

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Emoxen Plus
500 mg/20 mg tablety s riadeným uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta s riadeným uvoľňovaním obsahuje 500 mg naproxénu a 20 mg ezomeprazolu (ako trihydrát horečnatej soli ezomeprazolu).

Pomocná látka so známym účinkom: Každá tableta s riadeným uvoľňovaním obsahuje 22,8 mg laktózy. Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety s riadeným uvoľňovaním

Žlté, bikonvexné, podlhovasté tablety s dĺžkou 19,4 mm, hladké na oboch stranách.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Emoxen Plus je indikovaný u dospelých na symptomatickú liečbu osteoartritídy, reumatoidnej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy u pacientov s rizikom vzniku žalúdočných a/alebo dvanástnikových vredov súvisiacich s užívaním nesteroidového protizápalového lieku (NSAID) a kde sa liečba nízkymi dávkami naproxénu alebo inými NSAID považuje za nedostatočnú.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 1 tableta (500 mg/20 mg) dvakrát denne.

Nežiaduce účinky naproxénu možno minimalizovať podávaním najnižšej účinnej dávky čo možno najkratší čas (pozri časť 4.4). U pacientov, ktorý v minulosti neboli neliečený NSAID, je potrebné zvážiť nižšiu dennú dávku naproxénu alebo iného NSAID. Na tento účel sú k dispozícii dostupné lieky vo forme nefixnej kombinácie. V prípade, že sa celková denná dávka naproxénu 1 000 mg (500 mg dvakrát denne) nepovažuje za vhodnú, majú sa použiť alternatívne terapeutické režimy s nižšou silou naproxénu alebo iných NSAID vo forme nefixnej kombinácie.

Liečba sa má užívať až do dosiahnutia individuálneho terapeutického cieľa, v pravidelných intervaloch vyhodnocovať a ukončiť v prípade, že sa nepozoruje žiaden terapeutický prínos alebo sa pozoruje zhoršenie stavu.

Vzhľadom k oneskorenému uvoľňovaniu naproxénu z enterosolventnej formy (3-5 hodín), Emoxen Plus nie je určený na liečbu akútnych bolestivých stavov (napr. bolesti zubov). Avšak, pri vzplanutí osteoartritídy, reumatoidnej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy sa môže zahájiť liečba Emoxenom Plus.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa má Emoxen Plus používať opatrne so starostlivým monitorovaním funkcie obličiek. Má sa zvážiť zníženie celkovej dennej dávky naproxénu (pozri časti 4.4 a 4.5). Ak sa celková denná dávka naproxénu 1 000 mg (500 mg dvakrát denne) nepovažuje za vhodnú, majú sa použiť alternatívne terapeutické režimy s nižšou silou naproxénu alebo iných NSAID vo forme nefixnej kombinácie a okrem toho sa má prehodnotiť potreba v pokračovaní gastroprotektívnej liečby.

Emoxen Plus je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min), keďže u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek a u dialyzovaných pacientov zaznamenala kumulácia metabolitov naproxénu (pozri časť 4.3 a 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa má Emoxen Plus používať opatrne a funkcia pečene sa má starostlivo monitorovať. Má sa zvážiť zníženie celkovej dennej dávky naproxénu (pozri časti 4.4 a 5.2). Ak sa celková denná dávka naproxénu 1 000 mg (500 mg dvakrát denne) nepovažuje za vhodnú, majú sa použiť alternatívne terapeutické režimy s nižšou silou naproxénu alebo iných NSAID vo forme nefixnej kombinácie a okrem toho sa má prehodnotiť potreba v pokračovaní gastroprotektívnej liečby.

Emoxen Plus je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, (pozri časti 4.3 a 5.2).

Starší pacienti (> 65 rokov)

Starší pacienti majú zvýšené riziko závažných nežiaducich reakcií (pozri časti 4.4 a 5.2). Má sa použiť najnižšia účinná dávka. Ak sa celková denná dávka naproxénu 1 000 mg (500 mg dvakrát denne) nepovažuje za vhodnú (napr. u starších osôb s poruchou funkcie obličiek alebo nízkou telesnou hmotnosťou), majú sa použiť alternatívne terapeutické režimy s nižšou silou naproxénu alebo iných NSAID vo forme nefixnej kombinácie a okrem toho sa má prehodnotiť potreba v pokračovaní gastroprotektívnej liečby.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Emoxenu Plus u detí vo veku 0 až 18 rokov nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Emoxen Plus sa musí prehĺtať celý a zapíť vodou. Nesmie sa deliť, žuť ani drviť. Farmakokinetické vlastnosti tabliet s riadeným uvoľňovaním sa môžu zmeniť, ak sa tablety rozlomí alebo rozhrýzú.

Emoxen Plus sa odporúča užívať najmenej 30 minút pred jedlom (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na účinné látky alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo substitované benzimidazoly.

- Astma, žihľavka alebo alergické reakcie indukované aspirínom alebo inými NSAID (pozri časť 4.4) v anamnéze.
- Tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6).
- Ťažká porucha funkcie pečene (napr. Child-Pugh trieda C).
- Ťažké srdcové zlyhanie.
- Ťažká porucha funkcie obličiek.
- Aktívna peptická ulcerácia (pozri časť 4.4, gastrointestinálne účinky naproxénu).
- Gastrointestinálne krvácanie, cerebrovaskulárne krvácanie alebo iné krvácavé poruchy (pozri časť 4.4, Hematologické účinky).
- Emoxen Plus sa nesmie užívať súbežne s atazanavirom a nelfinavirom (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Je potrebné sa vyhnúť užívaniu Emoxenu Plus súčasne s inými NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 z dôvodu kumulatívneho rizika vyvolania závažných nežiadúcich účinkov súvisiacich s NSAID. Emoxen Plus sa môže užívať s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylovej (pozri tiež časť 4.5.).

Nežiaduce účinky možno minimalizovať podávaním najnižšej účinnej dávky čo možno najkratší čas potrebný na potlačenie príznakov (pozri časť 4.2 a Gastrointestinálne a kardiovaskulárne riziká nižšie).

Aby sa predišlo nadmernej liečbe, predpisujúci lekár by mal v klinicky významných intervaloch na základe individuálnych rizík a v závislosti od charakteristík a závažnosti základného liečeného ochorenia posúdiť, či je možná dostatočná kontrola bolesti s nižšími dávkami NSAID vo forme nefixných kombinácií.

Ak sa celková denná dávka naproxénu 1 000 mg (500 mg dvakrát denne) nepovažuje za vhodnú, majú sa použiť alternatívne terapeutické režimy s nižšou silou naproxénu alebo iných NSAID vo forme nefixnej kombinácie a okrem toho sa má prehodnotiť potreba v pokračovaní gastroprotektívnej liečby.

Rizikové faktory pre rozvoj gastrointestinálnych komplikácií zahŕňajú vysoký vek, súčasné užívanie antikoagulancií, kortikosteroidov, ďalšie NSAID vrátane nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej, oslabujúce kardiovaskulárne ochorenia, infekcia *Helicobacter pylori* a anamnéza žalúdočných a/alebo dvanástnikových vredov a krvácanie do hornej časti gastrointestinálneho traktu.

U pacientov s nasledujúcimi stavmi sa má použiť naproxén len po starostlivom zvážení pomeru prínosu a rizika:

- indukovaná porfýria.
- systémový lupus erythematosus a zmiešané ochorenie spojivového tkaniva, keďže u týchto pacientov boli zaznamenané zriedkavé prípady aseptické meningitídy.

Pacienti, ktorí dostávajú dlhodobú liečbu (najmä tí, ktorí sa liečia dlhšie ako jeden rok), majú byť pod pravidelným lekársym dohľadom.

Starší pacienti

Naproxén: Starší ľudia majú častejší výskyt nežiaducich reakcií, najmä gastrointestinálne krvácanie a perforácia, ktoré môžu byť fatálne (pozri časť 4.2 a 5.2). Ezomeprazolová zložka lieku Emoxen Plus znižovala výskyt vredov u starších osôb.

Gastrointestinálne účinky

Naproxén: Krvácanie z GITu, ulcerácia a perforácia, ktoré môžu byť fatálne, sú opísané pri všetkých NSAID a môžu sa vyskytnúť kedykoľvek počas liečby, a to za prítomnosti aj neprítomnosti varovných príznakov alebo predchádzajúcich závažných GI príhod v anamnéze. Riziko GI krvácania, ulcerácie a perforácie s NSAID sa zvyšuje so zvyšujúcou sa dávkou NSAID u pacientov s anamnézou vredovej choroby, najmä v prípade, keď bola komplikovaná krvácaním alebo perforáciou (pozri časť 4.3) a u starších pacientov. U takýchto pacientov sa má začať s najnižšou možnou dávkou. U týchto pacientov, ako aj u pacientov, ktorí potrebujú súbežne užívať nízke dávky aspirínu alebo iné lieky, pri ktorých je pravdepodobné, že budú zvyšovať gastrointestinálne riziko (pozri nižšie a 4.5), treba zvážiť kombinovanú liečbu s protektívnymi liekmi (napr. mizoprostol alebo inhibítory protónovej pumpy). Ezomeprazolová zložka lieku Emoxen Plus je inhibítorom protónovej pumpy.

Pacienti s GI toxicitou v anamnéze, najmä starší pacienti, majú informovať o akýchkoľvek nezvyčajných abdominálnych príznakoch (zvlášť GI krvácania), najmä v počiatočných štádiách liečby.

Zvýšená opatrnosť je potrebná u pacientov liečených NSAID súbežne s liekmi, ktoré môžu zvyšovať riziko ulcerácie alebo krvácania, akými sú napr. perorálne kortikosteroidy, antikoagulanciá ako napr. warfarín, selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu alebo antiagregačné lieky, napr. kyselina acetylsalicylová (pre informácie o užívaní lieku Emoxen Plus s kyselinou acetylsalicylovou v nízkych dávkach, pozri časť 4.5).

Komplikácie súvisiace s vredmi, ako napr. krvácanie, perforácia a obštrukcia, sa v klinických skúškach s liekom Emoxen Plus nesledovali.

