu k předávkování esomeprazolu

Příznaky vztahující se k úmyslnému předávkování esomeprazolem (omezená zkušenost s dávkami do 240 mg/den) jsou přechodné. Jednotlivé dávky do 80 mg esomeprazolu neměly žádné následky.

Léčba předávkování

Ve vztahu k naproxenu

Pacienti předávkování NSAID mají být léčeni symptomaticky a podpůrně, především s ohledem na gastrointestinální účinky a poškození ledvin. Neexistuje specifické antidotum.

Hemodialýza nevede ke snížení plazmatické koncentrace naproxenu vzhledem k jeho vysoké vazbě na plazmatické bílkoviny. U pacientů přijatých do 4 hodin po požití léčiva s doprovodnými symptomy anebo při značném předávkování, může být doporučeno vyvolat zvracení a/nebo podat aktivní uhlí (60 až 100 g u dospělých, 1 až 3 g/kg u dětí) a/nebo podat osmotické projímadlo. Forsírovaná diuréza, alkalizace moči nebo hemoperfúze nejsou pravděpodobně účinné vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické bílkoviny.

Ve vztahu k esomeprazolu

Není známo žádné specifické antidotum. Esomeprazol je extenzivně vázán na plazmatické bílkoviny a nelze ho tedy snadno dialyzovat. Podobně jako při jakémkoliv předávkování se doporučuje symptomatická a všeobecná podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: naproxen a esomeprazol ATC kód: M01AE52

Mechanismus účinku

Přípravek NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI byl vyvinut jako tableta se sekvenčním uvolňováním, která kombinuje vrstvu s okamžitým uvolňováním hořečnaté soli esomeprazolu a enterosolventní vrstvu s naproxenem. Výsledkem je, že se esomeprazol uvolňuje v žaludku dříve, než se začne naproxen rozpouštět v tenkém střevě. Enterosolventní mechanismus brání uvolňování naproxenu při hodnotách pH nižších než 5 a tím poskytuje ochranu žaludeční sliznici před možným lokálním toxickým účinkem naproxenu.

Vzhledem ke zpožděnému uvolňování naproxenu, není přípravek NAPROXEN/ESOMEPRAZOLE ABDI určen k léčbě akutní bolesti a nebyl v této souvislosti ani studován.

Naproxen je NSAID s analgetickými a antipyretickými vlastnostmi. Mechanismus účinku naproxenu vázaný na aniontovou formu naproxenu, podobně jako u jiných NSAID, není zcela znám, ale může souviset s inhibicí prostaglandin syntetázy.

Esomeprazol je S-enantiomer omeprazolu a snižuje sekreci žaludeční kyseliny specifickým cíleným mechanismem účinku. Esomeprazol je slabou zásadou, je koncentrován a přeměňován na aktivní formu v silně kyselém prostředí sekrečních kanálků parietálních buněk, kde inhibuje H⁺K⁺ATPázu – protonovou pumpu a inhibuje jak bazální, tak stimulovanou sekreci žaludeční kyseliny.

Farmakodynamické účinky

Účinek na sekreci žaludeční kyseliny

Optimálního účinku (udržování vysoké hodnoty žaludečního pH) bylo dosaženo s přípravkem naproxen/esomeprazol tablety s řízeným uvolňováním obsahujícím 20 mg esomeprazolu. Po 9 dnech podávání přípravku naproxen/esomeprazol tablety s řízeným uvolňováním dvakrát denně bylo u zdravých dobrovolníků udržováno žaludeční pH vyšší než 4 v průměru po dobu 17,1 hodin (SD 3,1). Odpovídající hodnota pro přípravek NEXIUM 20 mg byla 13,6 hodin (SD 2,4).

