

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

VIMOVO 500 mg/20 mg tablety s řízeným uvolňováním

### **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje naproxenum 500 mg a esomeprazolium 20 mg (jako esomeprazolium magnesiumum trihydricum).

VIMOVO obsahuje velmi malé množství 0,02 mg methylparabenu a 0,01 mg propylparabenu, které nemají v této koncentraci konzervační vlastnosti (viz body 4.4 a 6.1).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Tableta s řízeným uvolňováním obsahující naproxen v enterosolventní (gastrorezistentní) úpravě a filmem potahovaný esomeprazol.

Žluté oválné bikonvexní tablety s černým potiskem „500/20“.

### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

#### **4.1 Terapeutické indikace**

Symptomatická léčba osteoartrózy, revmatoidní artritidy a ankylozující spondylitidy u pacientů s rizikem rozvoje žaludečních a/nebo duodenálních vředů při podávání nesteroidních antirevmatik/antiflogistik (NSAIDs), u kterých léčba nižšími dávkami naproxenu nebo jinými NSAIDs není dostatečně účinná.

#### **4.2 Dávkování a způsob podání**

##### Dávkování pro dospělé

Jedna tableta (500 mg/20 mg) dvakrát denně.

Nežádoucí účinky naproxenu lze minimalizovat podáním nejnižší účinné dávky po nekratší možnou dobu (viz bod 4.4). U pacientů, kteří nebyli dříve léčeni NSAID, je třeba uvažovat o podání nižší denní dávky naproxenu nebo jiného NSAID. Pokud není celková denní dávka naproxenu 1000 mg vhodná, je třeba využít alternativní léčebné přístupy.

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

Vzhledem ke zpožděnému uvolňování naproxenu z enterosolventní lékové formy není VIMOVO určeno k léčbě akutní bolesti (např. bolesti zubů nebo dny). Akutní vzplanutí osteoartrózy, revmatoidní artritidy a ankylozující spondylitidy však lze léčit podáním přípravku VIMOVO.

##### Způsob podání

Tablety VIMOVO se polykají celé a zapijí se vodou. Tablety se nedělí, nekousají a nedrtí.

Doporučuje se užívat tablety VIMOVO alespoň 30 minut před jídlem (viz bod 5.2).

### Zvláštní populace pacientů

#### *Pacienti s renální insuficiencí*

VIMOVO je třeba užívat s opatrností u pacientů s mírným až středně závažným postižením ledvin a je třeba pečlivě sledovat renální funkce. Je třeba uvažovat o snížení celkové denní dávky naproxenu (viz body 4.4 a 4.5). Pokud není celková denní dávka 1000 mg vhodná, je třeba využít jiného alternativního léčebného přístupu.

VIMOVO je kontraindikováno u pacientů s těžkým renálním postižením (clearance kreatininu < 30 ml/min, neboť u pacientů se závažným renálním postižením a u pacientů na dialýze byla pozorována kumulace metabolitů naproxenu (viz body 4.3 a 4.4).

#### *Pacienti s hepatální insuficiencí*

VIMOVO je třeba užívat s opatrností u pacientů s mírným až středně závažným postižením jater a je třeba pečlivě sledovat jaterní funkce. Je třeba uvažovat o snížení celkové denní dávky naproxenu (viz body 4.4 a 5.2). Pokud není celková denní dávka 1000 mg vhodná, je třeba využít jiného alternativního léčebného přístupu.

VIMOVO je kontraindikováno u pacientů se závažným postižením jater (viz body 4.3 a 5.2).

#### *Starší pacienti (> 65 let)*

Starší pacienti mají zvýšené riziko závažných nežádoucích účinků (viz body 4.4 a 5.2). Pokud není celková denní dávka naproxenu 1000 mg vhodná (např. u starších pacientů s poškozenou funkcí ledvin nebo s nízkou tělesnou hmotností), je třeba využít alternativní léčebný přístup.

#### *Pediatrická populace*

##### *Děti (≤ 18 let)*

Podávání přípravku VIMOVO dětem se nedoporučuje, vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti.

### **4.3 Kontraindikace**

- Znamá hypersenzitivita na naproxen, esomeprazol, substituované benzimidazoly nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.
- Astma, kopřivka nebo alergická reakce po podání kyseliny acetylsalicylové nebo jiných NSAIDs v anamnéze (viz bod 4.4).
- Třetí trimestr gravidity (viz bod 4.6).
- Závažné hepatální postižení (např. Child-Pugh C).
- Závažné srdeční selhání.
- Závažné postižení ledvin.
- Akutní peptický vřed (viz bod 4.4, gastrointestinální účinky, *Naproxen*).
- Gastrointestinální krvácení, cerebrovaskulární krvácení nebo jiná krvácení (viz bod 4.4, Hematologické účinky).
- Přípravek VIMOVO se nesmí podávat souběžně s atazanavirem a nelfinavirem (viz body 4.4 a 4.5).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Všeobecné

Je třeba vyloučit souběžné podávání přípravku VIMOVO a jiných NSAIDs včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2. VIMOVO lze užívat současně s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové (viz též bod 4.5).

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

Pokud není celková denní dávka naproxenu 1000 mg vhodná, je třeba využít alternativních léčebných přístupů.

Rizikové faktory pro rozvoj gastrointestinálních komplikací NSAID zahrnují vyšší věk, současné podávání antikoagulancií, kortikosteroidů, jiných NSAIDs včetně nízkodávkované kyseliny acetylsalicylové, invalidizující kardiovaskulární onemocnění a žaludeční a/nebo duodenální vředy v anamnéze.

U pacientů s následujícími komplikacemi lze indikovat naproxen pouze po přísném posouzení poměru prospěchu a rizika:

- rezistentní porfyrie.
- systémový lupus erythematosus a smíšené onemocnění pojivové tkáně. U těchto pacientů může být zvýšené riziko aseptické meningitidy.

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

Přípravek VIMOVO obsahuje velmi malá množství methyl- a propyl-parabenu, které mohou vyvolat alergickou reakci (včetně zpožděné alergické reakce). (Viz body 2 a 6.1).