Ak sa u pacientov liečených liekom Emoxen Plus objaví GI krvácanie alebo ulcerácia, liečba sa má ukončiť (pozri časť 4.3).

NSAID sa majú podávať opatrne u pacientov s gastrointestinálnymi ochoreniami v anamnéze (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba), pretože môže dôjsť k exacerbácii týchto ochorení (pozri časť 4.8 – Nežiaduce účinky).

Ezomeprazol: V prípade akýchkoľvek varovných príznakov (napr. významný neúmyselný úbytok na telesnej hmotnosti, opakujúce sa vracanie, dysfágia, hemateméza alebo meléna) a pri podozrení na žalúdočné vredy, alebo ak boli vredy diagnostikované, je treba vylúčiť malignitu, keďže liečba horečnatou soľou ezomeprazolu môže potláčať príznaky a spôsobiť oneskorenie stanovenia diagnózy.

Dyspepsia sa môže vyskytnúť napriek tomu, že do kombinovanej tablety bol pridaný ezomeprazol (pozri časť 5.1).

Liečba inhibítormi protónovej pumpy môže viesť k miernemu zvýšeniu rizika gastrointestinálnych infekcií ako sú *Salmonella* a *Campylobacter* (pozri časť 5.1).

Ezomeprazol, ako všetky lieky blokujúce žalúdočnú kyselinu, môže znížiť vstrebávanie vitamínu B12 (kyanokobalamín) kvôli hypo- alebo achlórhydrii. Je to potrebné vziať do úvahy pri liečbe pacientov so zníženou zásobou vitamínu B12 alebo rizikovými faktormi zníženého vstrebávania vitamínu B12.

Kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne účinky

Naproxén: Pacientov s hypertenziou a/alebo s miernym až stredne závažným kongestívnym srdcovým zlyhaním v anamnéze je potrebné náležite sledovať a poučiť, pretože v súvislosti s liečbou NSAID bola hlásená retencia tekutín a edémy.

Údaje z epidemiologických štúdií a z klinických skúšaní naznačujú, že používanie koxibov a niektorých NSAID (najmä pri vysokom dávkovaní a dlhodobej liečbe) sa môže spájať so slabou zvýšeným rizikom artériových trombotických príhod (napr. infarkt myokardu alebo náhla cievna mozgová príhoda). Aj keď údaje naznačujú, že podávanie naproxénu (v dávke 1 000 mg denne) sa spája s menším rizikom, nemožno ho celkom vylúčiť.

Pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, kongestívnym srdcovým zlyhaním, diagnostikovanou ischemickou chorobou srdca, periférnym artériovým alebo cerebrovaskulárnym ochorením majú byť liečení naproxénom iba po starostlivom zvážení. Začatie dlhodobej liečby u pacientov s rizikovými faktormi vzniku kardiovaskulárnych príhod (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie) si rovnako vyžaduje takéto zvažovanie.

Účinky na obličky

Naproxén: Dlhodobé podávanie NSAID malo za následok renálnu papilárnu nekrózu a iné poškodenie obličiek. Renálna toxicita sa zaznamenala aj u pacientov, u ktorých majú renálne prostaglandíny kompenzačnú úlohu v udržiavaní perfúzie obličiek. U týchto pacientov môže následkom NSAID v závislosti od dávky dôjsť k zníženiu tvorby prostaglandínov a sekundárne k zníženiu prietoku krvi obličkami, čo môže urýchľovať manifestujúcu dekompenzáciu obličiek. Z tohto hľadiska sú najrizikovejší pacienti s poškodením funkcie obličiek, hypovolémiou, srdcovým zlyhaním, dysfunkciou pečene, depléciou solí, pacienti užívatelia diuretiká a ACE inhibítory alebo antagonisti angiotenzín II receptora a pacienti v staršom veku. Po vysadení liečby NSAID sa zvyčajne dosiahne stav, aký bol pred liečbou (pozri tiež nižšie, a časti 4.2 a 4.5).

Akútna tubulointersticiálna nefritída (TIN) sa pozorovala u pacientov užívajúcich lieky obsahujúce ezomeprazol a naproxén a môže sa vyskytnúť kedykoľvek počas liečby liekom Emoxen Plus (pozri časť 4.8). Akútna tubulointersticiálna nefritída môže prejsť do zlyhania obličiek.

V prípade podozrenia na tubulointersticiálnu nefritídu sa musí Emoxen Plus prestať podávať a okamžite sa má začať vhodná liečba.

Používanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek

Keďže naproxén a jeho metabolity sú vo veľkej miere (95 %) eliminované močom prostredníctvom glomerulárnej filtrácie, má sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek užívať veľmi opatrne a u týchto pacientov sa odporúča monitorovanie sérového kreatinínu a/alebo klírensu kreatinínu. Emoxen Plus je kontraindikovaný u pacientov, ktorých klírens kreatinínu pred liečbou je menej ako 30 ml/min (pozri časť 4.3).

Hemodialýzou sa plazmatické koncentrácie naproxénu neznižujú, pretože naproxén sa vo veľkej miere viaže na bielkoviny.

U určitých pacientov, najmä so zhoršeným prietokom krvi obličkami kvôli deplícii extracelulárneho objemu, kvôli cirhóze pečene, reštrikciám v príjme sodíka, kongestívnemu srdcovému zlyhaniu a predchádzajúcim obličkovým ochoreniam, je pred liečbou a počas liečby liekom Emoxen Plus potrebné monitorovať renálne funkcie. Do tejto kategórie spadajú tiež niektorí starší pacienti, u ktorých sa dá predpokladať obličková nedostatočnosť a pacienti užívatelia diuretiká, ACE inhibítory alebo antagonisti angiotenzín II receptora. Má sa zvážiť zníženie dennej dávky, aby sa u týchto pacientov predišlo nadmernej kumulácii metabolitov naproxénu.

Účinky na pečeň

U pacientov užívajúcich NSAID môže dôjsť k hraničnému zvýšeniu hodnôt jedného alebo viacerých testov na funkciu pečene. Abnormality funkcie pečene môžu byť skôr výsledkom precitlivenosti než

priamej toxicity. Hlásili sa zriedkavé prípady závažných pečenných reakcií, vrátane žltacky a fatálnej fulminantnej hepatitídy, nekrózy pečene a zlyhania pečene, pričom niektoré z nich mali fatálny záver.

Hepatorenálny syndróm

U pacientov s ťažkou cirhózou pečene môže byť užívanie NSAID spojené s akútnym zlyhaním obličiek. Títo pacienti majú často aj sprievodnú koagulopatiu súvisiacu s nedostatočnou syntézou faktorov zrážanlivosti. Protidoštičkové účinky spojené s naproxénom môžu u týchto pacientov ďalej zvyšovať riziko závažného krvácania.

Hematologické účinky

Naproxén: Pacienti s poruchami zrážavosti krvi alebo pacienti dostávajúci liečbu, ktorá zasahuje do hemostázy, sa majú pri podávaní liekov s obsahom naproxénu pozorne sledovať.

Pacienti s vysokým rizikom krvácania a pacienti dostávajúci plnú antikoagulačnú liečbu (napr. derivátmi dikumarolu) môžu byť pri súbežnom podávaní liekov s obsahom naproxénu vystavení väčšiemu riziku krvácania (pozri časť 4.5).

Naproxén znižuje agregáciu doštičiek a predlžuje čas krvácania. Pri stanovovaní času krvácania je potrebné brať tento účinok do úvahy.

Ak sa u pacientov užívajúcich Emoxen Plus vyskytne akékoľvek aktívne a klinicky významné krvácanie, je potrebné liečbu ukončiť.

Účinky na oči

Naproxén: Vzhľadom na to, že v štúdiách na zvieratách sa pri podávaní NSAID zistili nežiaduce účinky na oči, odporúča sa vyšetrenie u oftalmológa v prípade, že nastane akákoľvek zmena alebo porucha videnia.

Dermatologické účinky

Naproxén: V súvislosti s užívaním NSAID sa veľmi zriedkavo hlásili závažné kožné reakcie, ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo fatálne, vrátane exfoliatívnej dermatitídy, Stevensov-Johnsonovho syndróm (SJS), toxické epidermálnej nekrolýzy (TEN) a liekovej reakcie s eozinofiliou a so systémovými príznakmi (DRESS) (pozri časť 4.8). Zdá sa, že riziko týchto reakcií je najvyššie na začiatku liečby; vo väčšine prípadov k nim dochádza v priebehu prvého mesiaca liečby. Pri prvom výskyte kožných vyrážok, mukózných lézií alebo akýchkoľvek iných známk hypersenzitivity sa má liečba liekom Emoxen Plus natrvalo ukončiť.

Ezomeprazol: Užívanie inhibítorov protónovej pumpy je spojené s veľmi zriedkavými prípadmi subakútneho kožného lupus erythematosus (SCLE). Ak sa vyskytnú lézie, najmä v oblastiach kože vystavených slnku a ak sú sprevádzané artralgiou, pacient má okamžite vyhľadať lekársku pomoc a zdravotnícky pracovník má zvážiť ukončenie liečby Emoxenom Plus. SCLE po predchádzajúcej liečbe inhibítorom protónovej pumpy môže zvýšiť riziko SCLE s inými inhibítormi protónovej pumpy.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (*Serious cutaneous adverse reactions, SCAR*)

Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR), ako je multiformný erytém (EM), Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné, boli hlásené veľmi zriedkavo v súvislosti s liečbou ezomeprazolom.

Pacientov treba poučiť o prejavoch a príznakoch závažnej kožnej reakcie EM/SJS/TEN/DRESS a pri spozorovaní akýchkoľvek indikatívnych prejavov alebo príznakov majú ihneď vyhľadať lekársku pomoc od svojho lekára. Liečba ezomeprazolom sa má ihneď ukončiť pri prejavoch a príznakoch závažných kožných reakcií a podľa potreby sa má zabezpečiť ďalšia lekárska starostlivosť/dôsledné sledovanie. U pacientov s EM/SJS/TEN/DRESS sa nemá vykonať opätovná stimulácia.