Další účinky vztahující se k inhibici sekrece žaludeční kyseliny

V průběhu léčby antisekrečními látkami se zvyšují koncentrace sérového gastrinu jako reakce na sníženou sekreci žaludeční kyseliny. Zvyšuje se také chromogranin A (CgA) v důsledku snížené žaludeční acidity. Zvýšená hladina CgA může interferovat s vyšetřením neuroendokrinních nádorů. Dostupné publikované důkazy naznačují, že inhibitory protonové pumpy mají být vysazeny mezi 5 dny a 2 týdny před měřením CgA. To umožňuje, aby se hladiny CgA, které by mohly být falešně zvýšené po léčbě IPP, vrátily do referenčního rozmezí.

Zvýšený počet enterochromafinních buněk (ECL) může souviset se zvýšenou koncentrací gastrinu v séru a byl pozorován u některých pacientů dlouhodobě léčených esomeprazolem. Tato zjištění nejsou považována za klinicky významná.

V průběhu dlouhodobé léčby antisekrečními látkami byl v poněkud vyšší frekvenci hlášen výskyt žaludečních žlázových cyst. Tyto změny jsou fyziologickým důsledkem významné inhibice sekrece žaludeční kyseliny, jsou benigní a zdají se být reverzibilní.

Snížená žaludeční acidita z různých příčin včetně působení inhibitorů protonové pumpy vede ke zvýšení počtu bakterií, které jsou normálně přítomny v gastrointestinálním traktu. Léčba inhibitory protonové pumpy může vést k mírně zvýšenému riziku gastrointestinálních infekcí např. rody *Salmonella* a *Campylobacter* a u hospitalizovaných pacientů případně i *Clostridium difficile*.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ve všech klinických studiích byl naproxen/esomeprazol tablety s řízeným uvolňováním podáván 491 pacientům po dobu 6 měsíců a 135 pacientům po dobu 12 měsíců. Ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených klinických studiích s aktivní kontrolou byl výskyt žaludečních a duodenálních vředů po léčbě naproxenem/esomeprazolem tablety s řízeným uvolňováním výrazně nižší ve srovnání s enterosolventním naproxenem v dávce 500 mg dvakrát denně (bez esomeprazolu nebo jiného inhibitoru protonové pumpy) v průběhu 6 měsíců. Pacienti byli rizikováni z pohledu vývoje vředů v souvislosti s podáváním NSAID kvůli pokročilému věku nebo anamnéze žaludečních nebo duodenálních vředů. Pacienti pozitivní při vyšetření na *H. pylori* byli z těchto studií vyloučeni.

Výskyt žaludečních vředů u naproxenu/esomeprazolu tablety s řízeným uvolňováním byl 5,6 % a u enterosolventního naproxenu 23,7 % (6měsíční údaje ze 2 endoskopických studií).

Naproxen/esomeprazol tablety s řízeným uvolňováním též významně snížil výskyt duodenálních vředů ve srovnání s enterosolventním naproxenem (0,7 % vs. 5,4 %) (6měsíční údaje ze 2 endoskopických studií).

Naproxen/esomeprazol tablety s řízeným uvolňováním v těchto studiích též významně snížil výskyt předem specifikovaných nežádoucích účinků souvisejících s NSAID v horní části

gastrointestinálního traktu ve srovnání s enterosolventním naproxenem (53,3 % vs. 70,4 % (souhrnné údaje)).

Ve studiích s naproxenem/esomeprazolem tablety s řízeným uvolňováním byli zařazeni pouze pacienti s rizikem vývoje gastroduodenálních vředů souvisejících s podáváním NSAID, tj. > 50 let nebo s anamnézou nekomplikovaných vředů; zařazeni byli též pacienti souběžně užívající nízkodávkovanou kyselinu acetylsalicylovou (LDA). Analýza v podskupinách potvrdila stejný trend jako v celkové studované populaci s ohledem na účinnost prevence GI vředů naproxenem/esomeprazolem tablety s řízeným uvolňováním. U pacientů užívajících LDA byl výskyt gastroduodenálních vředů 4,0 % (95% CI 1,1–10,0 %) ve skupině užívající naproxen/esomeprazol tablety s řízeným uvolňováním (n=99) vs. 32,4 % (95% CI 23,4–42,3 %) ve skupině se samotným enterosolventním naproxenem (n=102). U starších pacientů ≥ 60 let byl výskyt gastroduodenálních vředů 3,3 % (95% CI 1,3–6,7 %) vs 30,1 % (95% CI 24,0–36,9 %) ve skupině užívající naproxen/esomeprazol tablety s řízeným uvolňováním (n=212), resp. samotný enterosolventní naproxen (n=209).

