

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ESONALGEN, 500 mg + 20 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 500 mg naproksenu i 20 mg ezomeprazolu (w postaci ezomeprazolu magnezowego trójwodnego).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 24,055 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu, złożona z warstwy matrycy dojelitowej zawierającej naproksen oraz warstwy o natychmiastowym uwalnianiu, zawierającej ezomeprazol.

Żółte, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, o wymiarach 8,9 mm x 19,4 mm, powlekane w kolorze żółtym, gładkie po obu stronach.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Esonalgen jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowym choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów z ryzykiem owrzodzenia żołądka i (lub) dwunastnicy, związanego ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz u których stosowanie mniejszych dawek naproksenu i innych NLPZ nie było wystarczające.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to 1 tabletka (500 mg + 20 mg) dwa razy na dobę.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem naproksenu można zminimalizować poprzez stosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez najkrótszy możliwy czas (patrz punkt 4.4). U pacjentów nieleczonych wcześniej NLPZ należy rozważyć mniejszą dawkę dobową naproksenu lub innego NLPZ. W tym celu dostępne są produkty jednoskładnikowe. Jeśli całkowita dawka dobową wynosząca 1000 mg naproksenu (500 mg dwa razy na dobę) nie jest uważana za odpowiednią, należy zastosować terapię alternatywną naprokselem o mniejszej mocy lub innymi NLPZ w postaci produktów jednoskładnikowych.

Leczenie należy kontynuować do momentu osiągnięcia indywidualnych celów terapeutycznych, weryfikowanych w regularnych odstępach czasu i przerwać w przypadku zaobserwowania braku poprawy lub pogorszenia.

Z powodu opóźnionego uwalniania naproksenu z warstwy matrycy dojelitowej (od 3 do 5 godzin), produkt Esonalgen nie jest przeznaczony do szybkiego łagodzenia ostrego bólu (takiego jak ból zęba). Jednak

produkt Esonalgen może być stosowany w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek produkt leczniczy Esonalgen należy stosować ostrożnie i bardzo dokładnie monitorować czynność nerek. Należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki dobowej naproksenu (patrz punkty 4.4 i 4.5). Jeśli uważa się, że całkowita dawka dobową naproksenu 1000 mg (500 mg dwa razy na dobę) jest niewłaściwa, należy zastosować inny sposób leczenia naproksem o mniejszej mocy lub innymi NLPZ w postaci produktów jednoskładnikowych, a ponadto należy ponownie ocenić konieczność kontynuacji leczenia gastroprotekcijnego.

Produkt Esonalgen jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 mL/minutę), ponieważ obserwowano kumulację metabolitów naproksenu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i u pacjentów dializowanych (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby produkt leczniczy Esonalgen należy stosować ostrożnie i bardzo dokładnie monitorować czynność wątroby. Należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki dobowej naproksenu (patrz punkty 4.4 i 5.2). Jeśli uważa się, że całkowita dawka dobową naproksenu 1000 mg (500 mg dwa razy na dobę) jest niewłaściwa, należy zastosować inny sposób leczenia naproksem o mniejszej mocy lub innymi NLPZ w postaci produktów jednoskładnikowych, a ponadto należy ponownie ocenić potrzebę kontynuacji leczenia gastroprotekcijnego.

Produkt Esonalgen jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko wystąpienia poważnych następstw działań niepożądanych jest większe (patrz punkty 4.4 i 5.2). Jeśli uważa się, że całkowita dawka dobową naproksenu 1000 mg (500 mg dwa razy na dobę) jest niewłaściwa (np. u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek lub niewielką masą ciała), należy zastosować inny sposób leczenia naproksem o mniejszej mocy lub innymi NLPZ w postaci produktów jednoskładnikowych, a ponadto należy ponownie ocenić konieczność kontynuacji leczenia gastroprotekcijnego.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego zawierającego naproksen i ezomeprazol u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Tabletki produktu leczniczego Esonalgen należy połykać w całości, popijając wodą, nie mogą być dzielone, żute ani kruszone.