Anafylaktické (anafylaktoidné) reakcie

Naproxén: U vnímavých jedincov sa môžu vyskytnúť hypersenzitívne reakcie. Anafylaktické (anafylaktoidné) reakcie sa môžu vyskytovať tak u pacientov, ktorí majú v anamnéze precitlivosť na kyselinu acetylsalicylovú, iné NSAID alebo lieky s obsahom naproxénu, ako aj u pacientov bez tejto anamnézy. Môžu sa vyskytnúť aj u jedincov, ktorí majú v anamnéze angioneurotický edém, bronchospastickú reaktivitu (napr. astmu), rinitídu alebo nosové polypy.

Diagnostikovaná astma

Naproxén: Užívanie kyseliny acetylsalicylovej u pacientov s astmou citlivou na kyselinu acetylsalicylovú súvisí s ťažkým bronchospazmom, ktorý môže byť fatálny. Keďže u takýchto pacientov s precitlivosťou na kyselinu acetylsalicylovú sa hlásila skrížená reaktivita, vrátane bronchospazmu, medzi kyselinou acetylsalicylovou a ďalšími NSAID, Emoxen Plus sa nemá podávať pacientom s precitlivosťou na kyselinu acetylsalicylovú (pozri časť 4.3) a pacientom s diagnostikovanou astmou sa má podávať opatrne.

Zápal

Naproxén: Antipyretické a protizápalové účinky naproxénu môžu znižovať horúčku a potláčať iné prejavy zápalu, čo oslabuje ich diagnostický význam.

Plodnosť u žien

Užívanie Emoxenu Plus, ako u všetkých známych liekov, ktoré inhibujú cyklooxygenázu/syntézu prostaglandínov, môže narušiť ženskú plodnosť a neodporúča sa u žien, ktoré sa snažia otehotniť. U žien, ktoré majú ťažkosti s otehotnením alebo sú vyšetrované na neplodnosť, sa má zvážiť ukončenie užívania lieku Emoxen Plus (pozri časť 4.6).

Kombinácia s inými liekmi

Súčasné podávanie atazanaviru s inhibítormi protónovej pumpy sa neodporúča (pozri časť 4.5). Ak je kombinácia atazanaviru s inhibítorom protónovej pumpy posúdená ako nevyhnutná, odporúča sa dôsledné klinické monitorovanie (napr. vírusové zaťaženie) v kombinácii so zvýšením dávky atazanaviru na 400 mg so 100 mg ritonaviru; ezomeprazol 20 mg sa nemá prekročiť a preto sa Emoxen Plus nesmie užívať súčasne s atazanavirom (pozri časť 4.3).

Ezomeprazol je inhibítor CYP2C19. Pri začatí alebo ukončení liečby s ezomeprazolom sa má uvažovať o potenciáli pre interakcie s liekmi metabolizovanými prostredníctvom CYP2C19. Pozorovala sa interakcia medzi klopidoogrelom a ezomeprazolom (pozri časť 4.5). Klinický význam tejto interakcie je neistý. Ako preventívne opatrenie je potrebné zabrániť súbežnému užívaniu ezomeprazolu a klopidoogrelu.

Hypomagneziémia

Závažná hypomagneziémia bola hlásená u pacientov liečených inhibítormi protónovej pumpy (PPI), ako je ezomeprazol, po dobu najmenej tri mesiace, ale vo väčšine prípadov po dobu jedného roka. Môžu sa vyskytnúť závažné prejavy hypomagneziémie, ako je únava, tetánie, delírium, kŕče, závraty a ventrikulárna arytmia, ktoré ale môžu začať nenápadne a môžu byť prehliadnuté. U väčšiny pacientov sa hypomagneziémia zlepšila po náhrade horčíka a vysadení PPI. U pacientov, u ktorých sa očakáva dlhodobá liečba alebo ktorí užívajú PPI súčasne s digoxínom alebo liekmi, ktoré môžu spôsobiť hypomagneziémiu (napr. diuretiká), majú zdravotnícki pracovníci zvážiť meranie hladín horčíka pred začatím a pravidelne počas liečby PPI.

Zlomeniny kostí

Inhibitory protónovej pumpy, najmä ak sa užívajú vo vysokých dávkach a dlhodobo (≥ 1 rok), môžu mierne zvýšiť riziko zlomeniny bedra, zápästia a chrbtice, predovšetkým u starších ľudí alebo pacientov s inými známymi rizikovými faktormi. Pozorovacie štúdie naznačujú, že inhibitory protónovej pumpy môžu zvýšiť celkové riziko zlomenín o 10 - 40%. Časť tohto zvýšenia môže byť spôsobená inými rizikovými

faktormi. Pacientom s rizikom osteoporózy sa má poskytnúť starostlivosť podľa súčasných klinických odporúčaní a majú mať dostatočný príjem vitamínu D a vápnika.

Laboratórne výsledky

Zvýšená hladina chromogranínu A (CgA) môže interferovať s vyšetrovaním neuroendokrinných nádorov. Aby sa predišlo tejto interferencii, liečba Emoxenom Plus sa má zastaviť aspoň na 5 dní pred meraním CgA (pozri časť 5.1). Ak sa hladiny CgA a gastrínu po počiatočnom meraní nevrátili do referenčného rozsahu, merania sa majú zopakovať 14 dní po ukončení liečby inhibítorom protónovej pumpy.

Emoxen Plus obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Emoxen Plus obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kontraindikácie súbežného podávania (pozri časť 4.3)

Antiretrovírusové liečivá

Zaznamenali sa hlásenia o interakcii omeprazolu, racemátu D+S omeprazolu (esomeprazolu), s niektorými antiretrovírusovými liečivami. Klinický význam a mechanizmy týchto interakcií nie sú vždy známe. Zvýšené pH v žalúdku počas liečby omeprazolom môže meniť absorpciu antiretrovírusového liečiva. K ďalším možným mechanizmom interakcií dochádza prostredníctvom CYP 2C19. V prípade niektorých antiretrovírusových liečiv, ako je napr. atazanavir a nelfinavir, sa hlásili pri súbežnom podávaní s omeprazolom znížené hladiny v sére. Súbežné podávanie omeprazolu (40 mg raz denne) s atazanavirom 300 mg/ritonavirom 100 mg zdravým dobrovoľníkom malo za následok podstatné zníženie expozície atazanaviru (približne 75% pokles AUC, $c_{\max}$ a $c_{\min}$). Zvýšenie dávky atazanaviru na 400 mg nekompenzovalo vplyv omeprazolu na expozíciu atazanaviru. Súčasné podávanie omeprazolu (40 mg denne) znížilo priemernú AUC, $c_{\max}$ a $c_{\min}$ nelfinaviru o 36 – 39 %; priemerná AUC, $c_{\max}$ a $c_{\min}$ farmakologicky aktívneho metabolitu M8 sa znížili o 75 – 92 %.

Pri iných antiretrovírusových liečivách, ako je napr. sakvinavir, sa hlásili zvýšené hladiny v sére. Je tiež niekoľko antiretrovírusových liečiv, u ktorých boli pri súbežnom podávaní s omeprazolom hlásené nezmenené sérové hladiny.

Nevykonal sa žiadne interakčné štúdie s Emoxenom Plus a atazanavirom. Kvôli podobným farmakodynamickým a farmakokinetickým vlastnostiam omeprazolu a esomeprazolu je súbežné podávanie atazanaviru alebo nelfinaviru s Emoxenom Plus kontraindikované (pozri časť 4.3).

Súbežné užívanie vyžadujúce opatrnosť

Iné analgetiká vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2

Súbežnému užívanie dvoch alebo viacerých NSAID je potrebné sa vyhnúť, pretože to môže zvýšiť riziko nežiaducich účinkov, najmä gastrointestinálnych vredov a krvácania. Súbežné užívanie Emoxenu Plus s inými NSAID, s výnimkou nízkych dávok kyseliny acetylsalicylovej (≤ 325 mg/deň), sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Acetylsalicylová kyselina

Emoxen Plus sa môže podávať s nízkymi dávkami acetylsalicylovej kyseliny (≤ 325 mg/deň). V klinických skúšaníach sa u pacientov užívajúcich Emoxen Plus v kombinácii s nízkymi dávkami kyseliny acetylsalicylovej nezvýšil výskyt žalúdočných vredov v porovnaní s pacientmi užívajúcimi

Emoxen Plus samotný (pozri časť 5.1). Súbežné užívanie kyseliny acetylsalicylovej a Emoxenu Plus však môže zvyšovať riziko závažných nežiaducich účinkov (pozri časti 4.4 a 4.8).

Klinické farmakodynamické údaje naznačujú, že súbežné užívanie naproxénu viac ako jeden deň po sebe môže inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na aktivitu krvných doštičiek a táto inhibícia môže pretrvávajúť až niekoľko dní po ukončení liečby naproxénom. Klinický význam tejto interakcie nie je známy.

Takrolimus

Tak ako pri iných NSAID, existuje možné riziko nefrotoxicity, ak sa naproxén podáva spolu s takrolimom. Bolo hlásené, že súbežné podávanie ezomeprazolu zvyšuje sérové hladiny takrolimu. Počas liečby Emoxenom Plus sa má dôkladne monitorovať koncentrácia takrolimu, ako aj funkcia obličiek (klírens kreatinínu) a v prípade potreby sa má dávkovanie takrolimu upraviť.

Cyklosporín

Tak ako pri iných NSAID, odporúča sa postupovať opatrne, ak sa Emoxen Plus podáva súbežne s cyklosporínom vzhľadom na zvýšené riziko nefrotoxicity.

Diuretiká

Klinické skúšania, ako aj postregistračné sledovania ukázali, že NSAID môžu u niektorých pacientov znižovať natriuretický účinok furosemidu a tiazidov. Táto odpoveď sa pripisuje inhibícii syntézy prostaglandínov v obličkách. Počas súbežnej liečby s NSAID je potrebné sledovať pacienta so zreteľom na známky zlyhávania obličiek, ako aj zaistenie diuretickej účinnosti (pozri časť 4.4).