Ve dvou klinických studiích byl výskyt dyskomfortu lokalizovaného v horní části břicha po dobu 6 měsíců u naproxenu/esomeprazolu tablety s řízeným uvolňováním nižší ve srovnání s enterosolventním naproxenem, jak bylo potvrzeno měřením dyspeptických symptomů. Významně nižší podíl pacientů užívajících naproxen/esomeprazol tablety s řízeným uvolňováním přerušil předčasně léčbu v důsledku nežádoucích účinků ve srovnání s pacienty užívajícími samotný enterosolventní naproxen (7,9 % vs. 12,5 %); 4,0 %, resp. 12,0 % přerušení léčby bylo v důsledku nežádoucích účinků v horní části gastrointestinálního traktu, včetně duodenálních vředů.

Ve dvou 12týdenních studiích vykazoval naproxen/esomeprazol tablety s řízeným uvolňováním (500 mg/20 mg podávaný dvakrát denně) u pacientů s osteoartrózou kolene podobné zlepšení bolesti a funkce, doby do nástupu úlevy od bolesti a vysazení z důvodu nežádoucích účinků jako u celekoxibu 200 mg jednou denně.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s naproxenem/esomeprazolem tablety s řízeným uvolňováním.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Naproxen

Po aplikaci jednorázové dávky je maximální plazmatické koncentrace dosaženo po 3 až 5 hodinách, avšak příjem potravy má za následek další zpoždění až na 8 nebo více hodin. V ustáleném stavu po podávání naproxenu/esomeprazolu tablety s řízeným uvolňováním dvakrát denně je průměrná doba dosažení maximálních plazmatických koncentrací naproxenu 3 hodiny, po ranní i večerní dávce.

Bioekvivalence mezi naproxenem/esomeprazolem tablety s řízeným uvolňováním a enterosolventním naproxenem byla prokázána na základě jak plochy pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase (AUC), tak maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) naproxenu.

Naproxen se absorbuje z gastrointestinálního traktu rychle a úplně a jeho biologická dostupnost *in vivo* je 95 %.

Ustálených koncentrací naproxenu je dosaženo v průběhu 4 až 5 dnů.

Esomeprazol

Po podání naproxenu/esomeprazolu tablety s řízeným uvolňováním dvakrát denně se esomeprazol rychle absorbuje a průměrná doba pro dosažení maximálních plazmatických koncentrací je 0,5–0,75 hodiny, po podání ranní i večerní dávky i při podání první den a po dosažení ustáleného stavu. Po opakovaném podávání naproxenu/esomeprazolu tablety s řízeným uvolňováním dvakrát denně byla C_{\max} 2–3krát vyšší a AUC 4–5krát vyšší ve srovnání s prvním dnem podávání. Je to pravděpodobně způsobeno částečně jednak vyšší absorpcí esomeprazolu v důsledku jeho farmakodynamického účinku zvyšování žaludečního pH, což vede k nižší degradaci esomeprazolu v kyselém prostředí žaludku. K vyšším plazmatickým koncentracím v ustáleném stavu může přispívat též snížení metabolismu při prvním průchodu játry a snížení systémové clearance esomeprazolu po opakovaném podání (viz Linearita/Nelinearita).

I když je rozmezí hodnot AUC v ustáleném stavu srovnatelné pro přípravek NEXIUM 20 mg jednou denně a naproxen/esomeprazol tablety s řízeným uvolňováním dvakrát denně: 292,0–2279,0 ng/ml, resp. 189,0–2931,0 ng/ml, průměrná expozice je o 60 % vyšší pro naproxen/esomeprazol tablety s řízeným uvolňováním (CI: 1,28–1,93). To lze očekávat vzhledem k různým celkovým denním dávkám esomeprazolu podaným jako naproxen/esomeprazol tablety s řízeným uvolňováním nebo NEXIUM (40 mg vs. 20 mg). C_{\max} je u naproxenu/esomeprazolu tablety s řízeným uvolňováním o 60 % vyšší (CI: 1,27–2,02), což lze očekávat u lékové formy s okamžitým uvolňováním.

