

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

VIMOVO 500 mg/20 mg módosított hatóanyagleadású tablettá

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

500 mg naproxén és 20 mg ezomeprazol (magnézium-trihidrát formájában).

Segédanyagok: A Vimovo nagyon kis, nem tartósításra való mennyiségben, 0,02 mg metil-parahidroxibenzoátot és 0,01 mg propil-parahidroxibenzoátot tartalmaz (lásd 4.4 és 6.1 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Módosított hatóanyagleadású tablettá

Bélben oldódó bevonatú (gyomornedv-ellenálló) naproxént és filmbevonatú ezomeprazolt tartalmaz.

Ovális, bikonvex, sárga tablettá, fekete tintával nyomott „500/20” jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az osteoarthritis, rheumatoid arthritis és spondylitis ankylopoetica tüneti kezelése olyan betegeknel, akiknel fennáll a nem szteroid gyulladáscsökkentő szerekkel (NSAID) járó gyomor- és/vagy nyombélfekély kialakulásának a veszélye, és amikor az alacsonyabb naproxén dózisokkal vagy más NSAID-okkal végzett kezelést nem tartják elegendőnek.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás felnőtteknél

Az adag naponta kétszer 1 tablettá (500 mg/20 mg).

A legalacsonyabb hatékony dózisnak a lehető legrövidebb ideig történő alkalmazásával a naproxén nemkívánatos hatásai minimálisra csökkenthetők (lásd 4.4 pont). A korábban NSAID-dal nem kezelt betegeknel egy alacsonyabb napi naproxén vagy más NSAID dózis adását kell mérlegelni. Ha a napi 1000 mg-os naproxén összdózist nem tartják megfelelőnek, akkor alternatív terápiás rezsimeket kell alkalmazni.

A kezelést az egyéni terápiás célok eléréséig kell folytatni, rendszeres időközönként felül kell vizsgálni, és kedvező hatás hiánya esetén abba kell hagyni.

A naproxénnek a bélben oldódó bevonatú formulából történő, késleltetett felszabadulása következtében a Vimovo nem az akut fájdalommal járó állapotok (például fogfájás vagy köszvény) kezelésére való. Ugyanakkor az osteoarthritis, rheumatoid arthritis és spondylitis ankylopoetica fellángolásai kezelhetők Vimovo-val.

Az alkalmazás módja

A Vimovo-t egészben, vízzel kell lenyelni, és tilos kettétörni, összerágni vagy összetörni.

A Vimovo-t legalább 30 perccel étkezés előtt javasolt bevenni (lásd 5.2 pont).

Speciális populációk

Beszűkült vesefunkciójú betegek

Enyhe - közepesen súlyos mértékben beszűkült vesefunkciójú betegeknél óvatosan kell alkalmazni, és a veseműködést gondosan monitorozni kell. Mérlegelni kell a naproxén napi összdózisának csökkentését (lásd 4.4 és 4.5 pont). Ha a napi 1000 mg-os naproxén összdózist nem tartják megfelelőnek, akkor alternatív terápiás rezsimeket kell alkalmazni.

A Vimovo alkalmazása a súlyosan beszűkült vesefunkciójú betegeknél (kreatinin-clearance <30 ml/perc) ellenjavallt, mivel a súlyos veseelégtelenségben szenvedő és a dializált betegeknél a naproxén metabolitok akkumulációját észlelték (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Károsodott májműködésű betegek

Enyhe - közepesen súlyos mértékben károsodott májműködésű betegeknél óvatosan kell alkalmazni, és a májfunkciót gondosan monitorozni kell. Mérlegelni kell a naproxén napi összdózisának csökkentését (lásd 4.4 és 5.2 pont). Ha a napi 1000 mg-os naproxén összdózist nem tartják megfelelőnek, akkor alternatív terápiás rezsimeket kell alkalmazni.

A Vimovo alkalmazása a súlyosan károsodott májműködésű betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 és 5.2 pont).

Időskorúak (> 65 év)

Idős korban fokozott a mellékhatások súlyos következményeinek a kockázata (lásd 4.4 és 5.2 pont). Ha a napi 1000 mg-os naproxén összdózist nem tartják megfelelőnek (például károsodott vesefunkciójú vagy alacsony testtömegű időseknél), akkor alternatív terápiás rezsimeket kell alkalmazni.

Gyermekek (≤ 18 év)

A Vimovo nem javasolt gyermekek számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt.

4.3 Ellenjavallatok

- A naproxénnel, az ezomeprazollal, a szubsztituált benzimidazolokkal vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni, ismert túlérzékenység.
- Aszpirin vagy egyéb, nem szteroid gyulladáscsökkentők alkalmazása előidézte asthma, urticaria vagy allergiás reakció az anamnesisben (lásd 4.4 pont).
- A terhesség harmadik trimesztere (lásd 4.6 pont).
- Súlyos májkárosodás (pl. Child-Pugh C stádium).
- Súlyos szívelégtelenség.
- Súlyosan beszűkült vesefunkció.
- Aktív ulcus pepticum (lásd 4.4 pont, gastrointestinalis hatások, *Naproxén*).
- Gastrointestinalis vérzés, cerebrovascularis vérzés vagy egyéb véralvadási zavarok (lásd 4.4 pont, Haematológiai hatások).
- A Vimovo-t tilos egyidejűleg atazanavirrel és nelfinavirrel alkalmazni (lásd 4.4 és 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedésekÁltalános tudnivalók

A Vimovo más, nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel, köztük a ciklooxygenáz-2 szelektív inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazását kerülni kell. A Vimovo adható együtt kis dóziszú aszpirinnel. (Lásd még 4.5 pont).

A tünetek megszüntetéséhez szükséges legalacsonyabb hatékony dózist a legrövidebb ideig történő alkalmazásával a nemkívánatos hatások minimálisra csökkenthetők (lásd 4.2 pont és a gastrointestinalis és a cardiovascularis kockázatok, alább).

Ha a napi 1000 mg-os naproxén összdózsist nem tartják megfelelőnek, akkor alternatív terápiás rezsimeket kell alkalmazni.

A nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel összefüggő, gastrointestinalis szövődmények kialakulásának kockázati tényezői közé tartozik a magas életkor, az antikoagulánsok, kortikoszteroidok, más NSAID-ok, köztük a kis dózisú acetilszalicilsav egyidejű alkalmazása, a legyengüléshez vezető cardiovascularis betegség, valamint az anamnesisben szereplő gyomor- és/vagy nyombélfekély.

Az olyan betegeknél, akiknél az alábbiak fennállnak, a naproxént csak az előny/kockázat-arány gondos mérlegelését követően szabad alkalmazni:

- Indukálható porphyriák.
- Szisztémás lupus erythematosus és kevert kötőszöveti betegség. Ezeknél a betegeknél magasabb lehet az asepticus meningitis kockázata.

A hosszú távú kezelést kapó betegeket (különösen azokat, akiket egy évnél tovább kezelnek), rendszeres ellenőrzés alatt kell tartani.

A Vimovo nagyon kis mennyiségben metil- és propil-parahidroxibenzoátot tartalmaz, melyek esetleg későbbiekben jelentkező allergiás reakciókat okozhatnak. (Lásd 2 és 6.1 pont).

Időskorúak

Naproxén: Idős korban nagyobb a mellékhatások, különösen a gastrointestinalis vérzés és perforatio gyakorisága, melyek végzetes kimenetelűek is lehetnek (lásd 4.2 és 5.2 pont). A Vimovo ezomeprazol összetevője idős korban csökkentette a fekélyek előfordulási gyakoriságát.

Gastrointestinalis hatások:

Naproxén: Az összes nem szteroid gyulladáscsökkentő esetén beszámoltak a kezelés alatt bármikor kialakuló, esetleg végzetes kimenetelű gastrointestinalis vérzésről, fekélyképződésről vagy perforatióról, amelyek jelentkezhetnek figyelmeztető tünetekkel, vagy az anamnesisben súlyos gastrointestinalis eseményekkel, vagy ezek nélkül is.

A nem szteroid gyulladáscsökkentők kapcsán kialakuló gastrointestinalis vérzés, fekélyképződés vagy perforatio kockázata nő az NSAID adagok emelésével, illetve azoknál a betegeknél, akiknek az anamnesisében ulcus szerepel, különösen akkor, ha az vérzéssel vagy perforációval szövődött (lásd 4.3 pont), valamint idős korban. Ezeknek a betegeknek a kezelését a rendelkezésre álló legalacsonyabb dózissal kell elkezdni. Ezeknél a betegeknek, valamint az olyan betegeknek is, akiknél alacsony dózisú aspirin vagy olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazására vagy szükség, amelyek vélhetően növelik a gastrointestinalis kockázatot, protektív szerekekkel (pl. mizoproszol vagy protonpumpa-inhibitorok) végzett kombinált kezelést kell mérlegelni (lásd alább és 4.5 pont). A Vimovo ezomeprazol összetevője egy protonpumpa-inhibitor.

Azoknak a betegeknek, - különösen, ha időskorúak - akiknek az anamnesisében gastrointestinalis toxicitás szerepel, minden szokatlan, hasi tünetet jelenteniük kell (különösen a gastrointestinalis vérzést), főként a kezelés kezdeti stádiumaiban.