#### Starší pacienti

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

#### Gastrointestinální účinky

*Naproxen*: Gastrointestinální krvácení, ulcerace a perforace, které mohou být fatální, byly hlášeny u všech NSAIDs kdykoliv v průběhu podávání, v přítomnosti nebo bez přítomnosti varovných příznaků nebo předchozí anamnézy závažných gastrointestinálních komplikací.

Riziko gastrointestinálního krvácení, ulcerace a perforace spojené s podáváním NSAIDs je vyšší u vyšších dávek NSAID, u pacientů s vředovou anamnézou, zvláště pokud byla komplikována krvácením nebo perforací (viz bod 4.3) a u starších lidí. Léčba těchto pacientů by měla být zahajována nejnižší dostupnou dávkou. U těchto pacientů, a také u pacientů vyžadujících souběžné podávání nízké dávky kyseliny acetylsalicylové nebo jiných léčiv pravděpodobně zvyšujících gastrointestinální riziko (viz níže a bod 4.5), je třeba uvažovat o podávání kombinací léčby s protektivní látkou (např. misoprostol nebo inhibitor protonové pumpy). Esomeprazol obsažený v přípravku VIMOVO je inhibátorem protonové pumpy.

U pacientů s anamnézou gastrointestinální toxicity, zvláště pokud jsou starší, je třeba hlásit jakýkoliv neobvyklý abdominální příznak (zvláště gastrointestinální krvácení), zvláště v počátečních fázích léčby.

Opatrnosti je potřeba u pacientů, kterým jsou podávána NSAIDs s konkomitantní léčbou, která zvyšuje riziko ulcerace a krvácení, např. perorální kortikosteroidy, antikoagulancia, např. warfarin, selektivní inhibitory vychytávání serotoninu nebo antiagregancia, např. kyselina acetylsalicylová (viz bod 4.5 týkající se informace o použití přípravku VIMOVO a nízké dávky kyseliny acetylsalicylové).

Vředové komplikace, např. krvácení, perforace a obstrukce, nebyly u přípravku VIMOVO studovány.

Pokud se u pacienta, který užívá VIMOVO, objeví gastrointestinální krvácení, je třeba léčbu přerušit (viz bod 4.3).

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

*Esomeprazol*: Pokud jsou přítomny jakékoliv alarmující příznaky (např. významný nechtěný pokles tělesné hmotnosti, opakující se zvracení, porucha polykání/dysfagie, zvracení krve nebo krev ve stolici) a pokud existuje podezření na žaludeční vřed či je vřed prokázán, je třeba vyloučit maligní etiologii, neboť léčba hořčnatou solí esomeprazolu může zmírňovat příznaky a pozdržet správnou diagnózu.

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

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

Esomeprazol, podobně jako jiná léčiva snižující produkci žaludeční kyseliny, může snižovat absorpci vitamínu B<sub>12</sub> (kyanokobalamin) v důsledku hypo- nebo achlorhydrie. To je třeba brát v úvahu u pacientů se sníženou zásobou nebo rizikovými faktory pro sníženou absorpci vitamínu B<sub>12</sub> při dlouhodobé léčbě.

#### Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky

*Naproxen*: Podobně jako u jiných NSAIDs je třeba sledovat pacienty s anamnézou hypertenze a/nebo mírného a středně závažného městnavého srdečního selhání, neboť byly hlášeny případy retence tekutin a edémů v souvislosti s podáváním NSAIDs.

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

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

#### Renální účinky

*Naproxen*: Dlouhodobé podávání NSAIDs vedlo k nekróze ledvinných papil a jiným poškozením ledvin. Renální toxicita byla pozorována i u pacientů, u kterých měly renální prostaglandiny kompenzační úlohu při udržování perfuze ledvin. U těchto pacientů může podávání NSAIDs vyvolat snížení tvorby prostaglandinů závislé na podávané dávce a sekundárně snížení průtoku krve ledvinami, které může urychlit nástup dekompenzace ledvin. Pacienti, kteří mají nejvyšší riziko, jsou pacienti s poškozením funkce ledvin, s hypovolemií, srdečním selháním, dysfunkcí jater, deplecí solí, pacienti, kteří užívají diuretika a ACE inhibitory a starší pacienti. Přerušování léčby NSAIDs obvykle vede k obnovení stavu před léčbou (viz též níže a body 4.2 a 4.5).

#### Podávání pacientům s poškozenou funkcí ledvin

Velké opatrnosti je třeba při použití přípravku VIMOVO u pacientů s poškozenou funkcí ledvin, neboť naproxen je vylučován ve velké míře (95 %) ledvinami cestou glomerulární filtrace. U těchto pacientů se doporučuje monitorovat sérový kreatinin a/nebo clearance kreatininu. Podávání přípravku VIMOVO pacientům s clearance kreatininu nižší než 30 ml/min je kontraindikováno (viz bod 4.3).

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

Někteří pacienti, zvláště pacienti se sníženým průtokem krve ledvinami v důsledku deplece extracelulární tekutiny, cirhózy jater, omezeného příjmu sodíku, městnavého srdečního selhání a již existujícího onemocnění ledvin, by měli být vyšetřeni z pohledu funkce ledvin před léčbou a v průběhu léčby přípravkem VIMOVO. Někteří starší pacienti, u kterých lze předpokládat zhoršenou funkci ledvin, stejně tak jako pacienti léčení diuretiky, mohou též patřit do této kategorie. Je třeba uvažovat o snížení denní dávky, aby se předešlo nadměrnému hromadění metabolitů naproxenu v organismu těchto pacientů.

#### Účinky na játra

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

#### Hepatorenální syndrom

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

#### Hematologické účinky

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

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

Naproxen snižuje agregaci trombocytů a prodlužuje čas krvácení. Tento účinek je třeba mít na paměti, když je stanovován čas koagulace.

Pokud dojde ke klinicky významnému krvácení z jakékoliv příčiny u pacienta, který užívá přípravek VIMOVO, je třeba léčbu přerušit.

#### Oční účinky

*Naproxen:* Doporučuje se provádět vyšetření oka, pokud dojde k jakékoliv změně či zhoršení zraku, vzhledem k nežádoucím účinkům na oko prokázaným v předklinickém hodnocení NSAIDs.