Selektívne inhibítory spätného vychytávania serotoninu (SSRI)

Súbežné podávanie NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov COX-2, a SSRI, zvyšuje riziko vzniku gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4).

Kortikosteroidy

Kombinácia NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov COX-2, a kortikosteroidov predstavuje zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania. Súbežné podávanie NSAID a kortikosteroidov si vyžaduje opatrnosť (pozri časť 4.4).

ACE inhibítory/Antagonisti angiotenzín II receptorov

Hlásenia naznačujú, že NSAID môžu znižovať antihypertenzný účinok ACE inhibítorov a antagonistov angiotenzín II receptorov. NSAID môžu tiež zvyšovať riziko poruchy funkcie obličiek spojené s užívaním ACE inhibítorov alebo antagonistov angiotenzín II receptorov. Kombinácia NSAID a ACE-inhibítorov alebo antagonistov angiotenzín II receptora sa má podávať opatrne pacientom, ktorí sú starší, s depléciou objemu alebo s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Digoxín

NSAID môžu zvyšovať hladinu srdcových glykozidov v plazme, ak sa podávajú so srdcovými glykozidmi ako digoxín.

Lítium

NSAID spôsobovali zvýšenie hladiny lítia v plazme a zníženie renálneho klírensu lítia. Tieto účinky sa pripisujú inhibícii syntézy prostaglandínov v obličkách pôsobením NSAID. Preto je pri súbežnom podávaní NSAID a lítia potrebné sledovať pacientov na prejavy toxicity lítia.

Metotrexát

Pri podávaní spolu s inhibítormi protónovej pumpy sa u niektorých pacientov hlásilo zvýšenie hladín metotrexátu. Bolo hlásené, že NSAID znižujú tubulárnu sekréciu metotrexátu u zvierat. To môže naznačovať, že ezomeprazol aj naproxén môžu zvýšiť toxicitu metotrexátu. Klinický význam bude

pravdepodobne väčší u pacientov, ktorí dostávajú vysoké dávky metotrexátu a u pacientov s dysfunkciou obličiek. Pri súbežnom podávaní Emoxenu Plus s metotrexátom je potrebná opatrnosť. Pri podávaní vysokých dávok metotrexátu sa odporúča dočasné vysadenie Emoxenu Plus.

Deriváty sulfonylmočoviny, hydantoíny

Naproxén sa značne viaže na albumíny v plazme; preto sa môže teoreticky predpokladať interakcia s inými liečivami viazanými na albumíny, akými sú napr. deriváty sulfonylmočoviny a hydantoíny. Pacienti súbežne užívajúci naproxén a hydantoín, sulfonamid alebo derivát sulfonylmočoviny sa majú sledovať z hľadiska prípadnej potreby úpravy dávky.

Klopidogrel

Výsledky štúdií na zdravých jedincoch ukázali farmakokinetickú (FK)/farmakodynamickú (FD) interakciu medzi klopidogrelom (300 mg nasycovacia dávka/75 mg denná udržiavacia dávka) a ezomeprazolom (40 mg p.o. denne), čo vedie k zníženej expozícii aktívnemu metabolitu klopidogrelu v priemere o 40 %, čo vedie k zníženiu maximálnej inhibície (ADP indukovanej) agregácie krvných doštičiek v priemere o 14 %.

V štúdiu na zdravých jedincoch sa expozícia aktívneho metabolitu klopidogrelu znížila takmer o 40 %, keď sa fixná kombinácia 20 mg ezomeprazolu a 81 mg kyseliny acetylsalicylovej podávala s klopidogrelom v porovnaní so samotným klopidogrelom. Avšak maximálne hladiny inhibície (ADP indukovanej) agregácie krvných doštičiek u týchto subjektov boli rovnaké v oboch skupinách.

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie interakcie medzi klopidogrelom a fixnou kombináciou dávky naproxén/ezomeprazol (Emoxen Plus).

Z oboch pozorovacích a klinických štúdií sa hlásili nekonzistentné údaje na klinické dôsledky tejto FK/FD interakcie, pokiaľ ide o významné kardiovaskulárne príhody. Ako preventívne opatrenie je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu Emoxenu Plus s klopidogrelom (pozri časť 4.4).

Antikoagulanciá a inhibítory agregácie trombocytov

NSAID môžu zvyšovať účinky perorálnych antikoagulancií (napr. warfarínu, dikumarolu), heparínov a inhibítorov agregácie trombocytov (pozri časť 4.4).

Pri súbežnom podávaní 40 mg ezomeprazolu pacientom, ktorí boli liečení warfarínom, sa zistilo, že napriek miernemu zvýšeniu plazmatickej koncentrácie menej účinného R-izoméru warfarínu boli koagulačné časy na konci dávkovacieho intervalu v prijateľnom rozsahu. V postregistračnom období sa však počas súbežnej liečby s warfarínom v ojedinelých prípadoch zaznamenalo klinicky významné zvýšenie INR. Odporúča sa starostlivé monitorovanie pri začatí a ukončení liečby warfarínom alebo inými kumarínovými derivátmi.

Blokátory betareceptorov

Naproxén a iné NSAID môžu znižovať antihypertenzný účinok propranololu a iných betablokátorov.

Probenecid

Súbežne podávaný probenecid zvyšuje hladiny aniónov naproxénu v plazme a významne predlžuje jeho plazmatický polčas.

Liečivá s absorpciou závislou od žalúdočnej pH

Znížená acidita v žalúdku počas liečby ezomeprazolom a inými inhibítormi protónovej pumpy môže znižovať alebo zvyšovať absorpciu liečiv, ak je mechanizmus absorpcie závislý od pH žalúdka. Rovnako ako pri iných liekoch, ktoré znižujú žalúdočnú kyslosť, absorpcia liekov, ako je ketokonazol, itraconazol, posakonazol a erlotinib sa môže počas liečby ezomeprazolom znížiť, zatiaľ čo absorpcia liekov, ako je digoxín, sa môže zvýšiť. Súbežnému užívaniu s posakonazolom a erlotinibom sa treba vyhnúť. Súbežná

liečba omeprazolom (20 mg denne) a digoxínom u zdravých jedincov zvýšila biologickú dostupnosť digoxínu o 10 % (až 30 % u dvoch z desiatich jedincov).

Ďalšie informácie týkajúce sa liekových interakcií

V skúšaniach hodnotiacich súbežné podávanie ezomeprazolu s naproxénom (neselektívny NSAID) alebo rofekoxibom (COX-2 selektívny NSAID) sa nezistili žiadne klinicky relevantné interakcie.

Rovnako ako pri iných NSAID môže súbežné podávanie cholestyramínu oneskorovať absorpciu naproxénu.

U zdravých dobrovoľníkov súbežné podávanie 40 mg ezomeprazolu malo za následok 32 % zvýšenie plochy pod krivkou plazmatickej koncentrácie v závislosti od času (AUC) a 31 % predĺženie polčasu vylučovania ($t_{1/2}$), ale nedošlo k významnému zvýšeniu maximálnych plazmatických hladín cisapridu. Slabo predĺžený QTc interval, ktorý sa pozoroval po podaní cisapridu v monoterapii, sa ďalej nepredlžoval, keď sa cisaprid podával v kombinácii s ezomeprazolom (pozri tiež časť 4.4). Zistilo sa, že ezomeprazol nemá klinicky významné účinky na farmakokinetiku amoxicilínu a chinidínu.

Ezomeprazol inhibuje CYP2C19, hlavný enzým metabolizujúci ezomeprazol. Ezomeprazol sa metabolizuje aj prostredníctvom CYP3A4. V súvislosti s týmito enzýmami sa pozorovalo nasledovné:

- Súbežné podávanie 30 mg ezomeprazolu malo za následok 45 % zníženie klírensu diazepamu ako substrátu pre CYP2C19. Klinický význam tejto interakcie je nepravdepodobný.
- Súbežné podávanie 40 mg ezomeprazolu malo za následok 13 % zvýšenie plazmatických hladín fenytoínu na konci dávkovacieho intervalu u pacientov s epilepsiou.
- Súbežné podávanie ezomeprazolu a kombinovaného inhibítora CYP2C19 aj CYP3A4, akým je vorikonazol, môže mať za následok až zdvojnásobenie expozície ezomeprazolu.
- Súbežné podávanie ezomeprazolu s inhibítorom CYP3A4, klaritromycínom (500 mg dvakrát denne) malo za následok zdvojnásobenie expozície (AUC) ezomeprazolu.

Žiadny z týchto prípadov si nevyžaduje úpravu dávky ezomeprazolu.

Lieky, o ktorých je známe, že indukujú CYP2C19 alebo CYP3A4 alebo oboje (ako je rifampicín a ľubovník bodkovaný), môžu viesť k zníženiu sérových hladín ezomeprazolu zvýšením metabolizmu ezomeprazolu.

Omeprazol, ako aj ezomeprazol, pôsobia ako inhibítory CYP2C19. Omeprazol podávaný v dávkach 40 mg zdravým jedincom v skríženej štúdií zvýšil $c_{\max}$ cilostazolu o 18 % a AUC o 26 % a jedného z jeho aktívnych metabolitov o 29 % a 69 % v uvedenom poradí.

Štúdie na zvieratách ukazujú, že NSAID môžu zvýšiť riziko vzniku kŕčov spojených s chinolónovými antibiotikami. Pacienti užívajúci chinolóny môžu mať zvýšené riziko vzniku kŕčov.

Interakcie liečiva s výsledkami laboratórnych testov

Naproxén môže znižovať agregáciu krvných doštičiek a predlžovať čas krvácania. Tento účinok je potrebné mať na zreteli pri stanovovaní časov krvácania.

Podávanie naproxénu môže mať za následok zvýšené hodnoty 17-ketosteroidov v moči spôsobené interakciou medzi liečivom a/alebo jeho metabolitmi s m-dinitrobenzénom používaným v tomto teste. Hoci sa nezdá, že by merania 17-hydroxykortikosteroidov (Porterov-Silberov test) boli umelo zmenené, pred vykonaním testov funkcie nadobličiek za použitia Porterovho-Silberovho testu sa odporúča liečbu naproxénom dočasne prerušiť na 72 hodín.