Elővigyázatosság szükséges a nem szteroid gyulladáscsökkentők és olyan gyógyszerek együttdása esetén, amelyek növelhetik a fekélyképződés és a vérzés kockázatát, mint például az orális kortikoszteroidok, az antikoagulánsok, mint a warfarin, a szelektív szerotonin-visszavétel gátlók vagy a thrombocytá-aggregáció-gátlók, mint az aspirin (a Vimovo kis dózisú aspirinnel történő alkalmazására vonatkozó információkat lásd a 4.5 pontban).

A fekélyek szövődményeit, például a vérzést, perforatiót és obstructiót a Vimovo-val végzett vizsgálatokban nem tanulmányozták.

Ha a Vimovo-t kapó betegeknek gastrointestinalis vérzés vagy fekély alakul ki, akkor a kezelést abba kell hagyni (lásd 4.3 pont).

A nem szteroid gyulladáscsökkentőket óvatosan kell adni az olyan betegeknek, akiknek az anamnesisében gastrointestinalis megbetegedés szerepel (colitis ulcerosa, Crohn-betegség), mivel ezek a betegségek exacerbálódhatnak (lásd 4.8 pont, Nemkívánatos hatások, mellékhatások).

Ezomeprazol: Bármilyen alarmírozó tünet (pl. jelentős, nem szándékos fogyás, visszatérő hányás, dysphagia, haematemesis vagy melaena) meglétekor, és akkor, ha gyomorfekélyre van gyanú, vagy az igazolódott, a malignitást ki kell zárni, mivel az ezomeprazol-magnézium csökkentheti a tüneteket, és késleltetheti a diagnózist.

Annak ellenére is jelentkezhet dyspepsia, hogy a kombinált tabletta ezomeprazolt tartalmaz (lásd 5.1 pont).

Protonpumpa-gátlókkal végzett kezelés a gastrointestinalis fertőzések, mint pl. a *Salmonella*- vagy a *Campylobacter*-fertőzés kockázatának kismértékű növekedéséhez vezethet (lásd 5.1 pont).

Az ezomeprazol, mint minden savcsökkentő gyógyszer, a hypo- vagy achlorhydria következtében csökkentheti a B₁₂-vitamin (cianokobalamin) felszívódását. Erre gondolni kell azoknál a hosszantartó kezelésben részesülő betegeknél, akiknél a szervezet raktárai lecsökkentek, vagy akiknél a B₁₂-vitamin felszívódás csökkenésének kockázati tényezői állnak fent.

Cardiovascularis és cerebrovascularis hatások

Naproxén: Azoknál a betegeknél, akiknek az anamnesisében hipertonia és/vagy enyhe - közepesen súlyos pangásos szívelégtelenség szerepel, megfelelő ellenőrzésre és tanácsadásra van szükség, mivel a nem szteroid gyulladáscsökkentő kezeléssel összefüggésben folyadékretencióról és oedemáról számoltak be.

Klinikai vizsgálati és epidemiológiai adatok arra utalnak, hogy a koxibok és néhány nem szteroid gyulladáscsökkentő (különösen nagy dózisokban és hosszan tartó kezelésként adva) az artériás thromboticus események (pl. myocardialis infarctus vagy stroke) kockázatának enyhe emelkedésével járhatnak. Noha az adatok arra utalnak, hogy a naproxén (napi 1000 mg) alkalmazása alacsonyabb kockázattal járhat, bizonyos kockázat azért nem zárható ki.

Azokat a betegeket, akiknek nem beállított hypertóniájuk, pangásos szívelégtelenségük, igazolt ischaemiás szívbetegségük, perifériás verőérbetegségük és/vagy cerebrovascularis betegségük van, csak gondos mérlegelés után szabad naproxénnel kezelni. Hosszútávú kezelés megkezdése előtt hasonló megfontolásokat kell tenni az olyan betegeknél, akik cardiovascularis események kockázati tényezőivel rendelkeznek (pl. hipertonia, hyperlipidaemia, diabetes mellitus, dohányzás).

Renalis hatások

Naproxén: A nem szteroid gyulladáscsökkentők hosszú távú alkalmazása renalis papillaris necrosist és egyéb vesekárosodásokat idézett elő. Az olyan betegeknél, akiknél a renalis prosztaglandinoknak kompenzatórikus szerepe van a veseperfúzió fenntartásában, renalis toxicitást is észleltek. Az ilyen betegeknél egy nem szteroid gyulladáscsökkentő adása a prosztaglandin-képzés és ennek következtében a renalis véráramlás dóziszfüggő csökkenését okozhatja, ami már tényleges renalis decompensatiót válthat ki. Ennek a reakciónak azoknál a betegeknél a legnagyobb a kockázata, akiknek károsodott a veseműködésük, hypovolaemiájuk, szívelégtelenségük, májműködési zavaruk, sóhiányuk van, akik diuretikumokat és ACE-gátlókat szednek, valamint az idősek. A nem szteroid gyulladáscsökkentő kezelés megszüntetése után rendszerint helyreáll a kezelést megelőző állapot (lásd még alább, valamint 4.2 és 4.5 pont).

Alkalmazás beszűkült vesefunkciójú betegeknél

Mivel a naproxén és annak metabolitjai nagymértékben (95%) glomeruláris filtráción keresztül a vizelettel választódnak ki, ezért nagyon óvatosan kell alkalmazni az olyan betegeknél, akiknek beszűkült a vesefunkciója, és ezeknél a betegeknél a szérum kreatininszint és/vagy a kreatinin-clearance ellenőrzése javasolt. A VIMOVO alkalmazása ellenjavallt az olyan betegeknél, akiknek a kiindulási kreatinin-clearance-e kevesebb, mint 30 ml/perc (lásd 4.3 pont).

A haemodialysis a nagyfokú fehérjekötődés miatt nem csökkenti a naproxén plazmakoncentrációját.

Bizonyos betegeknél, különösen azoknál, akiknél a vesék vérellátása extracellularis volumenhiány, cirrhosis hepatitis, korlátozott nátriumbevitel, pangásos szívelégtelenség és korábbi vesebetegség miatt károsodott, a vesefunkciót a Vimovo-kezelés előtt és alatt vizsgálni kell. Azok az idős betegek, akiknél a vesefunkció romlása várható, valamint az olyan betegek, akik diuretikumokat alkalmaznak, ugyanebbe a kategóriába eshetnek. A naproxén-metabolitok lehetséges túlzott akkumulációjának elkerülése érdekében ezeknél a betegeknél mérlegelni kell a napi adag csökkentését.

Hepaticus hatások

A nem szteroid gyulladáscsökkentőket szedő betegeknél egy vagy több májfunkciós vizsgálati érték enyhe emelkedése előfordulhat. A hepaticus eltérések inkább hypersensitivitás, semmint direkt toxicitás következményei lehetnek. Ritkán súlyos hepaticus reakciókról, köztük icterusról és fatális fulmináns hepatitisről, májnekrozisról és májelégtelenségről számoltak be, melyek némelyike végzetes kimenetelű volt.

Hepatorenalis szindróma

NSAID-ok alkalmazása súlyos máj-cirrhosisban szenvedő betegeknél akut veseelégtelenséggel járhat. Ezeknek a betegeknél gyakran egyidejű coagulopathiájuk is van, mely a véralvadási faktorok nem megfelelő szintézisével függ össze. A naproxénnel kapcsolatos thrombocytá-gátló hatás tovább növelheti a súlyos vérzés kockázatát ezeknél a betegeknél.

Haematologiai hatások

Naproxén: Azokat a betegeket, akiknek véralvadási zavaruk van vagy olyan gyógyszeres kezelést kapnak, amelyek befolyásolják a haemostasist, gondosan ellenőrizni kell, ha naproxén-tartalmú készítményt alkalmaznak.

Azoknál a betegeknél, akiknél magas a vérzés kockázata, és azoknál, akik teljes antikoaguláns kezelésben részesülnek (pl. dikumarol-származékok), fokozott lehet a vérzés kockázata, ha egyidejűleg naproxént tartalmazó készítményt kapnak (lásd 4.5 pont).

A naproxén csökkenti a thrombocytá-aggregációt, és megnyújtja a vérzési időt. Erre a hatásra a vérzési idő meghatározásakor gondolni kell.

Ha a Vimovo-val kezelt betegeknél bármilyen eredetű aktív és klinikailag jelentős vérzés alakul ki, akkor a kezelést abba kell hagyni.

Ocularis hatások

Naproxén: A nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel végzett állatkísérletekben észlelt ocularis káros hatások miatt, ha a látásban bármilyen változás vagy romlás következik be, szemészeti vizsgálat végzése javasolt.

Dermatologiai hatások

Naproxén: Nagyon ritkán a nem szteroid gyulladáscsökkentők alkalmazásával kapcsolatban súlyos bőrreakciókról, köztük exfoliatív dermatitisről, Stevens-Johnson szindrómáról és toxicus epidermalis necrolysisről számoltak be, melyek némelyike fatális volt (lásd 4.8 pont). Úgy tűnik, a betegeknél ezeknek a reakcióknak a veszélye a kezelés korai szakában a legnagyobb, az esetek többségében a reakció jelentkezése a kezelés első hónapján belül fordult elő. A Vimovo adását a bőrkiütés, a nyálkahártya-laesio vagy bármilyen túlérzékenységi tünet első megjelenésekor abba kell hagyni.

Anaphylaxiás (anaphylactoid) reakciók

Naproxén: Érzékeny egyéneknél túlérzékenységi reakciók jelentkezhetnek.