#### Dermatologické účinky

*Naproxen:* Velmi vzácně byly v souvislosti s podáváním NSAIDs hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky, některé i fatální, zahrnující exfoliativní dermatitidu, Stevens-Johnson syndrom, toxickou epidermální nekrolýzu (viz bod 4.8). Zdá se, že nejvyšší riziko těchto nežádoucích účinků je na počátku léčby; ve většině případů se nástup těchto nežádoucích účinků objevuje v průběhu prvního měsíce léčby. Při prvních projevech kožní vyrážky (rash), slizničních lézí nebo jiných příznaků hypersenzitivity, je třeba léčbu přípravkem VIMOVO přerušit.

#### Anafylaktická (anafylaktoidní) reakce

*Naproxen:* U citlivých pacientů se mohou objevit reakce z přecitlivělosti. Anafylaktická (anafylaktoidní) reakce se může objevit jak u pacientů s předchozí anamnézou hypersenzitivity po podání kyseliny acetylsalicylové, jiných NSAIDs nebo přípravkům s obsahem naproxenu, tak bez této anamnézy. Tyto reakce se mohou objevit i u jedinců s angioedémem, bronchospastickou reaktivitou (např. astma), rinitidou a nosními polypy v anamnéze.

#### Preexistující astma

*Naproxen*: Podávání kyseliny acetylsalicylové pacientům s „aspirinovým astmatem“ vedlo k těžkému bronchospasmu, který může být fatální. Vzhledem k tomu, že byla hlášena zkřížená reaktivita těchto pacientů na kyselinu acetylsalicylovou a jiné NSAIDs, včetně bronchospasmu, pacientům s touto formou „aspirinové“ hypersenzitivity nelze přípravek VIMOVO podávat (viz bod 4.3) a musí být podáván opatrně pacientům s astmatem v anamnéze.

#### Zánět

*Naproxen*: Antipyretický a protizánětlivý účinek naproxenu může snižovat horečku a jiné příznaky probíhajícího zánětu, a tedy využití těchto příznaků v diagnostice.

#### Ženská fertilita

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

#### Kombinace s jinými léčivými přípravky

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

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

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Kontraindikace souběžného podávání (viz bod 4.3)

##### *Antiretroviální látky*

Omeprazol, racemát D+S omeprazolu (esomeprazol), interaguje s některými antiretroviálními látkami. Klinický význam a mechanismy těchto interakcí nejsou vždy známy. Zvýšená aktuální acidita uvnitř žaludku může měnit absorpci antiretroviálních látek. Jiný možný mechanismus interakce je cestou přes CYP2C19. U některých antiretroviálních látek, např. atazanaviru a nelfinaviru, byly hlášeny snížené sérové koncentrace, když byly podávány současně s omeprazolem. Současné podávání omeprazolu (40 mg denně) a atazanaviru 300 mg/ritonaviru 100 mg zdravým dobrovolníkům vedlo k podstatnému snížení expozice atazanaviru (snížení AUC,  $c_{max}$  a  $c_{min}$  o přibližně 75 %). Zvýšení dávky atazanaviru na 400 mg nevedlo ke kompenzaci účinku omeprazolu na expozici atazanaviru. Souběžné podávání omeprazolu (40 mg denně) snížilo průměrnou hodnotu AUC,  $c_{max}$  a  $c_{min}$  o 36-39 % a průměrnou hodnotu AUC,  $c_{max}$  a  $c_{min}$  farmakologicky aktivního metabolitu M8 o 75-92 %.

U jiných antiretroviálních látek, např. saquinaviru, byly hlášeny zvýšené sérové koncentrace. Existují některé antiretroviální látky, u kterých nedochází ke změnám sérových koncentrací, pokud jsou podávány současně s omeprazolem.

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

#### Současné podávání s opatrností

*Jiná analgetika včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2:*

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

#### *Kyselina acetylsalicylová*

VIMOVO lze podávat současně s nízkými dávkami kyseliny acetylsalicylové ( $\leq 325$  mg/den). Pacienti, kteří v průběhu klinického hodnocení užívali VIMOVO v kombinaci s nízkými dávkami kyseliny acetylsalicylové neměli zvýšený výskyt žaludečních vředů ve srovnání s pacienty, kteří užívali pouze VIMOVO (viz bod 5.1). Souběžné užívání kyseliny acetylsalicylové a VIMOVO přesto může zvyšovat riziko závažných nežádoucích účinků (viz body 4.4 a 4.8).

#### *Cyklosporin a takrolimus*

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

Existuje potenciální riziko nefrotoxicity, pokud jsou NSAIDs podávána s takrolimem.

#### *Diuretika*

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

#### *Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRIs)*

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

#### *Kortikosteroidy*

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

#### *ACE inhibitory*

Podle hlášení lze předpokládat, že NSAIDs mohou snižovat antihypertenzní účinek ACE inhibitorů a mohou zvyšovat riziko renálního poškození spojené s podáváním ACE inhibitorů. Tato kombinace by měla být podávána velmi opatrně u pacientů s poškozenou funkcí ledvin, zvláště u starších pacientů.

#### *Digoxin*

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

#### *Lithium*

NSAIDs zvyšují plazmatické koncentrace lithia a snižují renální clearance lithia. Tyto účinky jsou důsledkem inhibice syntézy prostaglandinů v ledvinách vyvolané NSAIDs. Pokud se současně podávají NSAIDs a lithium, je třeba pacienty pečlivě sledovat na projevy toxicity lithia.

#### *Methotrexát*

Doporučuje se opatrnost, pokud je souběžně podáván methotrexát, kvůli možnému zvýšení toxicity methotrexátu. Naproxen, stejně jako jiné NSAIDs, snižuje tubulární sekreci methotrexátu na zvířecím modelu.

#### *Deriváty sulfonylurey, hydantoiny*

Naproxen je ve velké míře vázán na plazmatický albumin; lze tedy teoreticky předpokládat interakce s jinými léčivy, která se váží na albumin např. deriváty sulfonylurey a hydantoiny. Pacienti, kteří

souběžně užívají naproxen a hydantoiny, sulfonamidy nebo deriváty sulfonylurey by měli být pečlivě sledováni a pokud je třeba, dávka by měla být upravena.