Naproxén môže interferovať aj s niektorými testami na stanovenie kyseliny 5-hydroxyindoloctovej (5HIAA) v moči.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Naproxén:

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže mať nepriaznivý vplyv na tehotenstvo a/alebo embryonálny/fetálny vývoj. Údaje z epidemiologických štúdií naznačujú zvýšené riziko spontánneho potratu a kardiálnych malformácií a gastroschízy po užívaní inhibítorov syntézy prostaglandínov na začiatku tehotenstva. Absolútne riziko kardiovaskulárnych malformácií sa zvýšilo z menej ako 1 % na približne 1,5 %. Predpokladá sa, že riziko sa zvyšuje s dávkou a s dĺžkou trvania terapie. Pri zvieratách sa preukázalo, že podávanie inhibítorov syntézy prostaglandínov vedie k zvýšeniu pred- a postimplantačných strát a k embryofetálnej letalite. Okrem toho, po podaní inhibítorov syntézy prostaglandínov zvieratám počas obdobia organogenézy sa hlásil zvýšený výskyt rôznych malformácií, vrátane kardiovaskulárnych (pozri časť 5.3).

Ženám, ktoré sa snažia otehotnieť alebo počas prvého a druhého trimestra gravidity, sa Emoxen Plus nemá podávať, pokiaľ potencionálny prínos pre pacientku nepreváži potencionálne riziko pre plod.

Od 20. týždňa tehotenstva môže užívanie Emoxen Plus spôsobiť oligohydramnión v dôsledku poruchy funkcie obličiek plodu. Táto situácia sa môže objaviť krátko po začatí liečby a je zvyčajne reverzibilná po jej ukončení. Okrem toho boli hlásené prípady zúženia *ductus arteriosus* po liečbe v druhom trimestri, ktoré väčšinou ustúpili po ukončení liečby.

Ak naproxén užíva žena, ktorá sa snaží otehotnieť, alebo počas prvého a druhého trimestra tehotenstva, dávka má byť čo najnižšia a dĺžka liečby čo najkratšia.

Po expozícii liekom Emoxen Plus sa má zvážiť predpôrodné monitorovanie zamerané na oligohydramnión a zúženie *ductus arteriosus* počas niekoľkých dní od 20. gestačného týždňa. Ak sa zistí oligohydramnión alebo zúženie *ductus arteriosus*, liečba liekom Emoxen Plus sa má ukončiť.

Počas tretieho trimestra gravidity môžu všetky inhibítory syntézy prostaglandínov spôsobiť u plodu:

- kardiopulmonálnu toxicitu (predčasné zúženie/uzavretie *ductus arteriosus* a pľúcnu hypertenziu);
- renálnu dysfunkciu (pozri vyššie);

u matky a novorodenca na konci tehotenstva:

- možné predĺženie času krvácania, antiagregačný účinok, ktorý sa môže vyskytnúť aj pri veľmi nízkych dávkach;
- inhibíciu kontrakcií maternice, čo vedie k oneskorenému alebo predĺženému pôrodu.

Preto je užívanie Emoxenu Plus počas 3. trimestra gravidity kontraindikované (pozri časť 4.3).

Ezomeprazol:

Existuje obmedzené množstvo údajov o použití ezomeprazolu u tehotných žien. Údaje o podaní racemickej zmesi omeprazolu väčšiemu počtu tehotných žien vychádzajú z epidemiologických štúdií a nepoukazujú na žiadne malformačné ani fetotoxické účinky. Štúdie s ezomeprazolom na zvieratách nenaznačujú priame ani nepriame škodlivé účinky na embryofetálny vývoj. Štúdie s racemickou zmesou na zvieratách nenaznačujú priame ani nepriame škodlivé účinky na priebeh tehotenstva, pôrod alebo postnatálny vývoj.

Dojčenie

Naproxén sa do ľudského mlieka vylučuje v malom množstve. Nie je známe, či sa ezomeprazol vylučuje do ľudského mlieka. Uverejnená kazuistika o racemickej zmesi omeprazolu poukazuje na vylučovanie malého množstva do ľudského materského mlieka (dávka upravená vzhľadom na hmotnosť < 7 %). Emoxen Plus sa nemá užívať v období dojčenia.

Fertilita

Použitie NSAID, ako je naproxén, môže zhoršiť ženskú plodnosť. Použitie Emoxenu Plus sa neodporúča u žien, ktoré sa snažia otehotniť (pozri časť 4.4).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Emoxen Plus má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje; na základe toho, niektoré nežiaduce účinky (napr. závraty) hlásené po užívaní Emoxenu Plus môžu znížiť schopnosť reagovať.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Ezomeprazol s okamžitým uvoľňovaním bol pridaný do tabletovej liekovej formy, aby znižoval výskyt gastrointestinálnych vedľajších účinkov naproxénu. Zistilo sa, že Emoxen Plus významne znižuje výskyt žalúdočných vredov a nežiaducich účinkov v hornej časti gastrointestinálneho traktu spojených s užívaním NSAID v porovnaní s naproxénom podávaným samostatne (pozri časť 5.1).

V porovnaní s dobre zdokumentovanými profilmi bezpečnosti jednotlivých liečiv naproxénu a ezomeprazolu sa počas liečby Emoxenom Plus u žiadnych pacientov v skúšaní (n = 1 157) nezaznamenali žiadne nové zistenia týkajúce sa bezpečnosti.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce účinky sú klasifikované podľa frekvencie ich výskytu a podľa tried orgánových systémov. Kategórie frekvencie výskytu sú definované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/10\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Emoxen Plus

U pacientov užívajúcich Emoxen Plus boli počas klinických skúšaní hlásené nasledujúce nežiaduce účinky:

	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Infekcie a nákazy			infekcia	divertikulitída
Poruchy krvi a lymfatického systému				eozinofília leukopénia
Poruchy imunitného systému				hypersenzitívne reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy			porucha chuti do jedla	retencia tekutín, hyperkalémia hyperurikémia

Psychické poruchy			úzkosť, depresia, nespavosť	zmätenosť abnormálne sny
Poruchy nervového systému		závraty, bolesti hlavy, porucha vnímania chuti	parestézia, synkopa	ospanlivosť, tremor
Poruchy ucha a labyrintu			tinnitus, vertigo	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			arytmie, palpitácie	infarkt myokardu, tachykardia
Poruchy ciev		hypertenzia		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			astma, bronchospazmus, dýchavičnosť	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	dyspepsia	bolesť brucha, zápcha, hnačka, ezofagitída, flatulencia, žalúdočné/dvanástnikové vredy*, gastritída, nauzea, vracanie	suchosť v ústach, grganie, gastrointestinálne krvácanie, stomatitída	glositída, hemateméza, krvácanie z konečníka
Poruchy kože a podkožného tkaniva		kožné vyrážky	dermatitída, hyperhidróza, svrbenie, žihľavka	alopécia, ekchymóza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		artralgia	myalgia	
Poruchy obličiek a močových ciest				proteinúria, zlyhanie obličiek
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov				poruchy menštruácie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		opuchy	asténia, únava, pyrexia	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			abnormálne výsledky testov na funkciu pečene, zvýšená hladina kreatinínu v sére	

*ako sa zistilo pravidelnou rutinnou endoskopiou

Naproxén

V priebehu klinických skúšaní a v postregistračných hláseniach sa u pacientov užívajúcich naproxén zaznamenali nasledujúce nežiaduce účinky.

	Časté	Menej časté /Zriedkavé	Neznáme
--	--------------	-------------------------------	----------------

Infekcie a nákazy	divertikulitída	aseptická meningitída, infekcia, sepsa	
Poruchy krvi a lymfatického systému		agranulocytóza, aplastická anémia, eozinofília, granulocytopénia, hemolytická anémia, leukopénia, lymfadenopatia, pancytopénia, trombocytopénia	
Poruchy imunitného systému		anafylaktické reakcie, anafylaktoidné reakcie, hypersenzitívne reakcie	
Poruchy metabolizmu a výživy		poruchy chuti do jedla, retencia tekutín, hyperglykémia, hyperkalémia, hyperurikémia, hypoglykémia, zmeny telesnej hmotnosti	
Psychické poruchy	depresia, nespavosť	agitovanosť, úzkosť, zmätenosť, abnormálne sny, halucinácie, nervozita	
Poruchy nervového systému	závraty, ospalosť, bolesti hlavy, točenie hlavy (mierne závraty), vertigo	kognitívna dysfunkcia, kóma, kŕče, neschopnosť sústrediť sa, zápal zrkovitého nervu, parestézie, synkopa, tremor	
Poruchy oka	poruchy videnia	rozmazané videnie, konjunktivitída, zahmlenie rohovky, papiloedém, papilitída	
Poruchy ucha a labyrintu	tinnitus, poruchy sluchu	zhoršenie sluchu	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	palpitácie	arytmie, kongestívne zlyhávanie srdca, infarkt myokardu, tachykardia	
Poruchy ciev		hypertenzia, hypotenzia, vaskulitída	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dyspnoe	astma, bronchospazmus, eozinofilná pneumonitída, pneumónia, pľúcny edém, respiračná tieseň	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	dyspepsia, bolesti brucha, nauzea, vracanie, hnačka, zápcha, pálenie záhy, peptické vredy, stomatitída	suchosť v ústach, ezofagitída, žalúdočné vredy, gastritída, zápal jazyka, grganie, plynatosť, žalúdočné/dvanásnikové vredy, gastrointestinálne krvácanie a/alebo perforácia, meléna, hemateméza,	

		pankreatitída, kolitída, exacerbácia zápalového ochorenia čreva (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba), nepeptická gastrointestinálna ulcerácia, krvácanie z konečníka, ulcerózna stomatitída	
Poruchy pečene a žľových ciest		cholestáza, hepatitída, žltacka, zlyhanie pečene	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	pruritus, ekchymózy, purpura, kožné vyrážky	alopécia, exantém, žihľavka, bulózne reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN), erythema multiforme, erythema nodosum, fixná lieková erupcia, lichen planus, systémový lupus erythematosus, fotosenzitívna dermatitída, fotosenzitívne reakcie vrátane zriedkavých prípadov pripomínajúcich porphyria cutanea tarda (neskorú kožnú porfýriu) (pseudoporfýria), exfoliatívna dermatitída, angioneurotický edém, pustulárna reakcia	lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) (pozri časť 4.4)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		svalová slabosť, myalgia	
Poruchy obličiek a močových ciest		glomerulárna nefritída, hematuria, tubulointersticiálna nefritída (s možným prechodom do zlyhania obličiek), nefrotický syndróm, oligúria/polyúria, proteinúria, zlyhanie obličiek, renálna papilárna nekróza, tubulárna nekróza	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		neplodnosť, poruchy menštruácie	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava, opuchy, potenie, smäd	asténia, malátnosť, pyrexia	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		abnormálne výsledky testov na funkciu pečene, predĺžený čas krvácania, zvýšená	

		hladina kreatinínu v sére	
--	--	---------------------------	--

Ezomeprazol

V priebehu klinických skúšaní a v postregistračných hláseniach sa u pacientov užívajúcich gastrorezistentný ezomeprazol zaznamenali alebo boli podozrenia na nasledujúce nežiaduce účinky. Žiadne z nich nevýkazovali závislosť od dávky.