Anaphylaxiás (anaphylactoid) reakciók egyaránt jelentkezhetnek olyan betegeknél, akiknek szerepel az anamnesisében túlérzékenység vagy aszpirin- vagy más, nem szteroid gyulladáscsökkentő vagy naproxént tartalmazó készítmény-expozíció, és olyanoknál is, akiknél nem. Ezek olyan egyéneknél is

kialakulhatnak, akiknek az anamnesisében angiooedema, bronchospasticus hyperreaktivitás (pl. asthma), rhinitis és orr-polyp szerepel.

Meglévő asthma

Naproxén: Az aszpirin alkalmazása olyan betegeknél, akiknek aszpirin-szenzitív asthmájuk van, súlyos bronchospasmussal járt, ami halálos is lehet. Mivel az ilyen, aszpirin-szenzitív betegeknél az aszpirin és a nem szteroid gyulladáscsökkentők közötti kereszt-reaktivitásról, köztük bronchospasmusról számoltak be, ezért az aszpirin-szenzitivitásnak ebben a formájában szenvedő betegeknél nem szabad Vimovo-t adni (lásd 4.3 pont), és azt a már meglévő asthmában szenvedő betegeknél óvatosan kell alkalmazni.

Gyulladás

Naproxén: A naproxén lázcsillapító és gyulladáscsökkentő hatása csökkentheti a lázat és a gyulladás egyéb tüneteit, ezért azok diagnosztikai felhasználhatósága csökken.

Női fertilitás

A Vimovo, mint bármelyik olyan gyógyszer, amelyről ismert, hogy gátolja a ciklooxigenáz / prosztaglandin-szintézist, ronthatja a női fertilitást, és olyan nőknél nem javasolt az alkalmazása, akik teherbe kívánnak esni. Azoknál a nőknél, akik nehezen esnek teherbe, vagy meddőség miatt vizsgálják őket, mérlegelni kell a Vimovo abbahagyását (lásd 4.6 pont).

Más gyógyszerekkel történő kombináció:

Az atazanavir protonpumpa-inhibitorokkal történő együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont). Ha az atazanavir és egy protonpumpa-inhibitor kombinálását elkerülhetetlennek ítélik, akkor szoros klinikai monitorozás (pl. vírusterhelés) javasolt, az atazanavir dózisének 400 mg-ra történő emelésével, 100 mg ritonavir mellett. A 20 mg-os ezomeprazol adagot nem szabad túllépni, ezért a Vimovo-t tilos atazanavirrel egyidejűleg alkalmazni (lásd 4.3 pont).

Az ezomeprazol egy CYP2C19-inhibitor. Az ezomeprazol-kezelés elkezdésekor és befejezésekor gondolni kell a CYP2C19-en keresztül metabolizálódó gyógyszerekkel való kölcsönhatás lehetőségére. A klopidozgrél és az omeprazol között kölcsönhatást észleltek (lásd 4.5 pont). Ennek az interakciónak a klinikai jelentősége bizonytalan. Elővigyázatosságból az ezomeprazol és a klopidozgrél egyidejű alkalmazását kerülni kell.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Az egyidejű alkalmazás ellenjavallatai (lásd 4.3 pont).

Antiretrovirális szerek

A jelentések szerint az omeprazol, a D+S omeprazol (ezomeprazol) racém keveréke kölcsönhatásba lép néhány retrovírus-ellenes gyógyszerrel. Az ezek mögött a kölcsönhatások mögött meghúzódó mechanizmusok klinikai jelentősége nem minden esetben ismert. A gyomor pH-értékének az omeprazol-kezelés alatti megemelkedése megváltoztathatja az antiretrovirális gyógyszerek felszívódását. További, lehetséges kölcsönhatási mechanizmusok a CYP2C19-en keresztül mennek végbe. Néhány antiretrovirális gyógyszer, például atazanavir és nelfinavir esetén csökkent szérumszintről számoltak be, ha omeprazzal adják együtt. Az omeprazol (naponta egyszer 40 mg) 300 mg atazanavirrel/100 mg ritonavirrel történő együttes adása egészséges önkénteseknél az atazanavir-expozíció jelentős csökkenését eredményezte (az AUC, a C_{max} és a C_{min} megközelítőleg 75%-os csökkenése). Az atazanavir dózis 400 mg-ra történt emelése nem kompenzálta az omeprazol atazanavir-expozícióra gyakorolt hatását. Az omeprazol (naponta egyszer 40 mg) egyidejű alkalmazása a nelfinavir átlagos AUC-jét, C_{max} -át és C_{min} -át 36–39%-kal, és a farmakológiai aktív M8 metabolit AUC-jét, C_{max} -át és C_{min} -át 75–92%-kal csökkentette.

Más antiretrovirális gyógyszer, például a szakvinavir esetén emelkedett szérumszintről számoltak be. Van néhány olyan antiretrovirális gyógyszer is, melyek esetén változatlan szérumszintről számoltak be, ha omeprazzal adják együtt.

A Vimovo-val és az atazanavirrel interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Azonban az omeprazol és az ezomeprazol hasonló farmakodinámiás és farmakokinetika tulajdonságai miatt az atazanavir és nelfinavir ezomeprazzal történő egyidejű alkalmazása nem javasolt, és a Vimovo-val történő egyidejű adása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Elővigyázatosságot igénylő egyidejű alkalmazás

Más fájdalomcsillapítók, beleértve a ciklooxygenáz-2 szelektív inhibitorokat is:

Két vagy több nem szteroid gyulladáscsökkentő egyidejű alkalmazását kerülni kell, mivel ez növelheti a mellékhatások, különösen a gastrointestinalis fekélyek és a vérzés kockázatát. A Vimovo-nak a kis dózisú aszpirin (≤ 325 mg/nap) kivételével más, nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel történő egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Aszpirin

A Vimovo adható kis dózisú aszpirin- (≤ 325 mg/nap) kezeléssel együtt. A klinikai vizsgálatokban a Vimovo-t kis dózisú aszpirinnel együtt szedő betegeknél nem volt magasabb a gyomorfekélyek előfordulása, mint a csak Vimovo-t szedő betegeknél (lásd 5.1 pont). Ugyanakkor az aszpirin és a Vimovo egyidejű alkalmazása még növelheti a súlyos, nemkívánatos események kockázatát (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Ciklosporin és takrolimusz

Más, nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerekhez hasonlóan, a nephrotoxicitás emelkedett kockázata miatt a ciklosporin együttes adásakor elővigyázatosság javasolt.

Fennáll a nephrotoxicitás lehetséges kockázata, ha a nem szteroid gyulladáscsökkentőket takrolimusszal adják együtt.

Diuretikumok

Klinikai vizsgálatok, valamint a forgalomba hozatal követő megfigyelések azt mutatták, hogy a nem szteroid gyulladáscsökkentők a betegek egy részénél csökkenthetik a furoszemid és a tiazidok natriuretikus hatását. Ezt a választ a renalis prosztaglandin-szintézis gátlásának tulajdonították. A nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel történő egyidejű kezelés alatt a betegnél gondosan figyelni kell a veseelégtelenség tüneteit, valamint biztosítani kell a diuretikum hatásosságát (lásd 4.4 pont).

Szelektív szerotonin-visszavétel gátlók (SSRI-k)

A nem szteroid gyulladáscsökkentők, köztük a COX-2 szelektív inhibitorok és az SSRI-k egyidejű alkalmazása növeli a gastrointestinalis vérzés kockázatát (lásd 4.4 pont).

Kortikoszteroidok

Magasabb a gastrointestinalis vérzés kockázata, ha a kortikoszteroidokat nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel, köztük a COX-2 szelektív inhibitorokkal kombinálják. Elővigyázatosság szükséges, ha a nem szteroid gyulladáscsökkentőket kortikoszteroidokkal adják egyidejűleg (lásd 4.4 pont).

ACE-inhibitorok

Beszámolók arra utalnak, hogy a nem szteroid gyulladáscsökkentők csökkenthetik az ACE-inhibitorok vérnyomáscsökkentő hatását, és növelhetik az ACE-inhibitorok alkalmazásával járó beszűkült veseműködés kockázatát. Ezért ezt a kombinációt a károsodott veseműködésű betegeknek, különösen az időskorú betegeknek óvatosan kell adni.

Digoxin

A nem szteroid gyulladáscsökkentők emelhetik a szívglikozidok plazmaszintjét, ha azokat szívglikozidokkal, például digoxinnal adják egyidejűleg.

Lítium

A nem szteroid gyulladáscsökkentők a plazma lítiumszint emelkedését és a lítium renalis clearance-ének csökkenését idézték elő. Ezeket a hatásokat a renalis prosztaglandin-szintézis nem

szteroid gyulladáscsökkentők által történő gátlásának tulajdonították. Ezért a nem szteroid gyulladáscsökkentők és a lítium egyidejű adásakor a betegeknél gondosan figyelni kell a lítium okozta toxicitás tüneteit.

Metotrexát

Mivel beszámoltak arról, hogy a naproxén más, nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerekhez hasonlóan állatkísérletekben csökkentette a metotrexát tubularis szekrécióját, ezért toxicitásának esetleges felerősödése miatt a metotrexát egyidejű adásakor elővigyázatosság javasolt.