#### *Klopidogrel*

Ve zkřížené klinické studii byl podáván klopidogrel (300 mg zahajovací dávka, 75 mg/den pokračovací dávka) samotný nebo s omeprazolem (80 mg ve stejnou dobu jako klopidogrel) po dobu 5 dnů. Expozice aktivnímu metabolitu klopidogrelu se snížila o 46 % (den 1) a 42 % (den 5), pokud byl klopidogrel podáván spolu s omeprazolem. Průměrná inhibice agregace trombocytů (IPA) byla snížena o 47 % (24 hodin) a 30 % (den 5), pokud byl klopidogrel podáván spolu s omeprazolem. V jiné studii bylo prokázáno, že podávání klopidogrelu a omeprazolu s časovým odstupem nevedlo k vyloučení interakce, která je pravděpodobně důsledkem inhibičního účinku omeprazolu na CYP2C19. Z observačních i klinických studií byly hlášeny nekonzistentní údaje týkající se klinických implikací této PK/ PD interakce s ohledem na velké kardiovaskulární příhody.

#### *Antikoagulanční a inhibitory agregace trombocytů*

NSAIDs mohou zvyšovat účinnost perorálních antikoagulancií (např. warfarin, dikumarol), heparinů a inhibitorů agregace trombocytů (viz bod 4.4).

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

#### *Blokátory beta receptorů*

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

#### *Probenecid*

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

#### *Léčiva s absorpcí závislou na žaludečním pH*

Snížená žaludeční acidita v průběhu léčby esomeprazolem a jinými inhibitory protonové pumpy může zvyšovat nebo snižovat absorpci léčiv, pokud mechanismus absorpce závisí na pH. Stejně jako u jiných inhibitorů kyselé žaludeční sekrece nebo antacid, může být absorpce ketokonazolu, itraconazolu, posakonazolu a erlotinibu snížena, zatímco absorpce léčiv jako je digoxin se může v průběhu léčby esomeprazolem zvyšovat. Je třeba se vyhnout souběžnému podávání s posakonazolem a erlotinibem. Souběžné podávání omeprazolu (20 mg denně) a digoxinu zdravým dobrovolníkům zvyšovalo biologickou dostupnost digoxinu o 10 % (až o 30 % u dvou z deseti subjektů).

#### Další informace týkající se interakcí léčiv

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

Souběžné podávání cholestyraminu může zpožďovat absorpci naproxenu, podobně jako i jiných NSAIDs.

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

Esomeprazol nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku amoxicilinu a chinidinu.

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

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

Úprava dávky esomeprazolu není nutná v žádném z těchto případů.

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

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

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

#### Interakce léčivo/laboratorní vyšetření

Naproxen může snižovat agregaci krevních destiček a prodlužovat čas krvácení. Tento účinek je třeba mít na paměti, když se stanovuje čas krvácení.

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

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

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

#### *Naproxen:*

Inhibice syntézy prostaglandinů může negativně ovlivnit těhotenství a/nebo embryofetální vývoj. Údaje z epidemiologických studií předpokládají zvýšené riziko potratů a srdečních malformací a rozštěpů břišní stěny při použití inhibitorů syntézy prostaglandinů v časných fázích těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací bylo zvýšeno z méně než 1 % na přibližně 1,5 %. Předpokládá se, že riziko se zvyšuje s dávkou a trváním léčby. Podávání inhibitorů syntézy prostaglandinů zvířatům bylo spojeno se zvýšením potratů před i po implantaci do dělohy a zvýšenou embryofetální letalitou. Byl hlášen zvýšený výskyt různých malformací, včetně kardiovaskulárních, pokud byl inhibitor syntézy prostaglandinů podáván v období organogeneze.

#### *Esomeprazol:*

U esomeprazolu jsou dostupná pouze omezená klinická data s ohledem na použití v průběhu těhotenství. Údaje získané z epidemiologického sledování na velkém počtu těhotných žen vystavených účinkům racemické směsi (omeprazol) neukazují na žádné přímé ani nepřímé škodlivé účinky s ohledem na embryofetální vývoj. Studie na zvířatech neodhalily žádný přímý nebo nepřímý škodlivý vliv racemické směsi na březost, porod a poporodní vývoj.

V průběhu prvního a druhého trimestru těhotenství by přípravek VIMOVO neměl být podáván, pokud to není nezbytné. Pokud je VIMOVO podáváno ženám, které se snaží otěhotnět, nebo v průběhu prvního a druhého trimestru těhotenství, doby podávání by měla být co nejkratší.

V průběhu třetího trimestru těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinů vystavit plod:

- kardiopulmonální toxicitě (s předčasným uzávěrem „ductus arteriosus“ a pulmonální hypertenze).
- renální dysfunkci, která může progredovat v renální selhání s oligohydramnion.

matku a novorozence na konci těhotenství:

- možnému prodloužení času krvácení, antiagregačnímu účinku, který se může projevit i při velmi nízkých dávkách.
- Inhibici děložních stahů vedoucích ke zpoždění porodu nebo prodloužení porodu.

Přípravek VIMOVO je kontraindikován ve třetím trimestru těhotenství.

Fertilita

Použití NSAIDs včetně naproxenu může ovlivňovat ženskou fertilitu. Použití přípravku VIMOVO se nedoporučuje, pokud chce žena otěhotnět (viz bod 4.4).

Kojení

Naproxen se vylučuje v malém množství do mateřského mléka u lidí. Není známo, zda se esomeprazol vylučuje do mateřského mléka u lidí. Publikované kazuistické sdělení s racemickou směsí (omeprazol) ukazuje, že se malá množství exkretují do lidského mateřského mléka (dávka přepočtená na tělesnou hmotnost < 7 %). Přípravek VIMOVO by se neměl podávat v průběhu kojení.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Před řízením motorového vozidla nebo obsluhou strojů je třeba vzít v úvahu, že některé nežádoucí účinky (např. závratě) hlášené po použití přípravku VIMOVO, mohou snižovat schopnost reakce.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Souhrn bezpečnostního profilu

Esomeprazol s okamžitým uvolňováním byl přidán do složení tablety s cílem snížit výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků naproxenu. Bylo prokázáno, že přípravek VIMOVO významně snižuje výskyt žaludečních vředů a nežádoucích příhod horní části gastrointestinálního traktu spojených s podáváním NSAIDs ve srovnání se samotným naproxenem (viz bod 5.1).