Zaleca się, aby produkt Esonalgen był zażywany przynajmniej 30 minut przed spożyciem pokarmu (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na pochodne benzoimidazolu
- Astma, pokrzywka lub inne reakcje alergiczne po podaniu kwasu acetylosalicylowego lub innych leków z grupy NLPZ w wywiadzie (patrz punkt 4.4)

- Trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6)
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (tj. grupa C w skali Child-Pugh)
- Ciężka niewydolność serca
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek
- Czynna choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy (patrz punkt 4.4, Wpływ na układ pokarmowy, *Naproksen*)
- Krwawienia z przewodu pokarmowego, krwawienia z naczyń mózgowych lub inne zaburzenia związane z krwawieniem (patrz punkt 4.4, Wpływ na układ krwiotwórczy)
- Produktu leczniczego Esonalgen nie wolno stosować jednocześnie z atazanawirem i nelfinawirem (patrz punkt 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Esonalgen z innymi lekami z grupy NLPZ, w tym selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2, ze względu na skumulowane ryzyko wywołania poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z NLPZ. Produkt leczniczy Esonalgen może być stosowany jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym w małej dawce (patrz też punkt 4.5).

Działania niepożądane można zminimalizować poprzez stosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez najkrótszy możliwy czas konieczny do opanowania objawów (patrz poniżej punkt 4.2, oraz Wpływ na układ pokarmowy i sercowo-naczyniowy).

Aby zapobiec nadmiernemu leczeniu, lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien dokonywać oceny w klinicznie istotnych odstępach czasu, w oparciu o indywidualne ryzyko i w zależności od charakterystyki i nasilenia leczonej choroby podstawowej, pod kątem tego czy możliwe jest wystarczające opanowanie bólu za pomocą mniejszych dawek NLPZ w postaci produktów jednoskładnikowych.

Jeśli uważa się, że całkowita dawka dobową naproksenu 1000 mg (500 mg dwa razy na dobę) jest niewłaściwa, należy zastosować inny sposób leczenia naprokselem o mniejszej mocy lub innymi NLPZ w postaci produktów jednoskładnikowych, a ponadto należy ponownie ocenić konieczność kontynuacji leczenia gastroprotekcijnego.

Czynniki ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego, związanych ze stosowaniem leków z grupy NLPZ, to: podeszły wiek, jednoczesne stosowanie leków przeciwzakrzepowych, kortykosteroidów, innych NLPZ, w tym małych dawek kwasu acetylosalicylowego, pogłębiająca się choroba sercowo-naczyniowa, zakażenie *Helicobacter pylori* oraz choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy oraz krwawienie z przewodu pokarmowego w wywiadzie.

Naproksen może być stosowany jedynie po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka związanych ze stosowaniem produktu leczniczego u pacjentów z następującymi chorobami:

- z indukowanymi porfiriami
- z toczniem rumieniowatym układowym i mieszaną chorobą tkanki łącznej, ponieważ u tych pacjentów opisywano rzadkie przypadki wystąpienia aseptycznego zapalenia opon mózgowych.

Podczas długotrwałego leczenia (szczególnie trwającego dłużej niż rok) pacjenci powinni być poddawani regularnej kontroli.

Pacjenci w podeszłym wieku

Naproksen: U osób w podeszłym wieku częściej występują działania niepożądane, szczególnie krwawienia z przewodu pokarmowego i perforacja, które mogą zakończyć się zgonem (patrz punkt 4.2 i 5.2). Ezomeprazol, drugi składnik produktu leczniczego zawierającego naproksen i ezomeprazol, zmniejsza częstość występowania owrzodzeń u osób w podeszłym wieku.

Wpływ na układ pokarmowy

Naproksen: Krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenie i perforacja, z powodu których może wystąpić zgon, z wystąpieniem lub bez wystąpienia objawów ostrzegawczych lub wcześniejszych ciężkich zdarzeń dotyczących przewodu pokarmowego, były zgłaszane w dowolnej chwili leczenia lekami z grupy NLPZ.

Ryzyko wystąpienia krwawień z przewodu pokarmowego, owrzodzeń lub perforacji związanych ze stosowaniem leków z grupy NLPZ jest większe podczas stosowania większych dawek NLPZ, u pacjentów z owrzodzeniami w wywiadzie, szczególnie powikłanymi z krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3) oraz u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci ci powinni rozpoczynać leczenie od najmniejszej dostępnej dawki. W tej grupie pacjentów, jak również u pacjentów wymagających jednoczesnego stosowania małych dawek kwasu acetylosalicylowego i innych leków mogących zwiększać ryzyko objawów dotyczących układu pokarmowego, należy rozważyć wprowadzenie terapii skojarzonej z lekami ochronnymi (np. mizoprostol lub inhibitory pompy protonowej) (patrz punkt 4.5 poniżej). Ezomeprazol, składnik produktu leczniczego Esonalgen, jest inhibitorem pompy protonowej.