Szulfonilureák, hidantoinok

A naproxén erősen kötődik a plazmában lévő albuminhoz, így fennáll az albuminhoz erősen kötődő gyógyszerekkel, például a szulfonilureákkal és hidantoinokkal való kölcsönhatás elméleti lehetősége. Az egyidejűleg naproxént és hidantoint vagy szulfonamidot, illetve szulfonilureát kapó betegeket obszerválni, és a dózist szükség esetén módosítani kell.

Klopidogréll

Egy keresztezett elrendezésű klinikai vizsgálatban 5 napig klopidogrélt (300 mg-os telítő dózist, amit napi 75 mg-os adag követett) adtak önmagában és omeprazollal együtt (80 mg-ot a klopidogréllal egyidőben). A klopidogréll aktív metabolitjának expozíciója 46%-kal (1. nap) és 42%-kal (5. nap) csökkent, ha a klopidogréllt és az omeprazolt együtt adták. A thrombocyta-aggregáció átlagos gátlása (IPA) 47%-kal (24 óra) és 30%-kal (5. nap) csökkent, ha a klopidogréllt és az omeprazolt együtt adták. Egy másik vizsgálatban kimutatták, hogy a klopidogréll és az omeprazol eltérő időben történő adása nem előzte meg a kölcsönhatásukat, amit valószínűleg az omeprazolnak a CYP2C19-re gyakorolt gátló hatása vált ki. Megfigyeléses és klinikai vizsgálatok során ellentmondó adatokról számoltak be ennek a PK/PD kölcsönhatásnak a major cardiovascularis eseményekre gyakorolt klinikai hatásairól.

Antikoagulánsok és thrombocyta-aggregáció inhibitorok

A nem szteroid gyulladáscsökkentők fokozhatják az orális antikoagulánsok (pl. warfarin, dikumarol), a heparinok és a thrombocyta-aggregáció inhibitorok hatásait (lásd 4.4 pont).

A warfarinnal kezelt betegeknél 40 mg ezomeprazol egyidejű alkalmazásakor kimutatták, hogy a warfarin kevésbé potens R izomerje minimális plazmakoncentrációjának enyhe emelkedése ellenére a véralvadási idők az elfogadott tartományon belül maradtak. Ugyanakkor a forgalomba hozatalt követő alkalmazás kapcsán a warfarinnal végzett egyidejű kezelés alatt az INR klinikailag jelentős emelkedésével járó esetekről számoltak be. Warfarinnal vagy más kumarin-származékokkal végzett kezelés elkezdésekor és befejezésekor szoros monitorozás javasolt.

Béta receptor-blokkoló

A naproxén és más, nem szteroid gyulladáscsökkentők csökkenthetik a propranolol és egyéb béta-blokkolók vérnyomáscsökkentő hatását.

Probenecid

Az egyidejűleg adott probenecid növeli a naproxén anion plazmaszintjét, és jelentősen megnyújtja annak plazma felezési idejét.

Gyógyszerek, melyek felszívódása a gyomor pH-jától függ

Az ezomeprazol és egyéb PPI kezelés során kialakuló gyomorsósav-szuppresszió mérsékelheti vagy megnövelheti más gyógyszerek felszívódását, ha azok felszívódása a gyomor pH-jától függ. Hasonlóan más gyógyszerekhez, melyek csökkentik a gyomor savasságát, az olyan gyógyszerek felszívódása, mint pl. a ketokonazol, az itraconazol, a pozakonazol és az erlotinib csökkenhet, míg az olyan gyógyszerek felszívódása, mint pl. a digoxin növekedhet az ezomeprazol kezelés ideje alatt. A pozakonazzal és az erlotinibbel történő egyidejű alkalmazását kerülni kell. Az omeprazol (napi 20 mg) és a digoxin, egészséges alanyokban történő együttes alkalmazásakor a digoxin biohasznosulása 10%-kal megemelkedett (legfeljebb 30%-ig 10 személyből 2 személy esetében).

A gyógyszerkölsönhatásokra vonatkozó egyéb információk

Az ezomeprazol és akár a naproxén (nem szelektív NSAID), akár a rofekoxib (COX-2 szelektív NSAID) egyidejű alkalmazását értékelő vizsgálatok nem azonosítottak semmilyen, klinikailag jelentős kölcsönhatást.

Más, nem szteroid gyulladáscsökkentőkhöz hasonlóan a kolesztiramin egyidejű alkalmazása késleltetheti a naproxén felszívódását.

Egészséges önkénteseknél 40 mg ezomeprazol egyidejű alkalmazása a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) 32%-os emelkedését és az eliminációs felezési idő ($t_{1/2}$) 31%-os megnyúlását eredményezte, de nem emelte jelentősen a ciszaprid plazma csúcskoncentrációját. A ciszaprid önmagában történő adását követően a QTc-távolság enyhe megnyúlását észlelték, ami nem nyúlt tovább, ha a ciszapridot ezomeprazollal kombinálva adták (lásd még 4.4 pont).

Kimutatták, hogy az ezomeprazolnak nincs klinikailag jelentős hatása az amoxicillin és a kinidin farmakokinetikájára.

Az ezomeprazol gátolja a CYP2C19-et, az ezomeprazolt metabolizáló fő enzimet. Az ezomeprazolt a CYP3A4 is metabolizálja. Ezekkel az enzimekkel kapcsolatban a következőket figyelték meg:

- 30 mg ezomeprazol egyidejű alkalmazása a CYP2C19-szubsztrát diazepam clearance-ének 45%-os csökkenését eredményezte. Nem valószínű, hogy ennek a kölcsönhatásnak klinikai jelentősége lenne.
- 40 mg ezomeprazol egyidejű alkalmazása epilepsziás betegeknél a fenitoin minimális plazmaszintjének a 13%-os emelkedését eredményezte.
- Az ezomeprazol és egy kombinált CYP2C19- és CYP3A4-inhibitor, mint például a vorikonazol egyidejű alkalmazása az ezomeprazol-expozíció több mint kétszeres megemelkedését eredményezheti.
- Az ezomeprazol és egy CYP3A4-inhibitor, a klaritromicin (naponta kétszer 500 mg) egyidejű alkalmazása az ezomeprazol-expozíció (AUC) több mint kétszeres megemelkedését eredményezte.

Ezen esetek egyikében sem szükséges az ezomeprazol adagjának a módosítása.

Ismert CYP2C19 vagy CYP3A4 induktorok vagy mindkét enzim induktora (mint pl. rifampicin és orbáncfű) az ezomeprazol szérumszintjének csökkenését eredményezheti az ezomeprazol metabolizmusának felgyorsítása által.

Az omeprazol, valamint az ezomeprazol CYP2C19-inhibitorokként hatnak. Egy keresztezett vizsgálatban, egészséges alanyoknak 40 mg dózisokban adott omeprazol hatására a cilosztazol maximális plazmakoncentrációja (C_{max}) 18%-kal, az idő-plazmakoncentráció görbe alatti terület (AUC, area under the curve) értéke 26%-kal, továbbá az egyik aktív metabolitjának C_{max} értéke 29%-kal, AUC értéke pedig 69%-kal megemelkedett.

Állatkísérletes adatok azt mutatják, hogy a nem szteroid gyulladáscsökkentők fokozhatják a kinolon antibiotikumokkal járó convulsiók kockázatát. A kinolonokat szedő betegeknél magasabb lehet a convulsiók kialakulásának a kockázata.

A gyógyszer és a laboratóriumi vizsgálatok közötti kölcsönhatás

A naproxén csökkentheti a thrombocyta-aggregációt, és megnyújthatja a vérzési időt. Erre a hatásra a vérzési idő meghatározásakor gondolni kell.

A naproxén adása a 17-ketogén szteroidok vizeletszintjének emelkedését eredményezheti, mivel a gyógyszer és/vagy annak metabolitjai kölcsönhatásba léphetnek az ehhez a vizsgálathoz használt m-di-nitrobenzénnel. Bár úgy tűnik, hogy a 17-hidroxi-kortikoszteroid mérésére szolgáló vizsgálat (Porter-Silber-féle teszt) eredménye nem változik meg, de ha a mellékveseműködés vizsgálatára a

Porter-Silber-féle tesztet alkalmazzák, akkor annak elvégzése előtt a naproxén-kezelés 72 órával korábban történő, átmeneti felfüggesztése javasolt.

A naproxén kölcsönhatásba léphet az 5-hidroxi-indolecetsav (5HIAA) néhány vizeletvizsgálati módszerével.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Naproxén:

A prosztaglandin-szintézis gátlása károsan befolyásolhatja a terhességet és/vagy az embrionális/magzati fejlődést. Epidemiológiai vizsgálatokból származó adatok arra utalnak, hogy egy prosztaglandin-szintézis inhibitornak a kora terhesség alatt történő alkalmazása után megnő a vetélés, a cardiális malformatio és a gastroschisis kockázata. A cardiovascularis malformatio abszolút kockázata kevesebb mint 1%-ról legfeljebb kb. 1,5%-ra nőtt. A kockázat várhatóan a dózissal és a kezelés időtartamával együtt nő. Állatoknál kimutatták, hogy egy prosztaglandin-szintézis inhibitor a pre- és posztimplantációs veszteség és az embrionális-magzati letalitás növekedését eredményezi. Emellett az olyan állatoknál, amelyeknek az organogenesis időszaka alatt egy prosztaglandin-szintézis inhibitorot adtak, nőtt a különböző malformatiók, köztük a cardiovascularis malformatiók előfordulási gyakorisága.