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

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle frekvence a tříd orgánových systémů. Kategorie frekvencí jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté

( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

### **VIMOVO**

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v průběhu klinického hodnocení přípravku VIMOVO.

	<b>Velmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>
<b>Infekce a infestace</b>			infekce	divertikulitida
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>				eosinofilie, leukopenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>				hypersenzitivní reakce
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>			poruchy chuti k jídlu	retence tekutin, hyperkalémie, hyperurikémie
<b>Psychiatrické poruchy</b>			úzkost, deprese, nespavost	zmatenost, abnormální sny
<b>Poruchy nervového systému</b>		závratě, bolest hlavy, poruchy vnímání chuti	parestézie, synkopa	ospalost, třes
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			hučení v uších, vertigo	
<b>Srdeční poruchy</b>			arytmie, palpitace	infarkt myokardu, tachykardie
<b>Cévní poruchy</b>		hypertenze		
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>			astma, bronchospasmus, dušnost	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	dyspepsie	bolest břicha, zácpa, průjem, ezofagitida, plynatost, žaludeční/duodenální vředy*, gastritida, nauzea, zvracení	sucho v ústech, říhání, gastrointestinální krvácení, zánět dutiny ústní	zánět jazyka, zvracení s příměsí krve, krvácení z konečníku
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>		kožní rash	zánět kůže, nadměrné pocení, svědění, kopřivka	holohlavost, ekchymóza
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>		bolest kloubů	bolest svalů	
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>				proteinurie, selhání ledvin

	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>				menstruační poruchy
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace disorders</b>		edém	slabost, únava, horečka	
<b>Vyšetření</b>			abnormální jaterní funkční testy, zvýšený sérový kreatinin	

\* zjištěné v průběhu plánované rutinní endoskopie

### **Naproxen**

V průběhu klinického hodnocení a v poregistračním období byly hlášeny následující nežádoucí účinky naproxenu.

	Časté	Méně časté/vzácné
<b>Infekce a infestace</b>	divertikulitida	aseptická meningitida, infekce, sepse
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>		agranulocytóza, aplastická anémie, eosinofilie, granulocytopenie, hemolytická anémie, leukopenie, lymphadenopatie, pancytopenie, trombocytopenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>		anafylaktické reakce, anafylaktoidní reakce, hypersenzitivní reakce
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		poruchy chuti k jídlu, retence tekutin, hyperglykémie, hyperkalémie, hyperurikémie, hypoglykémie, změny tělesné hmotnosti
<b>Psychiatrické poruchy</b>	deprese, nespavost	agitovanost, úzkost, zmatenost, podivné sny, halucinace, nervozita
<b>Poruchy nervového systému</b>	závratě, ospalost, bolest hlavy, pocit točící se hlavy, vertigo	kognitivní dysfunkce, koma, křeče, neschopnost koncentrace, neuritida n. opticus, parestezie, synkopa, třes
<b>Poruchy oka</b>	poruchy vidění	neostré vidění, zánět spojivek, zákal rohovky, edém papily
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	hučení v uších, poruchy slyšení	poruchy slyšení
<b>Srdeční poruchy</b>	palpitace	arytmie, městnavé srdeční selhání, infarkt myokardu, tachykardie
<b>Cévní poruchy</b>		hypertenze, hypotenze, vaskulitida
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	dušnost	astma, bronchospasmus, eosinofilní pneumonitida, zánět plic, edém plic, respirační deprese

	<b>Časté</b>	<b>Méně časté/vzácné</b>
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	dyspepsie, bolest břicha, nauzea, zvracení, průjem, zácpa, pálení žáhy, peptické vředy, stomatitida	sucho v ústech, ezofagitida, žaludeční vředy, gastritida, zánět jazyka, říhání, plynatost, žaludeční/duodenální vředy, gastrointestinální krvácení a/nebo perforace, melena, zvracení krve, pankreatitida, kolitida, exacerbace zánětlivé choroby střeva (ulcerózní kolitida, Crohnova nemoc), nepeptické gastrointestinální ulcerace, krvácení z konečníku, ulcerózní stomatitida
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>		cholestáza, zánět jater, žloutenka, selhání jater
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	svědění, ekchymóza, purpura, kožní rash	holohlavost, exantém, kopřivka, bulózní reakce včetně Stevens-Johnson syndrom a toxické epidermální nekrolýzy (TEN), multifonní erytém, erythema nodosum, polékové erupce, lichen planus, systémový lupus erythematodes, fotosenzitivní dermatitida, fotosenzitivní reakce, včetně vzácných případů připomínajících pozdní kožní porfyrii (pseudoporfyrie), exfoliativní dermatitida, angioneurotický edém, pustulární reakce
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>		svalová slabost, bolest svalů
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>		glomerulární nefritida, krev v moči, intersticiální nefritida, nefrotický syndrom, oligurie/polyurie, proteinurie, selhání ledvin, renální papilární nekróza, tubulární nekróza
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>		nepłodnost, poruchy menstruace
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	únava, edémy, pocení, „thrist“	astenie, nevolnost, horečka
<b>Vyšetření</b>		abnormální jaterní funkční testy, prodloužený čas krvácení, zvýšený sérový kreatinin

***Esomeprazol:***

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

	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Velmi vzácné</b>
--	--------------	-------------------	---------------	---------------------