Pacjenci z toksycznym działaniem na układ pokarmowy w wywiadzie, szczególnie jeśli są w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszystkie nietypowe objawy dotyczące jamy brzusznej (przede wszystkim krwawienie z przewodu pokarmowego), szczególnie w początkowym okresie leczenia.

Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących NLPZ jednocześnie z lekami, które mogą zwiększać ryzyko owrzodzenia lub krwawienia, takimi jak doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe takie jak warfaryna, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny lub leki przeciwpłytkowe np. kwas acetylosalicylowy (informacja o stosowaniu produktu leczniczego Esonalgen i małych dawek kwasu acetylosalicylowego, patrz punkt 4.5).

Podczas badań klinicznych dotyczących produktu leczniczego zawierającego naproksen i ezomeprazol nie badano owrzodzeń powikłanych krwawieniami, perforacją i niedrożnością.

Jeśli u pacjentów stosujących produkt leczniczy Esonalgen wystąpi krwawienie z przewodu pokarmowego lub owrzodzenie, należy przerwać podawanie leku (patrz punkt 4.3).

Leki z grupy NLPZ należy podawać ostrożnie pacjentom, u których występowały choroby układu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego - Crohna), ponieważ może nastąpić ich pogorszenie (patrz punkt 4.8 – Działania niepożądane).

Ezomeprazol: W przypadku wystąpienia jakichkolwiek niepokojących objawów (tj. znaczna, niezamierzona utrata masy ciała, nawracające wymioty, zaburzenia połykania, wymioty z krwią lub smoliste stolce) i podejrzenia lub rozpoznania wrzodu żołądka, należy wykluczyć nowotworowy charakter choroby, ponieważ leczenie ezomeprazolem w postaci soli magnezowej może złagodzić objawy i opóźnić jej rozpoznanie.

Pomimo zawartości ezomeprazolu w tabletkce złożonej, w dalszym ciągu może występować niestrawność (patrz punkt 5.1).

Leczenie lekami z grupy inhibitorów pompy protonowej może nieznacznie zwiększać ryzyko zakażeń przewodu pokarmowego wywołanych przez bakterie, takie jak *Salmonella* i *Campylobacter* (patrz punkt 5.1).

Ezomeprazol, podobnie jak inne leki hamujące wydzielanie kwasu solnego w żołądku, może zmniejszać wchłanianie witaminy B12 (cyjanokobalamina) z powodu hipo- i achlorhydrii. Należy to uwzględnić u pacjentów z ograniczoną możliwością magazynowania w organizmie lub z czynnikami ryzyka zmniejszenia wchłaniania witaminy B12 w trakcie długotrwałej terapii.

Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe

Naproxen: Należy odpowiednio monitorować i udzielić porad pacjentom z nadciśnieniem tętniczym i (lub) łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie, ponieważ podczas leczenia lekami z grupy NLPZ zgłaszano zatrzymywanie płynów i obrzęki.

Badania kliniczne i dane epidemiologiczne wskazują, że stosowanie leków z grupy z grupy inhibitorów COX-2 i niektórych NLPZ (szczególnie podczas stosowania dużych dawek i w leczeniu długotrwałym) może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w tętnicach (np. zawał mięśnia sercowego lub udar). Pomimo, że dane wskazują, że ryzyko związane ze stosowaniem naproksenu (1000 mg na dobę) jest niższe, nie można go wykluczyć.

U pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, stwierdzoną chorobą niedokrwinną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgu leczenie naproksenem może być prowadzone tylko po dokładnym jego rozważeniu. Podobną uwagę należy zachować przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu).