Ezomeprazol:

Az ezomeprazol terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatban korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az epidemiológiai vizsgálatokból következően, az omeprazol racém keverék expozíciónak kitett, nagyszámú terhességre vonatkozó adatok nem jeleznek malformatív előidéző vagy foetotoxicus hatásokat. Az ezomeprazzal végzett állatkísérletek nem utalnak az embrionális/magzati fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra. A racém keverékkel végzett állatkísérletek nem utalnak a terhességet, szülést vagy szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra.

A Vimovo-t a terhesség első és második trimesztere alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van. Ha a Vimovo-t olyan nő alkalmazza, aki teherbe próbál esni, vagy a terhesség első és második trimeszterében van, akkor a kezelésnek a lehető legrövidebb ideig kell tartania.

A terhesség harmadik trimesztere alatt minden prosztaglandin-szintézis inhibitor az alábbiaknak teheti ki a magzatot:

- cardiopulmonalis toxicitás (a ductus arteriosus Botalli korai záródása és pulmonalis hypertonia);
- renalis dysfunctio, ami oligohydramnióval járó veseelégtelenségig progrediálhat;

az anyát és az újszülöttet a terhesség végén:

- a vérzési idő esetleges megnyúlása, ami egy olyan thrombocytá-aggregáció ellenes hatás, ami már nagyon kis dózisok mellett is jelentkezhet,
- az uterus contractiók gátlása, ami késői vagy elhúzódó szülést eredményez.

Ennek következtében a Vimovo ellenjavallt a terhesség harmadik trimesztere alatt.

Termékenység

A nem szteroid gyulladáscsökkentők, mint a naproxén alkalmazása károsíthatja a női fertilitást. A Vimovo alkalmazása nem javasolt az olyan nőknél, akik teherbe kívánnak esni.

Szoptatás

A naproxén kis mennyiségben kiválasztódik a humán anyatejbe. Nem ismert, hogy az ezomeprazol kiválasztódik-e a humán anyatejbe.

Egy, az omeprazol racém keverékére vonatkozóan publikált esetismertetés a humán anyatejbe történő, kis mennyiségű kiválasztódást jelzett (a testtömegre korrigált dózis < 7%). A Vimovo alkalmazása nem javasolt a szoptatás alatt.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Gépjárművek vezetésekör vagy gépek kezelésekor tekintetbe kell venni, hogy a Vimovo alkalmazása után jelentett mellékhatások egy része (pl. szédülés) csökkentheti a reakciókészséget.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A tableta formulába azonnali hatóanyagleadású ezomeprazol került, hogy csökkentse a naproxén okozta gastrointestinalis mellékhatások előfordulási gyakoriságát. Kimutatták, hogy a Vimovo az önmagában adott naproxénhez képest jelentősen csökkenti a gyomorfekélyek és a nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel járó, a tápcsatorna felső részét érintő nemkívánatos események kialakulását (lásd 5.1 pont).

Az egyes hatóanyagok, a naproxén és az ezomeprazol jól megállapított biztonságossági profiljához képest a Vimovo-kezelés alatt az egész vizsgálati populációban (n = 1157) sem azonosítottak új biztonságossági problémát.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A mellékhatások gyakoriság és szervrendszeri kategória szerint kerültek osztályozásra.

A gyakorisági kategóriák az alábbi megegyezés szerint kerültek megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

VIMOVO

Az alábbi mellékhatásokat a Vimovo-t a klinikai vizsgálatok alatt szedő betegeknél jelentették.

	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Fertőző betegségek és parazita fertőzések			fertőzés	diverticulitis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek				eosinophilia, leukopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek				túlérzékenységi reakciók
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			étvágyzavar	folyadékretenció, hyperkalemia, hyperuricemia
Pszichiátriai kórképek			szorongás, depresszió, insomnia	zavartság, szokatlan álmok

	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Idegrendszeri betegségek és tünetek		szédülés, fejfájás, ízérvészavar	paraesthesia, ájulás	somnolencia, tremor
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			tinnitus, vertigo	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			arrhythmia, palpitatiók	myocardialis infarctus, tachycardia
Érbetegségek és tünetek		hypertonia		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			asthma, bronchospasmus, dyspnoe	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	dyspepsia	hasi fájdalom, székrekedés, hasmenés, oesophagitis, flatulencia, gyomor-/nyombélfekély*, gastritis, hányinger, hányás	szájszárazság, bűfögés, gastrointestinalis vérzés, stomatitis	glossitis, haematemesis, rectalis vérzés
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		bőrkiütés	dermatitis, hyperhidrosis, pruritis, urticaria	alopecia, ecchymosis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		arthralgia	myalgia	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek				proteinuria, veseelégtelenség
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek				menstruációs zavarok
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		oedema	gyengeség, fáradtság, láz	

	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei			kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, emelkedett szérumban kreatininszint	

*tervezett rutin endoszkópiával kimutatva

Naproxén:

Az alábbi mellékhatásokat a naproxént a klinikai vizsgálatok alatt szedő betegeknél és a forgalomba hozatalt követően jelentették.

	Gyakori	Nem gyakori/Ritka
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	diverticulitis	asepticus meningitis, fertőzés, sepsis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		agranulocytosis, aplasticus anaemia, eosinophilia, granulocytopenia, haemolyticus anaemia, leukopenia, lymphadenopathia, pancytopenia, thrombocytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek		anaphylaxiás reakciók, anaphylactoid reakciók, túlérzékenységi reakciók
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		étvágyzavar, folyadékretenció, hyperglykaemia, hyperkalaemia, hyperuricemia, hypoglykaemia, testsúlyváltozások
Pszichiátriai kórképek	depresszió, insomnia	izgatottság, szorongás, confusio, szokatlan álmok, hallucinációk, idegesség
Idegrendszeri betegségek és tünetek	szédülés, álmoság, fejfájás, megszédülés, vertigo	kognitív dysfunctio, coma, convulsiók, koncentrációs zavar, opticus neuritis, paraesthesia, ájulás, tremor
Szembetegségek és szemészeti tünetek	látászavarok	homályos látás, conjunctivitis, cornea homály, papilla oedema, papillitis
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	tinnitus, hallászavarok	halláskárosodás
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	palpitációk	arrhythmia, pangásos szívelégtelenség, myocardialis infarctus, tachycardia
Érbetegségek és tünetek		hypertonia, hypotonia, vasculitis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	dyspnoe	asthma, bronchospasmus, eosinophiliás pneumonitis, pneumonia, pulmonalis oedema, légzésdepresszió

	Gyakori	Nem gyakori/Ritka
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	dyspepsia, hasi fájdalom, hányinger, hányás, hasmenés, székrekedés, gyomorégés, pepticus fekélyek, stomatitis	szájszárazság, oesophagitis, gyomorfekély, gastritis, glossitis, büfögés, flatulencia, gyomor-/nyombélfekély, gastrointestinalis vérzés és/vagy perforatio, melaena, haematemesis, pancreatitis, colitis, gyulladáscélbetegség exacerbációja (colitis ulcerosa, Crohn-betegség), nem pepticus gastrointestinalis fekélyképződés, rectalis vérzés, stomatitis ulcerosa
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		cholestasis, hepatitis, icterus, májelégtelenség
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	pruritus, ecchymosis, purpura, bőrkiütések	alopecia, exanthema, urticaria, bullosus reakciók, köztük Stevens-Johnson szindróma és toxicus epidermalis necrolysis (TEN), erythema multiforme, erythema nodosum, fixált gyógyszer eruptio, lichen planus, szisztémás lupus erythematosus, fotoszenzitív dermatitis, fotoszenzitivitási reakciók, köztük porphyria cutanea tardára (pseudoporphyria) emlékeztető, ritka esetek, exfoliatív dermatitis, angioneuroticus oedema, pustula képződéssel járó reakció
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		izomgyengeség, myalgia
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		glomerulonephritis, haematuria, interstitialis nephritis, nephrosis szindróma, oliguria/polyuria, proteinuria, veseelégtelenség, renalis papillaris necrosis, tubularis necrosis
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek		infertilitás, menstruációs zavarok
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	fáradtság, oedema, verejtékezés, szomjúság	gyengeség, rossz közérzet, láz
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		kóros májfunkciós vizsgálati eredmények, megnyúlt vérzési idő, emelkedett szérumszint

Ezomeprazol:

A bélben oldódó bevonatú ezomeprazzal végzett klinikai vizsgálati program során és/vagy a forgalomba hozatalt követően a következő, gyógyszer okozta mellékhatásokat azonosították vagy azokra volt gyanú. Egyiknél sem észlelték, hogy dózisfüggő lenne.