	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému			leukopénia, trombocytopenia	agranulocytóza, pancytopenia	
Poruchy imunitného systému			hypersenzitívne reakcie, napr. horúčka, angioneurotický edém a anafylaktická reakcia/šok		
Poruchy metabolizmu a výživy		periférny edém	hyponatrémia		hypomagnezémia; ťažká hypomagnezémia môže viesť k hypokalciémii; hypomagnezémia môže byť spojená s hypokalémiou
Psychické poruchy		nespavosť	agitovanosť, zmätenosť, depresia,	agresivita, halucinácie	
Poruchy nervového systému	bolesti hlavy	závraty, parestézie, ospalosť	porucha vnímania chuti		
Poruchy oka			rozmazané videnie		
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			bronchospazmus		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesti brucha, hnačka, plynatosť, nauzea/vracanie, zápcha,	suchosť v ústach	stomatitída, gastrointestinálna kandidiáza	mikroskopická kolitída	

	polypy žalúdka (benígne)				
Poruchy pečene a žľových ciest		zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov	hepatitída so žltackou alebo bez nej	zlyhávanie pečene, hepatálna encefalopatia u pacientov s už existujúcim ochorením pečene	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		dermatitída, pruritus, žihľavka, vyrážky	alopécia, fotosenzitivita	erythema multiforme, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (TEN), lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)	subakútny kožný lupus erythematosus (pozri časť 4.4)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		zlomenina bedra, zápästia alebo chrčtice (pozri časť 4.4)	artralgia, myalgia	svalová slabosť	
Poruchy obličiek a močových ciest				tubulointersticiálna nefritída (s možným prechodom do zlyhania obličiek)	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov				gynekomastia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			malátnosť, zvýšené potenie		

Popis vybraných nežiaducich reakciíNaproxén

Údaje z klinických skúšaní a z epidemiologických štúdií naznačujú, že používanie koxibov a niektorých NSAID (najmä pri veľkých dávkach a dlhodobej liečbe) sa môže spájať so slabým zvýšeným rizikom artériových trombotických príhod (napr. infarkt myokardu alebo náhla cievna mozgová príhoda). Aj keď údaje naznačujú, že podávanie naproxénu (v dávke 1 000 mg denne) sa môžu spájať s menším rizikom, nemožno ho celkom vylúčiť (pozri časť 4.4).

Opuchy, hypertenzia a srdcové zlyhanie boli hlásené v súvislosti s liečbou NSAID.

Najčastejšie sa pozorovali nežiaduce účinky, ktoré sa týkajú gastrointestinálneho traktu. Najmä u starších ľudí sa môžu vyskytnúť peptické vredy, perforácia alebo gastrointestinálne krvácanie, niekedy fatálne (pozri časť 4.4). Nevoľnosť, vracanie, hnačka, nadúvanie, zápcha, dyspepsia, bolesť brucha, meléna, hemateméza, ulcerózna stomatitída, exacerbácia kolitídy a Crohnova choroba sa hlásili po podaní (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní). Menej často sa pozorovala gastritída.

Emoxen Plus bol vyvinutý s ezomeprazolom na zníženie výskytu gastrointestinálnych nežiaducich účinkov z naproxénu a preukázalo sa výrazné zníženie výskytu žalúdočných a/ alebo dvanástnikových vredov a nežiaducich účinkov v hornej časti gastrointestinálneho traktu spojených s užívaním NSAID v porovnaní s naproxénom podávaným samostatne.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje týkajúce sa predávkovania liekom Emoxen Plus.

Predpokladá sa, že všetky účinky z predávkovania liekom Emoxen Plus sú hlavne účinkami vyplývajúcimi z predávkovania naproxénom.

Príznaky

Súvisiace s predávkovaním naproxénom

Významné predávkovanie naproxénom sa môže prejavovať letargiou, závratmi, ospalosťou, bolesťou v epigastriu, abdominálnymi ťažkosťami, pálením záhy, poruchami trávenia, nevoľnosťou, prechodnými zmenami pečeneových funkcií, hypoprotrombinémiou, dysfunkciou obličiek, metabolickou acidózou, apnoe, dezorientáciou alebo vracaním.

Môže sa vyskytnúť gastrointestinálne krvácanie. Môže sa objaviť hypertenzia, akútne zlyhanie obličiek, respiračná depresia a kóma, čo je však zriedkavé. Pri užívaní NSAID sa hlásili anafylaktoidné reakcie a môžu sa vyskytnúť po predávkovaní. U malého počtu pacientov sa vyskytli kŕče, avšak nie je zrejmé, či súviseli alebo nesúviseli s užívaním lieku. Nie je známe, aká dávka lieku by mohla ohroziť život pacienta.

Súvisiace s predávkovaním ezomeprazolom

Príznaky opísané v súvislosti s úmyselným predávkovaním ezomeprazolom (obmedzené skúsenosti s prekročením dávky 240 mg/deň) sú prechodné. Jednotlivé dávky ezomeprazolu 80 mg nespôsobili žiadne komplikácie.

Liečba predávkovania

Súvisiaca s naproxénom

Pacientom po predávkovaní NSAID sa má poskytnúť symptomatická a podporná liečba, najmä pokiaľ ide o GI účinky a poškodenie obličiek. Nie sú k dispozícii žiadne špecifické antidóty.

Hemodialýzou sa neznižuje koncentrácia naproxénu v plazme vzhľadom na silnú väzbu na bielkoviny. U pacientov s príznakmi predávkovania prijatých do 4 hodín po užití liečiva a/alebo po užití nadmernej

dávky možno vyvolať vracanie a/alebo podať aktívne uhlie (60 až 100 g dospelým, 1 až 2 g/kg u detí) a/alebo osmotické preháňadlo. Nútená diuréza, alkalizácia moču alebo hemoperfúzia môžu byť kvôli silnej väzbe na bielkoviny neúčinné.

Súvisiaca s ezomeprazolom

Nie je známe žiadne špecifické antidotum. Ezomeprazol sa vo veľkej miere viaže na plazmatické bielkoviny, preto nie je ľahko dialyzovateľný. Ako pri akomkoľvek predávkovaní, liečba má byť symptomatická a majú sa použiť všeobecné podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: naproxén a ezomeprazol; ATC kód: M01AE52

Mechanizmus účinku

Emoxen Plus bol vyvinutý ako tableta so sekvenčným uvoľňovaním, v ktorom sa kombinuje vrstva s okamžitým uvoľňovaním horečnatej soli ezomeprazolu a jadro tablety s oneskoreným uvoľňovaním gastrozistentného naproxénu. Výsledkom je, že ezomeprazol sa v žalúdku rozpúšťa skôr ako naproxén v tenkom čreve. Gastrozistentný obal zabráňuje uvoľňovaniu naproxénu pri hodnotách pH nižších ako 5, čím poskytuje ochranu pred možnou lokálnou toxicitou naproxénu v žalúdku.

Vzhľadom na neskoršie uvoľňovanie naproxénu, liek Emoxen Plus nie je určený na liečbu akútnej bolesti a ani sa v tejto indikácii neskúmal.

Naproxén je NSAID s analgetickými a antipyretickými vlastnosťami. Mechanizmus účinku aniónu naproxénu, obdobne ako v prípade iných NSAID, nie je úplne známy, ale môže súvisieť s inhibíciou prostaglandín syntetázy.

Ezomeprazol je S-enantiomér omeprazolu a znižuje sekréciu žalúdočnej kyseliny prostredníctvom špecificky cieleného mechanizmu účinku. Ezomeprazol je slabo zásaditá látka, ktorá sa koncentruje a konvertuje na aktívnu formu v silne kyslom prostredí sekrečných kanálikov parietálnych buniek, kde inhibuje H^+K^+ -ATPázu, protónovú pumpu a inhibuje bazálnu i stimulovanú sekréciu kyseliny.

Farmakodynamické účinky

Účinok na sekréciu žalúdočnej kyseliny

Optimálny účinok (udržiavanie vysokého pH v žalúdku) sa dosiahol pri Emoxene Plus s obsahom 20 mg ezomeprazolu. Po 9 dňoch pri dávkovaní Emoxenu Plus dvakrát denne sa u zdravých dobrovoľníkov pH v žalúdku udržalo vyššie ako 4 priemerne 17,1 hodiny (SD 3,1). Príslušná hodnota pre NEXIUM 20 mg bola 13,6 hodiny (SD 2,4).

Iné účinky spojené s inhibíciou sekrécie kyseliny

Počas terapie liečivami potláčajúcimi sekréciu kyseliny stúpa hladina gastrínu v sére ako reakcia na zníženú sekréciu kyseliny. Chromogranín A (CgA) sa tiež zvyšuje v dôsledku zníženej kyslosti žalúdka. Zvýšená hladina CgA môže interferovať s vyšetrovaním neuroendokrinných nádorov. Dostupné publikované dôkazy naznačujú, že inhibítory protónovej pumpy by sa mali vysadiť 5 dní až 2 týždne pred meraním CgA. To má umožniť, aby sa hladiny CgA, ktoré by mohli byť falošne zvýšené po liečbe PPI, vrátili do referenčného rozsahu.