Současné podávání s potravou

Podávání přípravku naproxen/esomeprazol tablety s řízeným uvolňováním současně s potravou neovlivňuje rozsah absorpce naproxenu, ale významně oddaluje absorpci o přibližně 8 hodin a snižuje maximální plazmatické koncentrace o přibližně 12 %.

Podávání přípravku naproxen/esomeprazol tablety s řízeným uvolňováním současně s potravou neoddaluje absorpci esomeprazolu, ale významně snižuje rozsah absorpce, což vede ke snížení plochy pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase o 52 % a snížení maximální plazmatické koncentrace o 75 %.

Podání přípravku naproxen/esomeprazol tablety s řízeným uvolňováním 30 minut před jídlem má pouze minimální nebo žádný vliv na rozsah a rychlost absorpce naproxenu a nevýznamný vliv na rozsah a rychlost absorpce esomeprazolu ve srovnání s podáním nalačno (viz bod 4.2).

Distribuce

Naproxen

Naproxen má distribuční objem 0,16 l/kg. V terapeutických dávkách se více než z 99 % váže na albumin. Anion naproxenu byl nalezen v mateřském mléce kojících žen v koncentracích přibližně 1 % maximální koncentrace naproxenu v plazmě (viz bod 4.6).

Esomeprazol

Zdánlivý distribuční objem v ustáleném stavu u zdravých dobrovolníků je přibližně 0,22 l/kg tělesné hmotnosti. Esomeprazol se z 97 % váže na plazmatické bílkoviny.

Biotransformace

Naproxen

Celkem 30% naproxenu je metabolizováno v játrech cytochromem P450 (CYP), především CYP2C9, na 6-0-desmethylnaproxen. Ani mateřské léčivo, ani jeho metabolity nevyvolávají indukci metabolizujících enzymů. Jak naproxen, tak 6-0-desmethylnaproxen jsou dále metabolizovány na odpovídající konjugované acylglukuronidy.

Esomeprazol

Esomeprazol je zcela metabolizován enzymovým systémem CYP. Hlavní část metabolismu esomeprazolu probíhá na polymorfním CYP2C19, které vytváří hydroxy- a desmethyl- metabolity esomeprazolu. Zbývající část metabolismu probíhá na jiné specifické isoformě - CYP3A4, zodpovídající za tvorbu esomeprazol sulfonu, hlavního metabolitu v plazmě. Hlavní metabolity esomeprazolu nemají vliv na sekreci žaludeční kyseliny.

Eliminace

Naproxen

Po podání naproxenu/esomeprazolu tablety s řízeným uvolňováním dvakrát denně je průměrný poločas eliminace naproxenu přibližně 9 hodin, resp. 15 hodin po podání ranní, resp. večerní dávky. Nedochází ke změně po opakovaném podání.

Clearance naproxenu je 0,13 ml/min/kg. Asi 95 % naproxenu z jakékoliv dávky se vylučuje močí, především jako naproxen (< 1 %), 6-O-desmethylnaproxen (< 1 %) nebo jejich konjugáty (66 % až 92 %). Malé množství, 3 % nebo méně z podané dávky, se vylučuje stolicí. U pacientů s poruchou funkce ledvin může docházet ke kumulaci metabolitů v organismu (viz bod 4.4).

Esomeprazol

Po podání naproxenu/esomeprazolu tablety s řízeným uvolňováním dvakrát denně je průměrný poločas eliminace esomeprazolu přibližně 1 hodina po podání ranní i večerní dávky první den a poněkud delší po dosažení ustáleného stavu (1,2–1,5 hodiny).