Wpływ na nerki

Naproxen: Długotrwałe stosowanie leków z grupy NLPZ powodowało wystąpienie martwicy brodawek nerkowych i innych uszkodzeń nerek. Działanie toksyczne na nerki obserwowano również u pacjentów, u których prostaglandyny nerkowe pełnią rolę wyrównującą w podtrzymaniu właściwego przepływu nerkowego. U tych pacjentów stosowanie leków z grupy NLPZ może powodować zależne od dawki zmniejszenie powstawania prostaglandyn i wtórnie ograniczenie przepływu krwi w nerkach, co może powodować dekompensację nerek. Największe ryzyko wystąpienia tej reakcji występuje u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, hipowolemią, niewydolnością serca, zaburzeniami czynności wątroby, niedoborem soli w organizmie, pacjentów którzy przyjmują leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) lub antagonistów receptora angiotensyny II oraz pacjentów w podeszłym wieku. Po przerwaniu leczenia NLPZ zwykle następuje powrót do stanu poprzedzającego leczenie (patrz także poniżej oraz punkty 4.2 i 4.5).

Ostre cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (TIN, ang. *tubulointerstitial nephritis*) obserwowano u pacjentów przyjmujących produkty zawierające ezomeprazol i naproksen i może ono wystąpić w dowolnym momencie leczenia produktem leczniczym Esonalgen (patrz punkt 4.8). Ostre cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek może prowadzić do niewydolności nerek.

Jeśli podejrzewa się wystąpienie TIN, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Esonalgen i niezwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Ponieważ naproksen i jego metabolity są wydalone w dużej części (95%) z moczem poprzez filtrację kłębuszkową, należy go stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U tych pacjentów zaleca się kontrolę stężenia kreatyniny i (lub) klirensu kreatyniny w osoczu. Produkt leczniczy Esonalgen jest przeciwwskazany u pacjentów z wyjściowym klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 mL/minutę (patrz punkt 4.3).

Hemodializa nie zmniejsza stężenia naproksenu w osoczu ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami.

U niektórych pacjentów, szczególnie u tych, którzy mają zmniejszony przepływ nerkowy spowodowany zmniejszeniem objętości płynu pozakomórkowego, marskością wątroby, ograniczonym spożyciem sodu, zastoinową niewydolnością serca i istniejącą wcześniej chorobą nerek, należy ocenić czynność nerek przed rozpoczęciem i podczas leczenia produktem Esonalgen. Niektórzy starsi pacjenci, u których można spodziewać się zaburzeń czynności nerek, a także pacjenci stosujący leki moczopędne, inhibitory ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II również należą do tej kategorii. Należy rozważyć zmniejszenie dawki dobowej naproksenu, aby uniknąć możliwej nadmiernej kumulacji metabolitów naproksenu u tych pacjentów.

Wpływ na wątrobę

U pacjentów stosujących leki NLPZ może wystąpić podwyższenie wartości granicznych jednego lub kilku testów wątrobowych. Zaburzenia czynności wątroby mogą być wynikiem nadwrażliwości, a nie bezpośredniego działania toksycznego. Zgłaszano rzadkie przypadki ciężkich reakcji ze strony wątroby, w tym żółtaczkę i piorunujące zapalenie wątroby ze skutkiem śmiertelnym, martwicy wątroby i niewydolności wątroby, które mogą prowadzić do zgonu.

Zespół wątrobowo-nerkowy

U pacjentów z ciężką marskością wątroby stosowanie NLPZ może wiązać się z ostrą niewydolnością nerek. U pacjentów tych często występuje również współistniejąca koagulopatia związana z niewystarczającą syntezą czynników krzepnięcia. Działanie przeciwplatekcyjne związane z naprokselem może dodatkowo zwiększać ryzyko wystąpienia poważnych krwawień u tych pacjentów.

Wpływ na układ krwiotwórczy

Naprosken: Pacjenci, u których występują zaburzenia krzepnięcia lub stosujący leki wpływające na hemostazę powinni być ściśle obserwowani podczas leczenia produktami zawierającymi naprosken.

Pacjenci z dużym ryzykiem krwawień i otrzymujący pełne leczenie przeciwzakrzepowe (np. pochodne dikumarolu) mogą być narażeni na większe ryzyko krwawień, jeśli jednocześnie są im podawane produkty lecznicze zawierające naprosken (patrz punkt 4.5).

Naprosken zmniejsza agregację płytek krwi i wydłuża czas krwawienia. Należy pamiętać o tym działaniu podczas oceny czasów krwawienia.

Jeśli u pacjenta otrzymującego produkt leczniczy Esonalgen wystąpi czynne i klinicznie istotne krwawienie z jakiegokolwiek miejsca, należy przerwać leczenie.