U niektorých pacientov sa počas dlhodobej liečby ezomeprazolom pozoroval zvýšený počet buniek podobných enterochromafínu (ECL), ktoré pravdepodobne súvisia so zvýšenými hladinami gastrínu v sére. Zistenia sa nepovažujú za klinicky významné.

Počas dlhodobého podávania látok tlmiacich sekrécie sa opísal o niečo častejší výskyt glandulárnych cyst v žalúdku. Tieto zmeny sú fyziologickým dôsledkom výraznej inhibície sekrécie kyseliny, sú benígne a javia sa ako reverzibilné.

Znížená kyslosť žalúdka spôsobená z akýchkoľvek príčin vrátane pôsobenia inhibítorov protónovej pumpy zvyšuje v žalúdku počet baktérií normálne prítomných v gastrointestinálnom trakte. Liečba inhibítormi protónovej pumpy môže viesť k mierne zvýšenému riziku gastrointestinálnych infekcií, ako sú *Salmonella* a *Campylobacter* a u hospitalizovaných pacientov možno aj *Clostridium difficile*.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Vo všetkých klinických štúdiách, naproxén/ezomeprazol užívalo 491 pacientov po dobu 6 mesiacov a 135 pacientov po dobu 12 mesiacov. Vo dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, aktívne kontrolovaných klinických štúdiách bol výskyt žalúdočných a dvanástnikových vredov významne nižší po liečbe naproxénom/ezomeprazolom v porovnaní s gastrozistentným naproxénom 500 mg dvakrát denne (bez ezomeprazolu či iného PPI) počas 6-mesačného liečebného obdobia. Pacienti boli rizikový z pohľadu vzniku vredov spojených s užívaním NSAID vzhľadom na pokročilý vek alebo mali žalúdočné alebo dvanástnikové vredy v anamnéze. Z týchto skúšaní boli vylúčení pacienti, u ktorých testy potvrdili pozitivitu *H. pylori*.

Výskyt žalúdočných vredov bol pri naproxéne/ezomeprazole 5,6 % a pri gastrozistentnom naproxéne 23,7 % (6 mesačné dáta z 2 endoskopických štúdií). Naproxén/ezomeprazol taktiež významne znižoval výskyt dvanástnikových vredov v porovnaní s gastrozistentným naproxénom (0,7 vs 5,4 %) (6 mesačné dáta z 2 endoskopických štúdií).

Naproxén/ezomeprazol v týchto skúšaníach v porovnaní s gastrozistentným naproxénom rovnako významne znižoval výskyt vopred špecifikovaných nežiaducich účinkov súvisiacich s užívaním NSAID, týkajúcich sa hornej časti gastrointestinálneho traktu (53,3 % vs 70,4 %) (zlúčené údaje).

V štúdiách naproxénu/ezomeprazolu boli zaradení iba pacienti s rizikom vzniku gastroduodenálnych vredov súvisiacich s NSAID, t.j. pacienti nad 50 rokov alebo s anamnézou nekomplikovaného vredu; zaradení boli aj pacienti, ktorí súbežne užívali nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej (LDA). Analýzy podskupín potvrdili rovnaký trend ako sa pozoroval u celkovej populácie týkajúci sa účinnosti prevencie GI vredov naproxénom/ezomeprazolom. U užívateľov LDA bol výskyt gastrointestinálnych vredov 4,0 % (95 % CI 1,1-10,0 %) v skupine s naproxén/ezomeprazolom (n = 99) oproti 32,4 % (95 % CI 23,4-42,3 %) v skupine so samotným enterosolventným naproxénom (n = 102). U starších ľudí vo veku nad 60 rokov bol výskyt gastrointestinálnych vredov 3,3 % (95 % CI 1,3-6,7 %) oproti 30,1 % (95 % CI 24,0-36,9 %) v skupine s naproxénom/ezomeprazolom (n = 212) a v skupine samotného enterosolventného naproxénu (n = 209) v danom poradí.

V dvoch klinických štúdiách bol výskyt diskomfortu v hornej časti brucha v skupine naproxénu/ezomeprazolu menší v porovnaní s enterosolventným naproxénom, pričom merané boli symptómy dyspepsie po dobu 6 mesiacov. Významne nižší podiel pacientov užívajúcich naproxén/ezomeprazol predčasne ukončil štúdie z dôvodu nežiaducich účinkov v porovnaní s pacientmi užívajúcimi enterosolventný naproxén samotný (7,9 % vs. 12,5 % v danom poradí); podiel pacientov, ktorí

prerušili liečbu z dôvodu akéhokoľvek nežiaduceho účinku v hornej časti gastrointestinálneho traktu vrátane dvanástnikových vredov bol u pacientov liečených naproxénom/esomeprazolom 4,0 % v porovnaní s 12,5 % u pacientov užívajúcich gastrorezistentný naproxén.

V dvoch 12-týždňových štúdiách u pacientov s osteoartritídou kolena preukázal naproxén/esomeprazol (500 mg/20 mg dvakrát denne) podobné zlepšenie bolesti, funkcie, času do nástupu úľavy od bolesti a ukončenie liečby z dôvodu nežiaducich účinkov ako celecoxib v dávke 200 mg raz denne.

Pediatrická populácia

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s naproxénom/esomeprazolom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Naproxén

Po jednorazovom podaní dávky sa maximálna plazmatická koncentrácia dosiahne po 3 až 5 hodinách, avšak príjem potravy vedie k ďalšiemu oneskoreniu až o 8 hodín alebo viac. V rovnovážnom stave po podaní Emoxenu Plus dvakrát denne sa najvyššie koncentrácie naproxénu v plazme dosiahnu priemerne o 3 hodiny po rannej aj večernej dávke.

Bioekvivalencia medzi Emoxenom Plus a enterosolventným naproxénom sa dokázala na základe plochy pod krivkou plazmatickej koncentrácie v závislosti od času (AUC) a maximálnej plazmatickej koncentrácie ($c_{\max}$) naproxénu.

Naproxén sa rýchlo a úplne absorbuje z gastrointestinálneho traktu s biologickou dostupnosťou *in vivo* 95 %.

Rovnovážne hladiny naproxénu sa dosiahnu po 4 až 5 dňoch.

Esomeprazol

Po podaní lieku Emoxen Plus dvakrát denne sa esomeprazol absorbuje rýchlo, s najvyššou koncentráciou v plazme dosiahnutou v mediáne času 0,5 až 0,75 h po rannej a večernej dávke rovnako v prvom dni podávania ako aj po dosiahnutí rovnovážnej hladiny v krvi. Po opakovanom podávaní lieku Emoxen Plus dvakrát denne bola $c_{\max}$ 2- až 3-krát vyššia a AUC 4- až 5-krát vyššia v porovnaní s prvým dňom podávania lieku. Toto je pravdepodobne čiastočne výsledkom zvýšenej absorpcie spôsobenej farmakodynamickým účinkom esomeprazolu pri zvýšenom pH v žalúdku, čo vedie k zníženej degradácii esomeprazolu žalúdočnou kyselinou. Na vyšších koncentráciách v plazme po dosiahnutí rovnovážnej hladiny v krvi sa podieľa aj zníženie metabolizmu prvého prechodu a systémový klírens esomeprazolu pri opakovanom dávkovaní (pozri Linearita/nelinearita).

Aj keď rozsah AUC v rovnovážnom stave bol porovnateľný pre Nexium 20 mg jedenkrát denne a Emoxen Plus dvakrát denne: 292,0 – 2 279,0 ng/ml a 189,0 – 2 931,0 ng/ml, v danom poradí, priemerná expozícia bola pre Emoxen Plus o 60 % vyššia (CI: 1,28 - 1,93). Toto sa môže očakávať vzhľadom k rôznym celkovým dávkam esomeprazolu podaným ako Emoxen Plus alebo Nexium (40 mg vs 20 mg). Maximálna koncentrácia bola o 60% vyššia (CI: 1,27 až 2,02) pre Emoxen Plus, čo bolo možné očakávať pre formuláciu s okamžitým uvoľňovaním.

Súbežné podávanie s jedlom

Podávanie lieku Emoxen Plus s jedlom neovplyvňuje rozsah absorpcie naproxénu, ale spôsobuje významné oneskorenie absorpcie približne o 8 hodín a znižuje maximálnu koncentráciu v plazme približne o 12 %.

Podávanie lieku Emoxen Plus s jedlom nespôsobuje oneskorenie absorpcie ezomeprazolu, ale významne znižuje rozsah jeho absorpcie, čo má za následok 52 % zmenšenie plochy pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie vs čas a 75 % zníženie maximálnej koncentrácie v plazme.

Podávanie lieku Emoxen Plus 30 minút pred jedlom má minimálny alebo nemá žiadny vplyv na rozsah a rýchlosť absorpcie naproxénu a nemá žiadny významný vplyv na rýchlosť alebo rozsah absorpcie ezomeprazolu v porovnaní s podávaním nalačno (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Naproxén

Naproxén má distribučný objem 0,16 l/kg. Pri terapeutických koncentráciách sa viac ako v 99 % viaže na albumíny. Anión naproxénu sa zistil v mlieku dojčiacich žien v koncentrácii približne ekvivalentnej 1 % maximálnej koncentrácie naproxénu v plazme (pozri časť 4.6).

Ezomeprazol

Zdanlivý distribučný objem v rovnovážnom stave u zdravých osôb je približne 0,22 l/kg telesnej hmotnosti. Ezomeprazol sa viaže na plazmatické bielkoviny v 97 %.

Biotransformácia

Naproxén

30 % naproxénu sa metabolizuje v pečeni systémom cytochrómu P450 (CYP), hlavne CYP2C9 na 6-0-desmetyl-naproxén. Ani pôvodné liečivo, ani jeho metabolity neindukujú metabolizujúce enzýmy. Naproxén, rovnako ako 6-0-desmetyl-naproxén sa ďalej metabolizuje na príslušné acyl-glukuronidové konjugáty.