	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			leukopenia, thrombocytopenia	agranulocytosis, pancytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek			túlérzékenységi reakciók, pl. láz, angiooedema és anaphylaxiás reakció/sokk	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		perifériás oedema	hyponatraemia	hypomagnesaemia
Pszichiátriai kórképek		insomnia	izgatottság, confusio, depresszió	agresszió, hallucinációk
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás,	szédülés, paraesthesia, somnolencia	ízérzékszavar	
Szembetegségek és szemészeti tünetek			homályos látás	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		vertigo		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			bronchospasmus	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasi fájdalom, hasmenés, flatulencia, hányinger/hányás, székrekedés	szájszárazság	stomatitis, gastrointestinalis candidiasis	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		emelkedett májenzim aktivitás	hepatitis icterussal vagy anélkül	májelégtelenség, hepaticus encephalopathia a már meglévő májbetegségben szenvedő betegeknél
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		dermatitis, pruritus, urticaria, bőrkiütés	alopecia, fotoszenzitivitás	erythema multiforme, Stevens-Johnson szindróma, toxicus epidermalis necrolysis (TEN)

	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			arthralgia, myalgia	izomgyengeség
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek				intersticiális nephritis
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek				gynaecomastia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			rossz közérzet, fokozott verejtékezés	

Kiválasztott mellékhatások leírása:

Naproxén:

Klinikai vizsgálati és epidemiológiai adatok arra utalnak, hogy a koxibok és néhány nem szteroid gyulladáscsökkentő (különösen nagy dózisokban és hosszan tartó kezelésként adva) az artériás thromboticus események (pl. myocardialis infarctus vagy stroke) kockázatának enyhe emelkedésével járhatnak. Noha az adatok arra utalnak, hogy a naproxén (napi 1000 mg) alkalmazása alacsonyabb kockázattal járhat, bizonyos kockázat azért nem zárható ki (lásd 4.4 pont).

A nem szteroid gyulladáscsökkentő kezeléssel összefüggésben oedemáról, hypertoniáról és szívelégtelenségről számoltak be.

A leggyakrabban megfigyelt nemkívánatos események gastrointestinalis természetűek. Pepticus fekély, perforatio, gastrointestinalis vérzés alakulhat ki, ami néha végzetes lehet, különösen idős korban (lásd 4.4 pont). Az alkalmazást követően hányingerről, hányásról, hasmenésről, flatulenciáról, székrekedésről, dyspepsiáról, hasi fájdalomról, melaenáról, haematemesisről, stomatitis ulcerosáról, a colitis és a Crohn-betegség exacerbációjáról számoltak be (lásd 4.4 pont - Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések). Kevésbé gyakran gastritist észleltek.

A Vimovo-t úgy fejlesztették ki, hogy ezomeprazolot tartalmazzon, hogy csökkentse a naproxén gastrointestinalis mellékhatásainak előfordulási gyakoriságát, és kimutatták, hogy az önmagában adott naproxénhez képest jelentősen csökkenti a gyomor- és/vagy nyombélfekélyek és a nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel járó, a tápcsatorna felső részét érintő nemkívánatos események kialakulását.

4.9 Túladozás

A Vimovo túladozásával kapcsolatban nincsenek klinikai adatok.

Előre láthatólag a Vimovo túladozásából származó minden hatás elsődlegesen a naproxén túladozásából származó hatásokat tükrözi.

Tünetek

A naproxén túladagolásával összefüggők

A naproxén jelentős túladagolását lethargia, szédülés, álomosság, epigastriális fájdalom, hasi diszkomfort, gyomorégés, emésztési zavar, hányinger, a májfunkció átmeneti megváltozása, hypoprothrombinaemia, veseműködési zavar, metabolikus acidózis, apnoe, dezorientáció vagy hányás jellemezheti.

Gastrointestinalis vérzés alakulhat ki. Hypertonia, akut veseelégtelenség, légzésdepresszió és coma alakulhat ki, de csak ritkán. A nem szteroid gyulladáscsökkentők terápiás mennyiségének bevétele után anaphylactoid reakciókról számoltak be, ami túladagolás után is előfordulhat. Néhány betegnél convulsiókat észleltek, de az nem világos, hogy ezek összefüggésben voltak-e a gyógyszerrel, vagy sem. Nem ismert, hogy mekkora gyógyszeradag lenne életveszélyes.

Az ezomeprazol túladagolásával összefüggők

A szándékos ezomeprazol túladagolással összefüggésben leírt tünetek átmeneti jellegűek (a napi 240 mg-ot meghaladó dózisokkal szerzett tapasztalat korlátozott). Egyszeri, 80 mg-os ezomeprazol adagok nem váltottak ki semmilyen eseményt.

*A túladagolás kezelése**A naproxénre vonatkozóan*

Egy nem szteroid gyulladáscsökkentővel történt túladagolást követően a betegeknek tüneti és szupportív kezelésben kell részesülniük, különösen a gastrointestinalis hatások és a vesekárosodás tekintetében. Nincsenek specifikus antidotumok.

A haemodialysis a naproxén nagyfokú fehérjekötődése miatt nem csökkenti a naproxén plazmakoncentrációját. A tünetekkel bíró, és bevételt követő 4 órán belül látott betegeknél vagy nagy dózisú túladagolás esetén hánytatás és/vagy orvosi szén (60 - 100 g felnőtteknél, 1 - 2 g/kg gyermekeknél) és/vagy ozmotikus hashajtás lehet javallt. Lehet, hogy a nagyfokú fehérjekötődés miatt a forszírozott diuresis, a vizelet lúgosítása vagy a haemoperfusio nem hatékony.

Az ezomeprazolra vonatkozóan

Specifikus antidotum nem ismert. Az ezomeprazol nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, és ezért nem könnyen dializálható. Minden túladagolás esetén tüneti kezelést és általános szupportív intézkedéseket kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: naproxén és ezomeprazol

ATC kód: M01AE52

Hatásmechanizmus:

A Vimovo-t szekvenciális hatóanyagleadású tablettá formájában fejlesztették ki, ami egy azonnali hatóanyagleadású ezomeprazol-magnézium réteg és egy bélben oldódó bevonatú, későbbi hatóanyagleadású naproxén mag kombinációjából áll. Ennek eredményeként az ezomeprazol a gyomorban szabadul fel, azelőtt, hogy a naproxén feloldódna a vékonybélben. A bélben oldódó bevonat megakadályozza, hogy a naproxén 5-ös pH-érték alatt felszabaduljon, ami véd a naproxén lehetséges lokális gastricus toxicitásával szemben.

A naproxén késői felszabadulása miatt a Vimovo nem akut fájdalom csillapítására szolgál, és abban nem is vizsgálták.

A naproxén fájdalomcsillapító és lázcsillapító tulajdonságokkal bíró nem szteroid gyulladáscsökkentő. Más nem szteroid gyulladáscsökkentőkhöz képest a naproxén anion hatásmechanizmusa nem teljesen ismert, de a prosztaglandin-szintetáz gátlásával lehet összefüggésben.

Az ezomeprazol az omeprazol *S*-enantiomerje, és egy specifikus, célzott hatásmechanizmuson keresztül gátolja a gyomorsavszekekrációt. Az ezomeprazol egy gyenge bázis, és a parietális sejt szekrétoros csatornáinak erősen savas környezetében koncentrációdik, és alakul át aktív formává, ahol gátolja a savpumpa H⁺K⁺-ATP-áz enzimet, és egyaránt gátolja mind a bazális, mind pedig a stimulált savszekekrációt.

Farmakodinámiás hatások

A gyomorsavszekekrációra gyakorolt hatás

A 20 mg ezomeprazol tartalmazó Vimovo formulával optimális hatást (magas gastricus pH fenntartását) sikerült elérni. A Vimovo 9 napig tartó, napi kétszeri adagolása után egészséges önkénteseknél átlagosan 17,1 órán keresztül (SD 3,1) sikerült 4 feletti intragastricus pH-t fenntartani. A 20 mg-os Nexium esetén az ennek megfelelő érték 13,6 óra volt (SD 2,4).

A sav gátlásával összefüggő, egyéb hatások

A szekekrációt gátló gyógyszerekkel végzett kezelés alatt a savszekekráció csökkenésére adott válaszként a szérum gasztrinszint emelkedik. A kromogranin-A (CgA) szintje szintén emelkedik a gasztrikus aciditás csökkenése miatt.

A hosszú távú ezomeprazol-kezelés alatt a betegek egy részénél az ECL (enterochromaffin-like - enterochromaffin-szerű) sejtek számának valószínűleg a megemelkedett szérum gasztrinszinttel összefüggő növekedését figyelték meg.

A szekekrációt gátló gyógyszerekkel végzett hosszú távú kezelés során valamelyest nagyobb gyakorisággal számoltak be gastricus glandularis cysták kialakulásáról. Ezek az elváltozások a savszekekráció tartós gátlásának a fiziológiás következményei, benignusak, és reverzibilisnek tűnnek.

A bármely okból bekövetkező gyomorsavcsökkenés, beleértve a protonpumpa-gátlók alkalmazását is, azt eredményezi, hogy a gastrointestinalis traktusban normál állapotban is jelenlévő baktériumok száma megnövekszik a gyomorban. A savcsökkentő terápia kismértékben növelheti bizonyos gastrointestinalis fertőzések, mint pl. a *Salmonella*- vagy a *Campylobacter*-fertőzés kialakulásának kockázatát.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az összes klinikai vizsgálatban 491 beteg 6 hónapig és 135 beteg 12 hónapig szedett Vimovo-t. Két randomizált, kettős-vak, aktív-kontrollos vizsgálatban a 6 hónapos kezelési időszak alatt a gyomor- és nyombélfekélyek incidenciája lényegesen alacsonyabb volt a Vimovo-kezelés, mint a naponta kétszer 500 mg, bélben oldódó bevonatú naproxén (ezomeprazol vagy más PPI nélkül történő) adása után. A vizsgálatban résztvevőknél az előrehaladott életkor vagy az anamnesisben szereplő korábbi ventriculáris vagy duodenális fekélyek miatt eleve fennállt a nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel összefüggő fekélyek kialakulásának a kockázata. Ezekből a vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknek a *H. pylori* tesztje pozitív volt.