Wpływ na oczy

Naprosken: Z powodu działań niepożądanych dotyczących oka obserwowanych podczas badań na zwierzętach, którym podawano NLPZ, zaleca się przeprowadzenie badań okulistycznych, jeśli wystąpią jakiegokolwiek zmiany lub zaburzenia widzenia.

Wpływ na skórę

Naprosken: Ciężkie reakcje skórne, niektóre z nich zakończone zgonem, w tym złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczna nekroliza naskórki (TEN, ang. *toxic epidermal necrolysis*) i reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS, ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu, były zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu w związku ze stosowaniem NLPZ (patrz punkt 4.8). Wydaje się, że największe ryzyko wystąpienia tych reakcji występowało u pacjentów na początku leczenia, a w większości przypadków początek objawów występował w ciągu pierwszego miesiąca leczenia. U pacjentów przyjmujących NLPZ zgłaszano występowanie reakcji polekowej z towarzyszącą eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS). Jeśli wystąpią objawy wskazujące na takie reakcje, należy natychmiast odstawić produkt leczniczy Esonalgen. Jeśli u pacjenta rozwinął się SJS, TEN lub DRESS podczas stosowania produktu leczniczego Esonalgen, nie należy ponownie rozpoczynać leczenia tym produktem i należy go trwale przerwać przy pierwszym pojawieniu się wysypki skórnej, zmian na błonach śluzowych lub jakiegokolwiek innych objawów nadwrażliwości.

Ezomeprazol: Stosowanie inhibitorów pompy protonowej jest związane z bardzo rzadkimi przypadkami występowania postaci podostrej skórnej choroby rumieniowatej (SCLE, ang. *subacute cutaneous lupus erythematosus*). W przypadku wystąpienia zmian chorobowych, zwłaszcza na obszarach skóry narażonych na działanie promieni słonecznych, oraz jeśli towarzyszą im bóle stawów, pacjent powinien niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną, a lekarz powinien rozważyć zaprzestanie stosowania

produktu leczniczego Esonalgen. Wystąpienie SCLE po wcześniejszym leczeniu inhibitorem pompy protonowej może zwiększać ryzyko SCLE przy stosowaniu innych inhibitorów pompy protonowej.

Reakcje anafilaktyczne (anafilaktoidalne)

Naprosken: U podatnych osób mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości. Reakcje anafilaktyczne (anafilaktoidalne) mogą wystąpić zarówno u pacjentów z reakcjami nadwrażliwości jak i bez reakcji nadwrażliwości w wywiadzie po ekspozycji na kwas acetylosalicylowy, inne leki z grupy NLPZ lub produkty zawierające naprosken. Mogą również wystąpić u osób z obrzękiem naczynioruchowym, reaktywnością bronchospastyczną (np. astma), zapaleniem błony śluzowej nosa i polipami w jamie nosa.

Wcześniej stwierdzona astma

Naprosken: Stosowanie kwasu acetylosalicylowego u pacjentów z astmą aspirynową było związane z wystąpieniem ciężkiego skurczu oskrzeli, który może prowadzić do zgonu. Ze względu na doniesienia o reakcjach krzyżowych między kwasem acetylosalicylowym i innymi lekami z grupy NLPZ u pacjentów wrażliwych na kwas acetylosalicylowy, w tymo skurczu oskrzeli, produktu leczniczego Esonalgen nie należy podawać pacjentom z tego typu wrażliwością na kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.3) i należy stosować go ostrożnie u pacjentów ze stwierdzoną wcześniej astmą.

Zapalenie

Naprosken: Działanie przeciwgorączkowe i przeciwzapalne naproskenu może zmniejszać gorączkę i inne objawy zapalenia, a tym samym zmniejszać ich rolę jako czynników diagnostycznych.

Płodność u kobiet

Stosowanie produktu leczniczego Esonalgen, tak jak innych leków hamujących cyklooksygenazę / syntezę prostaglandyn, może powodować zaburzenia płodności u kobiet i nie jest zalecane u kobiet starających się zajść w ciążę. U kobiet mających problemy z zajściem w ciążę lub będących w trakcie diagnostyki niepłodności należy rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego Esonalgen (patrz punkt 4.6).