Ezomeprazol

Ezomeprazol sa úplne metabolizuje systémom cytochrómu P450 (CYP). Prevažná časť metabolizmu ezomeprazolu je závislá od polymorfného CYP2C19, ktorý je zodpovedný za tvorbu hydroxy- a desmetyl-metabolitov ezomeprazolu. Zvyšná časť závisí od ďalšej špecifickej izoformy, CYP3A4, ktorá je zodpovedná za tvorbu ezomeprazolsulfónu, hlavného metabolitu nachádzajúceho sa v plazme. Hlavné metabolity ezomeprazolu nemajú žiadny vplyv na sekréciu žalúdočnej kyseliny.

Eliminácia

Naproxén

Po podávaní lieku Emoxen Plus dvakrát denne je priemerný polčas vylučovania pre naproxén približne 9 hodín po rannej a 15 hodín po večernej dávke, bez zmeny pri opakovanom dávkovaní.

Klírens naproxénu je 0,13 ml/min/kg. Približne 95 % naproxénu z akejkoľvek dávky sa vylučuje močom, hlavne ako naproxén (< 1 %), 6-0-desmetyl-naproxén (< 1 %) alebo ako ich konjugáty (66 % až 92 %). Malé množstvo, 3 % alebo menej z podanej dávky sa vylučuje stolicou. U pacientov so zlyhaním obličiek môže dochádzať ku kumulácii metabolitov (pozri časť 4.4).

Ezomeprazol

Pri podávaní lieku Emoxen Plus dvakrát denne je priemerný eliminačný polčas ezomeprazolu približne 1 hodina rovnako po rannej aj po večernej dávke v prvom dni podávania, po dosiahnutí rovnovážnej hladiny je eliminačný polčas ezomeprazolu o niečo dlhší (1,2 až 1,5 hodiny).

Celkový plazmatický klírens ezomeprazolu je približne 17 l/h po jednej dávke a približne 9 l/h po opakovanom podaní.

Takmer 80 % perorálne podanej dávky ezomeprazolu sa vylúči vo forme metabolitov do moču, zvyšok do stolice. V moči sa zistí menej ako 1 % pôvodného liečiva.

Linearita/nelinearita

Naproxén

Pri dávkach naproxénu vyšších ako 500 mg/deň dochádza k menšiemu než proporcionálnemu zvýšeniu plazmatických hladín v dôsledku zvýšenia klírensu spôsobeného saturáciou väzby na plazmatické bielkoviny pri vyšších dávkach (priemerná minimálna hodnota c_{ss} 36,5; 49,2 a 56,4 mg/ml pri 500 mg, 1 000 mg a 1 500 mg dennej dávky naproxénu).

Ezomeprazol

Oblasť pod krivkou závislosti koncentrácie ezomeprazolu v plazme od času sa zvyšuje pri opakovanom podávaní lieku Emoxen Plus. Toto zvýšenie je závislé od dávky a po opakovanom podávaní vedie k nelineárnemu vzťahu medzi dávkou a AUC. Táto časová a dávková závislosť je čiastočne spôsobená znížením metabolizmu prvého prechodu a systémovým klírensom, pravdepodobne spôsobeným inhibíciou enzýmu CYP2C19 ezomeprazolom a/alebo jeho sulfónovým metabolitom. Zvýšená absorpcia ezomeprazolu pri opakovanom podávaní lieku Emoxen Plus pravdepodobne tiež prispieva k závislosti od času a dávky (pozri Absorpcia).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika lieku Emoxen Plus sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek nehodnotila.

Naproxén: Farmakokinetika naproxénu sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek nehodnotila.

Keďže sa naproxén, jeho metabolity a konjugáty vylučujú hlavne obličkami, pri nedostatočnosti obličiek možno predpokladať kumulácia metabolitov naproxénu. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek je znížené vylučovanie naproxénu. Emoxen Plus je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.4).

Ezomeprazol: U pacientov s poruchou renálnych funkcií sa nevykonala žiadna štúdia. Keďže obličky sú zodpovedné za vylučovanie metabolitov ezomeprazolu, nie však za vylučovanie pôvodného liečiva, u pacientov s poruchou renálnych funkcií sa neočakávajú zmeny metabolizmu ezomeprazolu.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika lieku Emoxen Plus sa u pacientov s poruchou funkcie pečene nehodnotila.

Naproxén: Farmakokinetika naproxénu sa u pacientov s poškodením funkcie pečene nehodnotila.

Chronická alkoholová choroba pečene a pravdepodobne aj iné formy cirhózy pečene znižujú celkovú koncentráciu naproxénu v plazme, ale plazmatická koncentrácia voľného naproxénu sa zvyšuje. Dôsledky tohto zistenia v prípade naproxénu ako zložky lieku Emoxen Plus nie sú známe, ale z obozretnosti je vhodné užívať najnižšiu účinnú dávku.

Ezomeprazol: U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene môže byť zhoršený metabolizmus ezomeprazolu. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene je spomalený metabolizmus, čo vedie k zdvojnásobeniu plochy pod krivkou časovej závislosti plazmatickej koncentrácie ezomeprazolu.

Pacienti s ťažkou nedostatočnosťou pečene nemajú užívať Emoxen Plus (pozri časť 4.3).

Starší pacienti

Špecifické údaje o farmakokinetike lieku Emoxen Plus u pacientov starších ako 65 rokov nie sú k dispozícii.

Naproxén: Štúdie naznačujú, že napriek tomu, že celková koncentrácia naproxénu v plazme ostáva nezmenená, u starších ľudí dochádza k zvýšeniu voľnej frakcie naproxénu, voľná frakcia však predstavuje < 1 % z celkovej koncentrácie naproxénu. Klinický význam tohto zistenia nie je známy, hoci je možné, že zvýšenie koncentrácie voľného naproxénu môže súvisieť so zvýšeným výskytom nežiaducich účinkov pri stanovenom dávkovaní u niektorých starších pacientov.

Ezomeprazol: U starších osôb (vo veku 71 – 80 rokov) sa metabolizmus ezomeprazolu významne nemení.

Pomalí metabolizátori CYP2C19

Ezomeprazol: Približne 3 % populácie chýba funkčný enzým CYP2C19 a nazývajú sa pomalí metabolizátori. U týchto osôb je metabolizmus ezomeprazolu pravdepodobne katalyzovaný hlavne CYP3A4. Po opakovanom podaní ezomeprazolu v dávke 40 mg raz denne bola u pomalých metabolizátorov priemerná plocha pod krivkou časovej závislosti plazmatických koncentrácií približne o 100 % väčšia ako u osôb s funkčným enzýmom CYP2C19 (rýchli metabolizátori). Priemerné maximálne koncentrácie v plazme boli asi o 60 % vyššie.

Tieto zistenia nemajú žiadny vplyv na dávkovanie lieku Emoxen Plus.

Pohlavie

Ezomeprazol: Po podaní jednej dávky 40 mg ezomeprazolu je AUC približne o 30 % väčšia u žien ako u mužov. Po opakovanom podaní raz denne nie je rozdiel medzi pohlaviami. Tieto zistenia nemajú žiadny vplyv na dávkovanie lieku Emoxen Plus.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nie sú dostupné žiadne predklinické údaje pre kombináciu týchto liečiv. Nie sú známe žiadne interakcie medzi naproxénom a ezomeprazolom, ktoré by naznačovali možnosť akýchkoľvek nových alebo synergických nežiaducich účinkov týkajúcich sa farmakológie, farmakokinetiky/toxikokinetiky, toxicity, fyzikálno-chemických interakcií alebo problémov so znášanlivosťou, ktoré by vyplývali z tejto kombinácie.

Naproxén

Z predklinických údajov na základe štandardných skúšaní zameraných na genotoxicitu, karcinogénny potenciál, embryo-fetálnu toxicitu a fertilitu sa nezistilo žiadne zvláštne riziko. Hlavnými zisteniami zo skúšaní pri vysokých perorálnych dávkach týkajúcich sa toxicity po opakovaných dávkach na zvieratách boli podráždenie gastrointestinálneho traktu a poškodenie obličiek, pričom obidva stavy sa pripisujú inhibícii syntézy prostaglandínov. Perorálne podávanie naproxénu brezivým potkanom v treťom trimestri brezivosti v peri- a postnatálnych skúšaniach mali za následok ťažký pôrod. Ide o účinok známy pre túto skupinu liečiv.

Ezomeprazol

Predklinické premostňujúce skúšania týkajúce sa toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity a reprodukčnej toxicity nevykazovali pre človeka žiadne zvláštne riziká. Štúdie karcinogenity na potkanoch s racemickou zmesou preukázali hyperpláziu žalúdočných ECL buniek a karcinoidy. Tieto účinky na žalúdok potkanov sú následkom pretrvávajúcej a výraznej hypergastrinémie vyvolanej zníženou tvorbou

žalúdočnej kyseliny a pozorujú sa po dlhodobom podávaní inhibítorov sekrécie žalúdočnej kyseliny potkanom.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
kyselina metakrylová s etylakrylátom 1:1, kopolymér
laurylsíran sodný
polysorbát 80
glycerol-monostearát 40-55
trietyl-citrát
laktóza, monohydrát
kroskarmelóza, sodná soľ
stearyl-fumarát sodný
celulóza, mikrokryštalická
oxid horečnatý, ľahký
povidón
stearát vápenatý

Obal tablety

hypromelóza (E464)
makrogol (E1521)
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávajú v pôvodnom obale a fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

HDPE fľaše so silikagélovým vysúšadlom s detským bezpečnostným uzáverom s hliníkovým indukčným tesnením. Vrecúška obsahujúce vysúšadlo majú zostať vo fľaške a nie sú určené na konzumáciu.

Veľkosť balenia: 30 alebo 60 tabliet s riadeným uvoľňovaním.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive, Citywest Business Campus
Dublin 24
D24PPT3
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

29/0117/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. mája 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2026