	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Velmi vzácné</b>
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>			leukopenie, trombocytopenie	agranulocytóza, pancytopenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>			hypersenzitivní reakce, např. horečka, angioedém a anafylaktická reakce/šok	
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		periferní edémy	hyponatremie	
<b>Psychiatrické poruchy</b>		nespavost	agitovanost, zmatenost, deprese	agrese, halucinace
<b>Poruchy nervového systému</b>	bolest hlavy	závratě, parestézie, ospalost	poruchy chuti	
<b>Poruchy oka</b>			neostré vidění	
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>		vertigo		
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>			bronchospasmus	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	bolest břicha, průjem, plynatost, nauzea/zvracení, zácpa	sucho v ústech	stomatitida, gastrointestinální kandidóza	
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>		zvýšené jaterní enzymy	hepatitida doprovázená žloutenkou nebo bez projevů žloutenky	selhání jater, hepatální encefalopatie u pacientů s preexistující poruchou jater
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>		dermatitida, svědění, kopřivka, rash	holohlavost, fotosenzitivita	multiformní erytém, Stevens-Johnson syndrom, toxická epidermální nekrolýza (TEN)
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>			bolest kloubů, bolest svalů	svalová slabost
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>				intersticiální nefritida
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>				gynekomastie
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>			nevolnost, zvýšené pocení	

Popis vybraných nežádoucích účinků

### Naproxen

Údaje z klinického hodnocení a epidemiologická data předpokládají, že použití koxibů a některých NSAIDs (zvláště ve vysokých dávkách a při dlouhodobé léčbě) může být spojeno s mírně zvýšeným rizikem arteriálních trombotických příhod (např. infarktem myokardu nebo mozkovou mrtvicí). Ačkoliv data předpokládají, že použití naproxenu (1000 mg denně) může být spojeno s nižším rizikem, určité riziko nelze vyloučit (viz bod 4.4).

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

Nejčastěji pozorovanými jsou gastrointestinální nežádoucími účinky. Mohou se objevit peptické vředy, perforace nebo gastrointestinální krvácení, někdy fatální, zvláště u starších lidí (viz bod 4.4). Po podání byly hlášeny nevolnost, zvracení, průjem, plynatost, zácpa, dyspepsie, bolest břicha, krev ve stolici, zvracení krve, ulcerózní zánět dutiny ústní, exacerbace kolitidy a Crohnovy nemoci (viz bod 4.4). Méně často byla pozorována gastritida.

Přípravek VIMOVO byl vyvinut s esomeprazolem s cílem snížit výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků naproxenu. Bylo prokázáno, že ve srovnání se samotným naproxenem významně snižuje výskyt žaludečních a/nebo duodenálních vředů a nežádoucích účinků NSAID v horní části gastrointestinálního traktu.

## **4.9 Předávkování**

Nejsou žádná klinická data o předávkování přípravkem VIMOVO.

Jakékoliv projevy předávkování přípravkem VIMOVO lze primárně odvodit od účinků při předávkování naproxenem.

### Příznaky

#### *Ve vztahu k naproxenu*

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

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

#### *Ve vztahu k esomeprazolu*

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

### Léčba předávkování

#### *Ve vztahu k naproxenu*

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

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

alkalizace moči nebo hemoperfúze nejsou pravděpodobně účinné vzhledem k vysoké vazbě na bílkoviny plazmy.

#### *Ve vztahu k esomeprazolu*

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: naproxen a esomeprazol

ATC kód: M01AE52

#### Mechanismus účinku

VIMOVO bylo vyvinuto jako tableta se sekvenčním uvolňováním. Kombinuje vrstvu s okamžitým uvolňováním hořečnaté soli esomeprazolu a jádro tablety obsahující naproxen s enterosolventním potahem a zpožděným uvolňováním. Výsledkem je, že se esomeprazol uvolňuje v žaludku dříve, než se začne naproxen rozpouštět v tenkém střevě. Enterosolventní úprava brání uvolňování naproxenu při hodnotách pH nižších než 5 a tím poskytuje ochranu žaludeční sliznici před lokálním toxickým účinkem naproxenu.

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

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

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

#### Farmakodynamické účinky

##### *Účinek na kyselou žaludeční sekreci*

Optimální účinek přípravku VIMOVO (udržování vysoké hodnoty žaludečního pH) byl dosažen s přípravkem VIMOVO obsahujícím 20 mg esomeprazolu. Po 9 dnech podávání přípravku VIMOVO dvakrát denně bylo u zdravých dobrovolníků udržováno žaludeční pH vyšší než 4 v průměru po dobu 17,1 hodin (SD 3,1). Odpovídající hodnota pro NEXIUM 20 mg byla 13,6 hodin (SD 2,4).

##### *Další účinky vztahující se k inhibici sekrece žaludeční kyseliny*

V průběhu léčby antisekrečními látkami se zvyšují koncentrace sérového gastrinu jako reakce na sníženou sekreci žaludeční kyseliny. Zvyšuje se také chromgranin A (CgA) v důsledku snížené žaludeční acidity.

Zvýšený počet ECL buněk může mít vztah ke zvýšené koncentraci gastrinu v séru a byl pozorován u některých pacientů dlouhodobě léčených esomeprazolem.

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

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

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Ve všech klinických studiích byl přípravek VIMOVO podáván 491 pacientům po dobu 6 měsíců a 135 pacientům po dobu 12 měsíců. Ve dvou randomizovaných dvojitě slepých klinických studiích s aktivní kontrolou bylo prokázáno, že přípravek VIMOVO podávaný v dávce 500 mg/20 mg dvakrát denně významně snižuje výskyt žaludečních vředů ve srovnání s enterosolventním naproxenem (bez esomeprazolu nebo jiného inhibitoru protonové pumpy) v dávce 500 mg dvakrát denně v průběhu 6 měsíců. Pacienti byli riziková z pohledu vývoje vředů v souvislosti s podáváním NSAIDs kvůli pokročilému věku nebo anamnéze žaludečních nebo duodenálních vředů. Pacienti pozitivní při vyšetření *H. pylori* nebyli do těchto studií zařazeni.

Výskyt žaludečních vředů u přípravku VIMOVO byl 5,6 % a u enterosolventního naproxenu 23,7 % (celková data). Přípravek VIMOVO též významně snížil výskyt duodenálních vředů ve srovnání s enterosolventním naproxenem (0,7 % vs. 5,4 %) (celková data).