A ventricularis ulcus incidenciája a Vimovo esetén 5,6%, a bélben oldódó bevonatú naproxén esetén 23,7% volt (összesített adatok). A Vimovo a bélben oldódó bevonatú naproxénhez képest jelentősen csökkentette a nyombélfekélyek kialakulását is (0,7%, illetve 5,4%) (összesített adatok).

Ezekben a vizsgálatokban a Vimovo a bélben oldódó bevonatú naproxénhez képest jelentősen csökkentette a nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel járó, a tápcsatorna felső részét érintő, előre meghatározott nemkívánatos események kialakulását is (53,3%, illetve 70,4%, összesített adatok).

A Vimovo-val végzett vizsgálatokban csak olyan betegek vettek részt, akiknél fennállt a nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel járó gastroduodenális fekélyek kialakulásának veszélye, például az 50 évnél idősebbek vagy olyanok, akiknek korábban szövödménymentes fekélyük volt. Kis dózisu aszpirin egyidejű alkalmazása megengedett volt. A Vimovo gastrointestinalis fekély-prevenció során mutatott hatásosságát illetően az al csoport-analízisek az összpulációban észlelttel azonos tendenciát

erősítették meg. A kis dózisu aszpirint alkalmazóknál a gastroduodenális fekélyek előfordulási gyakorisága a Vimovo-csoportban (n = 99) 4% (95%-os CI: 1,1%-10,0%), míg a csak bélben oldódó bevonatú naproxén kapók csoportjában (n = 102) 32,4% volt (95%-os CI: 23,4%-42,3%). A 60 éves és idősebb betegeknél a gastroduodenális fekélyek előfordulási gyakorisága a Vimovo-csoportban (n = 212) 3,3% (95%-os CI: 1,3%-6,7%), míg a csak bélben oldódó bevonatú naproxén kapók csoportjában (n = 209) 30,1% volt (95%-os CI: 24,0%-36,9%).

Két klinikai vizsgálatban a 6 hónapig tartó időszak alatt a dyspepsiás tünetek alapján történt értékelés szerint a Vimovo mellett kevesebb volt a felhási diszkomfort, mint a bélben oldódó bevonatú naproxén esetén. A Vimovo-t szedő betegek lényegesen kisebb hányada szakította meg idő előtt nemkívánatos események miatt a vizsgálatban való részvételt, mint a csak bélben oldódó bevonatú naproxén szedő betegek esetén (sorrendben 7,9%, illetve 12,5%). A tápcsatorna felső szakaszát, beleértve a duodenális fekélyt is, érintő nemkívánatos események miatt a megszakítás sorrendben 4,0%, illetve 12,0% volt. A Vimovo-val kezelt betegeknél a kezelés átlagos időtartama 152 nap volt, míg a csak bélben oldódó bevonatú naproxénnel kezelt betegeknél ez 124 nap volt.

Két, 12 hétig tartó, térdízületi osteoarthritisben szenvedő betegekkal végzett vizsgálatban a Vimovo (naponta kétszer 500 mg/20 mg) hasonlóan csökkentette a fájdalmat és javította a mozgást, és hasonló volt a fájdalom csökkenéséig eltelt idő és a kezelésnek a nemkívánatos események miatt történő abbahagyása, mint a napi egyszeri 200 mg celecoxib esetén.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Naproxén:

A Vimovo napi kétszeri adását követő dinamikus egyensúlyi állapotban a naproxén plazma csúcskoncentrációja a reggeli és az esti adag után is 3 órán belül (medián érték) kialakult. A naproxén plazma csúcskoncentrációjának eléréséhez szükséges idő az alkalmazás első napján egy kicsit hosszabb, melynek medián időtartama a reggeli adag után 4 óra, az esti adag után pedig 5 óra.

A Vimovo és a bélben oldódó bevonatú naproxén közötti bioekvivalenciát a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) és a naproxén maximális plazmakoncentrációja (C_{max}) alapján egyaránt igazolták.

A naproxén gyorsan és teljesen felszívódott a tápcsatornából, és *in vivo* biohasznosulása 95%-os. A naproxén dinamikus egyensúlyi állapota a 4-5. napon alakul ki.

Ezomeprazol

A Vimovo napi kétszeri adását követően az ezomeprazol gyorsan felszívódik, és plazma csúcskoncentrációja a reggeli és az esti adag után, mind az első napon történő alkalmazás után és dinamikus egyensúlyi állapotban is egyaránt 0,5-0,75 órán belül (medián érték) kialakult. A Vimovo ismételt, napi kétszeri adagolását követően a C_{max} 2-3-szor és az AUC 4-5-ször magasabb volt, mint az alkalmazás első napján. Ez feltehetően részben egy megnövekedett felszívódás eredménye, ami az ezomeprazol azon farmakodinámiás hatásának a következménye, hogy az intragastricus pH emelkedésével az ezomeprazol gyomorban történő savas degradációja csökken. A dinamikus egyensúlyi állapot mellett magasabb plazmakoncentrációk kialakulásában a „first pass” metabolizmus és az ezomeprazol ismételt adagolás melletti szisztémás clearance-ének csökkenése szintén részt vesz (lásd Metabolizmus).

Ennek ellenére a dinamikus egyensúlyi állapotú AUC-tartomány a napi egyszeri 20 mg Nexium és a napi kétszeri Vimovo esetén összehasonlítható volt: sorrendben 292,0 - 2279,0 ng/ml és 189,0 - 2931,0 ng/ml, az átlagos expozíció 60%-kal magasabb volt (CI: 1,28 - 1,93) a Vimovo esetén. Ez a Vimovo-ban vagy a Nexium-ban adott ezomeprazol (40 mg, ill. 20 mg) különböző összdózisai miatt várható volt. A C_{max} a Vimovo esetén 60%-kal magasabb volt (CI: 1,27 - 2,02), ami egy bélben felszabaduló formula esetén várható volt.

Ételrel együtt történő bevitel

A Vimovo étellel együtt történő bevétele nem befolyásolja a naproxén felszívódásának a mértékét, de jelentősen, mintegy 8 órával késlelteti a felszívódást, és kb. 12%-kal csökkenti a plazma csúcskoncentrációt.

A Vimovo étellel együtt történő bevétele nem késlelteti az ezomeprazol felszívódását, de jelentősen csökkenti a felszívódása mértékét, ami 52%-kal csökkenti a plazmakoncentráció-idő görbe alatti területet és 75%-kal csökkenti a plazma csúcskoncentrációt.

A Vimovo 30 perccel az étkezés előtt történő alkalmazásának az éhgyomorra történő adáshoz képest csak minimális hatása volt a naproxén felszívódásának mértékére és idejére, ha volt egyáltalán, és nem volt jelentős hatása az ezomeprazol felszívódásának sebességére vagy mértékére (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

Naproxén:

A naproxén eloszlási térfogata 0,16 l/kg. Terápiás szint mellett a naproxén több mint 99%-a kötődik albuminhoz. A napi 500 mg-nál nagyobb naproxén dózisok mellett az arányosnál kisebb mértékben nő a plazmaszint, mert a plazmafehérje-kötődésnek a magasabb dózisok melletti szaturációja növeli a clearance-t (átlagos minimális C_{ss} sorrendben: 36,5, 49,2 és 56,4 mg/l, a napi 500, 1000 és 1500 mg-os naproxén dózisok mellett). A naproxént a maximális plazmakoncentrációja kb. 1%-ának megfelelő koncentrációban kimutatták a laktáló nők tejében (lásd 4.6 pont).

Ezomeprazol

Egészséges egyéneknél dinamikus egyensúlyi állapotban a látszólagos eloszlási térfogat megközelítőleg 0,22 l/testtömeg-kilogramm. Az ezomeprazol plazmafehérje kötődése 97%.

Metabolizmus

Naproxén:

A naproxén 30%-a a májban, a citokróm P450 rendszer (CYP), elsősorban a CYP2C19 által metabolizálódik, 6–0–dezmetil-naproxénné. Sem az anyavegyület, sem a metabolitok nem indukálják a metabolizáló enzimeket. Mind a naproxén, mind a 6–0–dezmetil-naproxén tovább metabolizálódik a neki megfelelő, acilglükuroniddal konjugált metabolittá.

Ezomeprazol

Az ezomeprazolt teljes egészében a CYP-rendszer metabolizálja. Az ezomeprazol metabolizmusának jelentős része a polimorfikus CYP2C19-től függ, ami az ezomeprazol hidroxil- és dezmetil-metabolitjainak a képződéséért felelős. A fennmaradó rész egy másik specifikus izoenzimtől, a CYP3A4-től függ, ami a plazmában található fő metabolit, az ezomeprazol-szulfon képződéséért felelős. Az ezomeprazol fő metabolitjai nincsenek hatással a gyomor savszekréciójára.

Az ezomeprazol plazmakoncentráció-idő görbe alatti területe a Vimovo ismételt adásával növekszik. Ez a növekvés dóziszfüggő, és ismételt alkalmazást követően egy nem lineáris dózis-AUC összefüggést eredményez. Ez az idő- és dózis-függőség részben a „first pass” metabolizmus és a szisztémás clearance csökkenésének a következménye, amit feltehetően a CYP2C19-enzim ezomeprazol és/vagy annak szulfon-metabolitja által okozott gátlása idéz elő. Az ezomeprazolnak a Vimovo ismételt adásával növekvő felszívódása feltehetőleg szintén hozzájárul az idő- és dózis-függőséghez (lásd Felszívódás).