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi:

Jednoczesne stosowanie atazanawiru i inhibitorów pompy protonowej nie jest zalecane (patrz punkt 4.5). Jeśli skojarzenie atazanawiru i inhibitorów pompy protonowej jest nieuniknione, zaleca się bardzo dokładną kontrolę kliniczną (np. miano wirusa) w połączeniu ze zwiększeniem dawki atazanawiru do 400 mg i 100 mg rytonawiru; nie należy przekraczać 20 mg ezomeprazolu podczas stosowania atazanawiru, dlatego też nie należy stosować produktu leczniczego Esonalgen jednocześnie z atazanawirem (patrz punkt 4.3).

Ezomeprazol jest inhibitorem izoenzymu CYP2C19. Podczas rozpoczynania lub przerywania leczenia ezomeprazolem należy rozważyć możliwość wystąpienia interakcji z lekami metabolizowanymi przez izoenzym CYP2C19. Interakcja obserwowana jest pomiędzy kłopidogrelem i ezomeprazolem (patrz punkt 4.5). Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane. Jako środek ostrożności należy jednak odradzić jednoczesne stosowanie ezomeprazolu i kłopidogrelu.

Hipomagnezemia

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (PPIs, ang. *proton pump inhibitors*), w tym ezomeprazolem, przez co najmniej trzy miesiące, a w większości przypadków przez rok, zgłaszano przypadki ciężkiej hipomagnezemia. Mogą wystąpić poważne objawy hipomagnezemia, takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy oraz arytmia komorowa, ale mogą pojawić się niepostrzeżenie i zostać przeoczone. U większości pacjentów z hipomagnezemia objawy zmniejszają się po zastosowaniu leków uzupełniających magnez i przerwaniu stosowania PPI.

U pacjentów, u których konieczne jest długotrwałe leczenie lub którzy stosują PPI jednocześnie z digoksyną lub innymi lekami mogącymi powodować hipomagnezemia (np. leki moczopędne), lekarze powinni rozważyć kontrolę stężenia magnezu przed rozpoczęciem stosowania PPI i regularnie podczas leczenia.

Złamania kości

Inhibitory pompy protonowej szczególnie, jeśli są stosowane w dużych dawkach i przez długi okres (> 1 roku), mogą w stopniu umiarkowanym zwiększać ryzyko złamań kości stawu biodrowego, nadgarstka i kręgosłupa, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku lub u których występują inne rozpoznane czynniki ryzyka. Badania obserwacyjne wskazują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększać całkowite ryzyko złamań o 10-40%. Częściowo to zwiększenie ryzyka może być spowodowane innymi czynnikami. Pacjentom z ryzykiem rozwoju osteoporozy należy zapewnić opiekę zgodnie z aktualnymi zaleceniami klinicznymi oraz zalecić przyjmowanie witaminy D i wapnia w odpowiedniej ilości.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Podwyższone stężenie chromograniny A (CgA) może zakłócać badania w kierunku guzów neuroendokrynnych. Leczenie produktem Esonalgen należy przerwać na co najmniej 5 dni przed wykonaniem pomiarów CgA (patrz punkt 5.1). Jeśli stężenia CgA i gastryny nie powróciły do zakresu referencyjnego po pierwszym pomiarze, pomiary należy powtórzyć 14 dni po zaprzestaniu leczenia inhibitorem pompy protonowej.

Laktoza

Produkt leczniczy Esonalgen zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy Esonalgen zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Istnieje przeciwwskazanie do jednoczesnego stosowania (patrz punkt 4.3)

Leki przeciwretrowirusowe

Zgłaszano, że omeprazol, mieszanina racemiczna D+S omeprazolu (esomeprazol), wchodzi w interakcje z niektórymi lekami przeciwretrowirusowymi. Istotność kliniczna i mechanizmy tych interakcji nie zawsze są znane. Zwiększenie pH w żołądku podczas stosowania leczenia omeprazolem może zmieniać wchłanianie leków przeciwretrowirusowych. Inne możliwe mechanizmy to działanie związane z izoenzymem CYP2C19. W przypadku niektórych leków przeciwretrowirusowych, takich jak atazanawir i nelfinawir, podczas jednoczesnego stosowania z omeprazolem zgłaszano zmniejszenie ich stężenia w surowicy. Jednoczesne stosowanie omeprazolu (40 mg raz na dobę) i leków, takich jak atazanawir w dawce 300 mg z rytonawirem w dawce 100 mg u zdrowych ochotników skutkowało istotnym zmniejszeniem ekspozycji na atazanawir (zmniejszenie AUC, $C_{\max}$ i $C_{\min}$ o około 75%). Zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg nie rekompensowało wpływu omeprazolu na ekspozycję na atazanawir. Jednoczesne stosowanie omeprazolu (40 mg raz na dobę) powodowało zmniejszenie średniego AUC, $C_{\max}$ i $C_{\min}$ nelfinawiru o 36-39% i średniego AUC, $C_{\max}$ i $C_{\min}$ farmakologicznie czynnego metabolitu M8 o 75-92%.