Přípravek VIMOVO v těchto studiích též významně snížil výskyt předem specifikovaných na podávání NSAID závislých nežádoucích účinků horní části gastrointestinálního traktu ve srovnání s enterosolventním naproxenem (53,3 % vs. 70,4 % (celková data)).

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

Ve dvou studiích byl výskyt dyskomfortu lokalizovaného v horní části břicha u přípravku VIMOVO nižší ve srovnání s enterosolventním naproxenem, jak bylo potvrzeno měřením dyspeptických symptomů po dobu 6 měsíců. Významně nižší podíl pacientů užívajících VIMOVO přerušil předčasně léčbu v důsledku nežádoucích účinků ve srovnání s pacienty užívajícími samotný enterosolventní naproxen (7,9 % vs. 12,5 %); 4,0 %, resp. 12,0 % přerušeni léčby bylo v důsledku nežádoucích účinků v horní části gastrointestinálního traktu, včetně duodenálních vředů. Pacienti užívající přípravek VIMOVO setrvali na léčbě v průměru 152 dnů ve srovnání s 124 dny u pacientů užívajícími samotný enterosolventní naproxen.

Ve dvou 12týdenních studiích u pacientů s osteoartrózou kolene došlo k podobnému zlepšení bolesti a funkce, nástupu úlevy od bolesti a přerušeni léčby v důsledku nežádoucích účinků u přípravku VIMOVO (500 mg/20 mg dvakrát denně) jako u celecoxibu 200 mg jednou denně.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

#### *Naproxen*

Při podávání přípravku VIMOVO dvakrát denně je v ustáleném stavu dosaženo maximálních plazmatických koncentrací s mediánem 3 hodiny po podání ranní nebo večerní dávky. Čas dosažení maximální plazmatické koncentrace je mírně delší první den podávání a medián činí 4 hodiny, resp. 5 hodin po podání ranní, resp. večerní dávky.

Bioekvivalence mezi přípravkem VIMOVO a enterosolventním naproxenem byla prokázána na základě jak plochy pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase (AUC), tak maximální plazmatické koncentrace ( $c_{\max}$ ) naproxenu.

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

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

#### *Esomeprazol*

Po podání přípravku VIMOVO dvakrát denně se esomeprazol rychle absorbuje a maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo za 0,5-0,75 hodiny (medián) po podání ranní i večerní dávky i při podání první den a po dosažení ustáleného stavu. Maximální plazmatické koncentrace esomeprazolu jsou vyšší v ustáleném stavu ve srovnání s prvním dnem podání přípravku VIMOVO. Je to pravděpodobně způsobeno částečně jednak vyšší absorpcí esomeprazolu v důsledku jeho farmakodynamického účinku zvyšování žaludečního pH, což vede k nižší degradaci esomeprazolu v kyselém prostředí žaludku. K vyšším plazmatickým koncentracím v ustáleném stavu může přispívat též snížení metabolismu prvním průchodem játry a snížení clearance esomeprazolu po opakovaném podání (viz Metabolismus).

I když je rozmezí hodnot AUC v ustáleném stavu srovnatelné pro přípravek NEXIUM 20 mg jednou denně a přípravek VIMOVO dvakrát denně: 292,0-2279,0 ng/ml, resp. 189,0-2931,0 ng/ml, průměrná expozice je o 60 % vyšší pro přípravek VIMOVO (CI: 1,28-1,93). To lze očekávat vzhledem k různým celkovým denním dávkám esomeprazolu podaným v přípravku VIMOVO nebo NEXIUM (40 mg vs. 20 mg). Maximální plazmatická koncentrace byla u přípravku VIMOVO o 60 % vyšší (CI: 1,27-2,02), což lze očekávat u lékové formy s okamžitým uvolňováním.

#### *Současné podávání s potravou*

Podávání přípravku VIMOVO současně s potravou neovlivňuje rozsah absorpce naproxenu, ale významně oddaluje absorpci o přibližně 8 hodin a snižuje maximální plazmatické koncentrace o přibližně 12 %.

Podávání přípravku VIMOVO současně s potravou neoddeluje absorpci esomeprazolu, ale významně snižuje rozsah absorpce, což vede ke snížení AUC o 52 % a snížení  $c_{\max}$  o 75 %.

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

#### Distribuce

##### *Naproxen*

Naproxen má distribuční objem 0,16 l/kg. V terapeutických dávkách se více než z 99 % váže na albumin. V dávkách vyšších než 500 mg/den se plazmatické koncentrace zvyšují neproporcionálně vzhledem ke zvýšení clearance vyvolané saturací vazebné kapacity plazmatických bílkovin při podání vyšších dávek (průměrná minimální koncentrace v ustáleném stavu („trough“  $c_{ss}$ ) 36,5; 49,2; resp. 56,4 mg/l po podání 500, 1000, resp. 1500 mg naproxenu denně). Anion naproxenu byl nalezen v mateřském mléce žen v koncentracích přibližně 1 % maximální koncentrace v plazmě (viz bod 4.6).

#### *Esomeprazol*

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

#### Metabolismus

##### *Naproxen*

Naproxen je intenzivně metabolizován v játrech cytochromem P450 (CYP), především CYP2C9, na 6-0-desmethyl-naproxen. Ani naproxen, ani metabolit nevyvolávají enzymovou indukci. Jak naproxen, tak 6-0-desmethyl-naproxen jsou dále metabolizovány na odpovídající konjugované acylglukuronidy.

#### *Esomeprazol*

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

Plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase (AUC) se zvětšuje po opakovaném podání přípravku VIMOVO. Toto zvětšení závisí na podané dávce a má za následek nelineární vzestup AUC v závislosti na dávce po opakovaném podání. Tento časový a na dávce závislý vztah je částečně důsledkem sníženého metabolismu prvním průchodem játry a snížení systémové clearance způsobené pravděpodobně inhibicí CYP2C19 esomeprazolem a/nebo esomeprazol sulfonem. K této časové a dávkové závislosti může přispívat také zvýšená absorpce esomeprazolu po opakovaném podání přípravku VIMOVO (viz Absorpce).

#### Vylučování

##### *Naproxen*

Po podání přípravku VIMOVO dvakrát denně je průměrný poločas eliminace naproxenu přibližně 9 hodin, resp. 15 hodin po podání ranní, resp. večerní dávky. Nedochozí ke změně po opakovaném podání.