Celková plazmatická clearance esomeprazolu je přibližně 17 l/h po jednorázovém podání a přibližně 9 l/h po opakovaném podání.

Přibližně 80 % perorální dávky esomeprazolu se vylučuje močí ve formě metabolitů a zbytek stolicí. V moči bylo nalezeno méně než 1 % mateřského léčiva.

Linearita/Nelinearita

Naproxen

Při dávkách naproxenu vyšších než 500 mg/den dochází k menšímu než proporcionálnímu zvýšení plazmatických hladin v důsledku zvýšení clearance způsobeného saturací vazby na plazmatické proteiny při vyšších dávkách (průměrné minimum C_{ss} 36,5; 49,2 a 56,4 mg/l při denní dávce naproxenu 500, 1000 a 1500 mg).

Esomeprazol

Plocha pod křivkou plazmatické koncentrace esomeprazolu v závislosti na čase se při opakovaném podávání naproxenu/esomeprazolu tablety s řízeným uvolňováním zvyšuje. Toto zvýšení je závislé na dávce a vede k nelineárnímu vztahu mezi dávkou a AUC po opakovaném podání. Tato závislost na čase a dávce je částečně způsobena poklesem metabolismu při prvním průchodu játry a systémové clearance, pravděpodobně způsobenou inhibicí enzymu CYP2C19 esomeprazolem a/nebo jeho sulfonovým metabolitem. Zvýšená absorpce esomeprazolu při opakovaném podávání naproxenu/esomeprazolu tablety s řízeným uvolňováním pravděpodobně také přispívá k závislosti na čase a dávce (viz Absorpce).

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika přípravku naproxen/esomeprazol tablety s řízeným uvolňováním nebyla stanovena u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Naproxen: Farmakokinetika naproxenu nebyla zkoumána u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Vzhledem k tomu, že naproxen, jeho metabolity a konjugáty jsou převážně vylučovány ledvinami, lze předpokládat, že se u pacientů s poruchou funkce ledvin budou kumulovat metabolity naproxenu. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se snižuje vylučování naproxenu. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je podávání přípravku naproxen/esomeprazol tablety s řízeným uvolňováním kontraindikováno (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 4.3).

Esomeprazol: U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny žádné studie s esomeprazolem. Vzhledem k tomu, že se ledvinami vylučují metabolity esomeprazolu, ale nikoliv mateřské léčivo, neočekává se, že by u pacientů s poruchou funkce ledvin došlo ke změně metabolismu.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika přípravku naproxen/esomeprazol tablety s řízeným uvolňováním nebyla stanovena u pacientů s poruchou funkce jater.

Naproxen: Farmakokinetika naproxenu nebyla stanovena u jedinců s poruchou funkce jater.

Onemocnění jater vyvolané chronickým požíváním alkoholu a pravděpodobně i jiné formy jaterní cirhózy snižují celkovou plazmatickou koncentraci naproxenu, ale plazmatická koncentrace volného naproxenu se zvyšuje. Vztah tohoto zjištění k dávkování naproxenu v přípravku naproxen/esomeprazol tablety s řízeným uvolňováním není znám, ale je vhodné podávat nejnižší ještě účinnou dávku.

Esomeprazol: Metabolismus esomeprazolu u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater může být změněn. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se snižuje rychlost metabolismu, což má za následek zdvojnásobení plochy pod křivkou plazmatické koncentrace v závislosti na čase u esomeprazolu.

Pacientům s těžkou jaterní insuficiencí nesmí být podáván přípravek naproxen/esomeprazol tablety s řízeným uvolňováním (viz bod 4.3).

Starší pacienti

Nejsou k dispozici specifická data o farmakokinetice přípravku naproxen/esomeprazol tablety s řízeným uvolňováním u pacientů starších než 65 let.