Kiválasztódás

Naproxén:

A Vimovo napi kétszeri adását követően a naproxén átlagos eliminációs felezési ideje megközelítőleg 9 óra a reggeli és 15 óra az esti dózis után, ami az ismételt adagolással nem változik.

A naproxén clearance-e 0,13 ml/perc/kg. A naproxén minden dózisának megközelítőleg 95%-a választódik ki a vizeletben, elsősorban naproxén (< 1%), 6–0–dezmetil-naproxén (< 1%) vagy azok konjugátumai (66% - 92%) formájában. Kis mennyiség, az alkalmazott dózis 3%-a vagy még

kevesebb választódik ki a székletben. A veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a metabolitok akkumulálódhatnak (lásd 4.4 pont).

Ezomeprazol

A Vimovo naponta kétszer történő adását követően az ezomeprazol eliminációs felezési ideje mind a reggeli, mind az esti dózis után megközelítőleg 1 óra az 1. napon, és dinamikus egyensúlyi állapotban az eliminációs felezési idő kicsit hosszabb (1,2-1,5 óra).

Az ezomeprazol teljes plazmaclearance-e egyszeri adag után kb. 17 l/óra, míg ismételt alkalmazást követően 9 l/óra.

Az ezomeprazol per os dózisének majdnem 80%-a választódik ki metabolitok formájában a vizeletbe, a többi a székletbe. Az anyavegyület kevesebb mint 1%-a található meg a vizeletben.

Speciális populációk

Beszűkült vesefunkció:

A Vimovo farmakokinetikai tulajdonságait beszűkült vesefunkciójú betegeknél nem határozták meg.

Naproxén: A naproxén farmakokinetikai tulajdonságait beszűkült vesefunkciójú egyéneknél nem határozták meg.

Tekintettel arra, hogy a naproxén, annak metabolitjai és konjugátumai elsősorban a veséken keresztül választódnak ki, fennáll annak a lehetősége, hogy veseelégtelenségben a naproxén-metabolitok akkumulálódnak. A naproxén eliminációja a súlyosan beszűkült vesefunkciójú betegeknél lecsökken. A Vimovo alkalmazása a súlyosan beszűkült vesefunkciójú betegeknél (kreatinin-clearance <30 ml/perc) ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Ezomeprazol: Az ezomeprazollal nem végeztek vizsgálatokat csökkent vesefunkciójú betegeknél. Mivel a vese az ezomeprazol-metabolitok kiválasztásáért felelős, de az anyavegyület eliminációjáért nem, ezért az ezomeprazol metabolizmusa a beszűkült vesefunkciójú betegeknél várhatóan nem változik.

Károsodott májműködés

A Vimovo farmakokinetikai tulajdonságait károsodott májműködésű betegeknél nem határozták meg.

Naproxén: A naproxén farmakokinetikai tulajdonságait károsodott májműködésű betegeknél nem határozták meg.

A krónikus alkoholos májbetegség és feltehetőleg a cirrhosis más formái is csökkentik a naproxén teljes plazmakoncentrációját, de a nem kötött formában lévő naproxén plazmakoncentrációja nő. Ennek az eredménynek a Vimovo naproxén összetevőjének adagolására gyakorolt hatása nem ismert, de meggondolandó a legalacsonyabb hatásos dózis alkalmazása.

Ezomeprazol: Az ezomeprazol metabolizmusa az enyhén - közepesen súlyosan károsodott májműködésű betegeknél károsodhat. Súlyosan károsodott májműködésű betegeknél a metabolizmus-ráta lecsökken, ami az ezomeprazol plazmakoncentráció-idő görbe alatti területének megkétszereződését eredményezi.

A súlyos májelégtelenségben szenvedő betegek nem kaphatnak Vimovo-t (lásd 4.3 pont).

Időskorúak

Nincsenek a Vimovo farmakokinetikájára vonatkozó specifikus adatok 65 évnél idősebb betegeknél.

Naproxén: Vizsálatok azt mutatják, hogy noha a naproxén össz plazmakoncentrációja változatlan, a naproxén nem kötött plazmafrakciója idős korban megnő, bár a nem kötött frakció az össz naproxén-koncentrációnak < 1%-a. Ennek az eredménynek a klinikai jelentősége nem ismert, bár

lehet, hogy a szabad naproxén-koncentráció növekedése az idős betegek egy részénél az adott adaggal járó nemkívánatos események arányának növekedésével járhat.

Ezomeprazol: Idős egyéneknél (71-80 éves kor) nem változik meg jelentősen az ezomeprazol metabolizmusa.

Gyenge CYP2C19 metabolizálók

Ezomeprazol: A populáció mintegy 3%-ánál hiányzik a funkcionáló CYP2C19-enzim, őket gyenge metabolizálóknak nevezik. Ezeknél az egyéneknél az ezomeprazol metabolizmusát feltehetőleg elsősorban a CYP3A4 katalizálja. Napi egyszeri 40 mg ezomeprazol ismételt alkalmazását követően az átlagos plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület megközelítőleg 100%-kal magasabb volt a gyenge metabolizálóknál, mint azoknál az egyéneknél, akiknek van funkcionáló CYP2C19-enzimük (extenzív metabolizálók). Az átlagos plazma csúscsökkentés kb. 60%-kal magasabb volt.

Ezeknek az eredményeknek nincs hatása a Vimovo adagolására.

Nem

Ezomeprazol: Egyetlen 40 mg-os adag ezomeprazol adása után az átlagos plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület megközelítőleg 30%-kal magasabb a nőknél, mint a férfiaknál. Ismételt napi egyszeri alkalmazás után nem észlelhető nemek közötti különbség. Ezeknek az eredményeknek nincs hatása a Vimovo adagolására.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hatóanyagok kombinációjával nincsenek nem klinikai jellegű adatok. Nincsenek a naproxén és az ezomeprazol között olyan, ismert kölcsönhatások, amelyek a kombinációjuk esetén bármilyen új vagy szinergista, kedvezőtlen farmakológiai, farmako/toxikokinetikai, toxicitási, fizikai/kémiai interakciós vagy tolerabilitási problémát eredményeznének.

Naproxén:

A hagyományos – genotoxicitási, karcinogenitási, embrionális-magzati toxicitási és fertilitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre. Az állatokon per os adott nagy dózissal végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok legfontosabb eredményei a gastrointestinalis irritatio és a vesekárosodás voltak, melyek mindegyike a prosztata-glandin-szintézis gátlásának tulajdonítható. A peri- és postnatális vizsgálatok során a naproxén vemhes patkányoknak a vemhesség harmadik trimeszterében történő adása nehéz ellést eredményezett. Ez, az ebbe a gyógyszercsoportba tartozó vegyületek ismert hatása.

Ezomeprazol

A hagyományos – ismételt dózistoxicitási és genotoxicitási, reprodukcióra kifejtett toxicitási – áthidaló („bridging”) vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre. A racém keverékkel patkányokon végzett karcinogenitási vizsgálatok gastricus ECL-sejt hyperplasiát és carcinoid tumorokat mutattak ki. Ezek, a patkányoknál észlelt gastricus hatások a csökkent gyomorsav-termelés következtében kialakuló tartós, kifejezett hypergastrinaemia következményei, és olyan patkányoknál figyelhetők meg, amelyek hosszú időn keresztül a gyomor savszekrécióját gátló kezelést kaptak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

Kroszkarmellóz-nátrium

Magnézium-sztearát

Povidon K90

Vízmentes, kolloid szilícium-dioxid

Bevonat

Karnauba pálmaviasz
 Glicerín-monosztearát 40-55
 Hipromellóz
 Vas-oxid E172 (sárga)
 Makrogol 8000
 Metakrilsav–etil–akrilát–kopolimer (1:1)
 Metil-parahidroxibenzoát E218*
 Polidextróz
 Poliszorbát 80
 Propil-parahidroxibenzoát E216*
 Nátrium-lauril-szulfát
 Titán-dioxid E171
 Trietil-citrát

Jelölő festék

Hipromellóz
 Vas-oxid E172 (fekete)
 Propilén-glikol

*Ezek a tartósítószerkeg egy filmbevonat keverékben vannak benne, és a végtermékbe csak nagyon alacsony, nem funkcionális mennyiségben kerülnek bele.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

Tartály: A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó, és a tartályt tartsa jól lezárva.

Buboréksomagolás: A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Indukciós forrasztással lezárt, szilikagél nedvességmegkötőt tartalmazó HDPE tartály, vagy egy gyermekbiztonsági záras vagy egy nem gyermekbiztonsági-záras (gyógyszertári kiszerelés) polipropilén fedéllel.

Kiszerelés: 6, 20, 30, 60, 100, 180 vagy 500 módosított hatóanyagleadású tabletta.

Alumínium/alumínium buboréksomagolás.

Kiszerelés: 10, 20, 30, 60 vagy 100 módosított hatóanyagleadású tabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 Különleges tárolási előírások

Nincsenek különleges előírások.

Megjegyzés: ☒ (egy keresztes)

Osztályozás: II. csoport

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AstraZeneca Kft.
1113 Budapest
Bocskai út 134-146.

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

OGYI-T-21566/01 60x HDPE tartályban

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

2010. december 10.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2011.12.28.