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

##### *Esomeprazol*

Po podání přípravku VIMOVO dvakrát denně je průměrný poločas eliminace esomeprazolu přibližně 1 hodina po podání ranní i večerní dávky první den a poněkud delší po dosažení ustáleného stavu (1,2-1,5 hodiny).

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

Přibližně 80 % perorální dávky esomeprazolu se vylučuje do moči jako metabolity a zbytek do stolice. V moči bylo nalezeno méně než 1 % esomeprazolu.

#### Zvláštní populace pacientů

##### Renální poškození

Farmakokinetika přípravku VIMOVO nebyla zkoumána u pacientů s renálním poškozením.

*Naproxen*: Farmakokinetika naproxenu nebyla zkoumána u pacientů s renálním poškozením.

Za předpokladu, že naproxen, jeho metabolity a konjugáty jsou převážně vylučovány ledvinami, lze předpokládat, že se u pacientů s renálním poškozením budou kumulovat metabolity naproxenu. U pacientů se závažným renálním poškozením se snižuje vylučování naproxenu. U pacientů se závažným renálním poškozením je podávání přípravku VIMOVO kontraindikováno (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 4.3).

*Esomeprazol*: U pacientů se sníženou renální funkcí nebyly provedeny žádné studie. Vzhledem k tomu, že se ledvinami vylučují metabolity esomeprazolu, ale nikoliv esomeprazol, neočekává se, že by u pacientů s poškozením ledvin došlo ke změně metabolismu.

#### Hepatální poškození

Farmakokinetika přípravku VIMOVO nebyla zjišťována u pacientů s poškozením funkce jater.

*Naproxen*: Farmakokinetika naproxenu nebyla zjišťována u jedinců s hepatálním poškozením.

Postižení jater vyvolané chronickým pitím alkoholu a pravděpodobně i jiné formy jaterní cirhózy snižují celkovou plazmatickou clearance naproxenu, ale plazmatické koncentrace volného naproxenu se zvyšují. Vztah tohoto zjištění k dávkování přípravku VIMOVO není znám, ale je vhodné podávat nejnížší ještě účinnou dávku.

*Esomeprazol*: Metabolismus esomeprazolu u pacientů s mírným a středně závažným poškozením funkce jater může být změněn. U pacientů se závažným poškozením funkce jater se snižuje metabolismus, což má za následek zdvojnásobení plochy pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase u esomeprazolu.

Pacienti se závažnou insuficiencí jater by neměli užívat přípravek VIMOVO (viz bod 4.3).

#### Starší pacienti

Nejsou k dispozici specifická farmakokinetická data pro přípravek VIMOVO u pacientů starších než 65 let.

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

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

#### Pomalí metabolizátoři CYP2C19

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

Tato pozorování nemají žádný vliv na dávkování přípravku VIMOVO.

#### Pohlaví

*Esomeprazol*: Po podání jednotlivé dávky 40 mg esomeprazolu je AUC přibližně o 30 % vyšší u žen než u mužů. Po opakovaném podání není rozdíl mezi oběma pohlavími. Tato pozorování nemají žádný vliv na dávkování přípravku VIMOVO.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

### Naproxen

Neklinické údaje neodhalily žádné škodlivé účinky na lidi na základě konvenčních studií genotoxicity, kancerogenního potenciálu, embryofetální toxicity a fertility. Zásadními nálezy testů na chronickou toxicitu po podání vysokých dávek laboratorním zvířatům byly gastrointestinální toxicita a renální poškození. Oba účinky se vztahují k inhibici syntézy prostaglandinů. Perorální podání naproxenu březím potkanům ve třetím trimestru březosti v peri- a postnatálních studiích mělo za následek obtížný vrh. Jde o známý účinek této skupiny látek.

### Esomeprazol

V neklinických studiích nebylo zjištěno žádné zvláštní riziko pro lidi v obvyklém uspořádání studií, tj. chronická toxicita, genotoxicita a reprodukční toxicita. Studie na karcinogenitu u laboratorních potkanů, kterým byla podávána racemická směs (omeprazol), prokázala hyperplazii žaludečních ECL buněk a výskyt karcinoidů žaludku. Tyto morfologické změny žaludeční sliznice potkanů jsou výsledkem navozené hypergastrinémie v důsledku snížené tvorby žaludeční kyseliny po dlouhodobém podávání antisekrecčních látek.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Kroskarmelosa

Magnesium-stearát

Povidon K90

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

#### Potah tablety

Karnaubský vosk

Glycerol-monostearát 40-55

Hypromelosa

Oxid železitý E172 (žlutý)

Makrogol 8000

Disperze kopolymeru MA/EA 1:1 30%

Methylparaben E218\*

Polydextrosa

Polysorbát 80

Propylparaben E216\*

Natrium-lauryl-sulfát

Oxid titaničitý E171

Triethyl-citrát

#### Inkoust k potisku

Hypromelosa

Oxid železitý E172 (černý)

Propylenglykol

\*Tyto protimikrobní přísady jsou součástí směsi určené k filmovému potahování a dostávají se do finálního přípravku ve velmi malých nefunkčních koncentracích.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Lahvička: Uchovávejte v dobře uzavřeném původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Blistr: Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

#### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

HDPE lahvička obsahující vysoušedlo silikagel buď s dětským bezpečnostním PP uzávěrem nebo (nemocniční balení) PP uzávěrem s Al těsnicí fólií.

Velikost balení: 6, 20, 30, 60, 100, 180 nebo 500 tablet s řízeným uvolňováním.

Hliníkový Al/Al blistr.

Velikost balení: 10, 20, 30, 60 nebo 100 tablet s řízeným uvolňováním.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca, Czech Republic s.r.o, Plzeňská 3217/16, Praha 5, Česká republika

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

29/947/10-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

1.12.2010

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

9.9.2011

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Česká republika/Státní ústav pro kontrolu léčiv.

©AstraZeneca 2011

Registrovaná ochranná známka VIMOVO je majetkem AstraZeneca plc.

Referenční číslo dokumentu: 090911SPC