Naproxen: Studie ukazují, že celková plazmatická koncentrace naproxenu se nemění, ale frakce volného naproxenu v plazmě je u starších lidí zvýšena. Stále je však nižší než 1 % celkové koncentrace naproxenu. Klinický význam tohoto zjištění není zřejmý, ačkoliv je možné, že zvýšená koncentrace volného naproxenu může být spojena s vyšším rizikem nežádoucích účinků ve vztahu k dávce u některých starších pacientů.

Esomeprazol: Metabolismus esomeprazolu se významně nemění u starších pacientů (71 až 80 let).

Pomalí metabolizátoři CYP2C19

Esomeprazol: Přibližně 3 % populace nemá funkční enzym CYP2C19 a tyto lidé jsou označováni jako pomalí metabolizátoři. U těchto jedinců je metabolismus esomeprazolu pravděpodobně katalyzován hlavně CYP3A4. Po opakovaném podání esomeprazolu 40 mg jednou denně byla průměrná plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase u pomalých metabolizátorů přibližně o 100 % vyšší ve srovnání s jedinci s funkčním enzymem CYP2C19 (rychlí metabolizátoři). Průměrné maximální plazmatické koncentrace byly vyšší o 60 %.

Tato zjištění nemají žádný vliv na dávkování přípravku naproxen/esomeprazol tablety s řízeným uvolňováním.

Pohlaví

Esomeprazol: Po podání jednotlivé dávky 40 mg esomeprazolu je průměrná AUC přibližně o 30 % vyšší u žen než u mužů. Po opakovaném podání není rozdíl mezi oběma pohlavími.

Tato pozorování nemají žádný vliv na dávkování přípravku naproxen/esomeprazol tablety s řízeným uvolňováním.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nejsou k dispozici žádné neklinické údaje získané s kombinací obou léčivých látek. Neexistují žádné známé interakce mezi naproxenem a esomeprazolem, které by ukazovaly na nové nebo synergistické nežádoucí farmakologické či farmako-toxikokinetické účinky, toxicitu, fyzikálně-chemické interakce nebo problémy se snášenlivostí jako výsledek této kombinace.

Naproxen

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií genotoxicity, kancerogenního potenciálu, embryofetální toxicity a fertility neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Hlavními nálezy při podávání vysokých dávek ve studiích toxicity po opakovaném perorálním podání u zvířat byly gastrointestinální dráždění a poškození ledvin, přičemž oba účinky se vztahují k inhibici syntézy prostaglandinů. Perorální podání naproxenu březím potkanů ve třetím trimestru březosti v peri- a postnatálních studiích mělo za následek obtížný porod. Jde o známý účinek této třídy sloučenin.

Esomeprazol

V neklinických překlenovacích studiích na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční toxicity nebylo zjištěno žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie na kancerogenitu u laboratorních potkanů, kterým byla podávána racemická směs, prokázala hyperplazii žaludečních ECL buněk a výskyt karcinoidů žaludku. Tyto žaludeční účinky u potkanů jsou výsledkem navozené hypergastrinémie v důsledku snížené tvorby žaludeční kyseliny a jsou pozorovány po dlouhodobém podávání inhibitorů sekrece žaludeční kyseliny u potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Kopolymer kyseliny methakrylové a ethylakrylátu (1:1), 30% disperze

Polysorbát 80

Glycerol-monostearát 40-55

Triethyl-citrát

Monohydrát laktosy

Sodná sůl kroskarmelosy

Natrium-stearyl-fumarát

Mikrokrystalická celulóza typ 112

Mikrokrystalická celulóza typ 302

Lehký oxid hořečnatý

Povidon K30

Kalcium-stearát

Potah tablety

Hypromelosa (E464)

Makrogol (E1521)

Oxid titaničitý (E171)

Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu a uchovávejte lahvičku dobře uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvička obsahující silikagelové vysoušedlo s uzávěrem s hliníkovým indukčním těsněním. Balíček obsahující vysoušedlo není určen ke konzumaci.

Velikosti balení: 30 nebo 60 tablet s řízeným uvolňováním.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Abdi Farma GmbH
Donnersbergstraße 4
64646 Heppenheim
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

29/481/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. 4. 2025

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 11. 2025