W przypadku innych leków przeciwretrowirusowych, takich jak sakwinawir, zgłaszano zwiększenie ich stężenia w surowicy. Są również leki przeciwretrowirusowe, których stężenie w surowicy nie ulegało zmianie podczas jednoczesnego podawania z omeprazolem.

Nie prowadzono badań dotyczących interakcji pomiędzy produktem leczniczego zawierającego naproksen i esomeprazol a atazanawirem. Jednakże, ze względu na podobne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne omeprazolu i esomeprazolu, jednoczesne stosowanie atazanawiru i nelfinawiru z esomeprazolem nie jest zalecane, a jednoczesne podawanie z produktem Esonalgen jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania

Inne leki przeciwbólowe, w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2

Należy unikać jednoczesnego stosowania dwóch lub więcej leków z grupy NLPZ, ponieważ może to zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, szczególnie wrzodów i krwawień w przewodzie pokarmowym. Nie zaleca się jednoczesnego przyjmowania produktu leczniczego Esonalgen z innymi lekami z grupy NLPZ z wyjątkiem małych dawek kwasu acetylosalicylowego (≤ 325 mg na dobę) (patrz punkt 4.4).

Kwas acetylosalicylowy

Produkt leczniczy Esonalgen może być stosowany podczas leczenia kwasem acetylosalicylowym w małych dawkach (≤ 325 mg na dobę). W badaniach klinicznych u pacjentów stosujących produkt leczniczy zawierający naproksen i ezomeprazol w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w małych dawkach nie obserwowano zwiększenia częstości występowania wrzodów żołądka w porównaniu do pacjentów zażywających sam produkt leczniczy zawierający naproksen i ezomeprazol (patrz punkt 5.1).

Jednak jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego i produktu leczniczego Esonalgen może nadal zwiększać ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Kliniczne dane farmakodynamiczne wskazują, że jednoczesne stosowanie naproksenu przez więcej niż jeden dzień z rzędu może hamować wpływ małych dawek kwasu acetylosalicylowego na aktywność płytek krwi, a hamowanie to może utrzymywać się do kilku dni po zaprzestaniu leczenia naproksenem. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest znane.

Takrolimus

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków NLPZ, istnieje potencjalne ryzyko nefrotoksyczności podczas jednoczesnego stosowania naproksenu z takrolimusem. Zgłaszano, że jednoczesne podawanie ezomeprazolu zwiększa stężenie takrolimusu w surowicy. Podczas leczenia produktem Esonalgen należy dokładnie kontrolować stężenie takrolimusu oraz czynności nerek (klirens kreatyniny) i w razie konieczności dostosować dawkę takrolimusu.

Cyklosporyna

Podobnie jak w przypadku wszystkich NLPZ, zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania z cyklosporyną ze względu na zwiększone ryzyko nefrotoksyczności.

Leki moczopędne

Badania kliniczne i obserwacje z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu wskazują, że leki z grupy NLPZ mogą zmniejszać działanie natriuretyczne furosemidu i tiazydów u niektórych pacjentów.

Właściwość tę przypisuje się zahamowaniu syntezy prostaglandyn w nerkach. Podczas jednoczesnego stosowania z lekami z grupy NLPZ należy bardzo dokładnie kontrolować pacjenta pod kątem wystąpienia objawów niewydolności nerek, a także aby zapewnić dostateczną diurezę (patrz punkt 4.4).

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)

Jednoczesne stosowanie leków NLPZ, w tym selektywnych inhibitorów COX-2, i leków z grupy SSRI zwiększa ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Kortykosteroidy

Istnieje zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, jeśli kortykosteroidy są stosowane jednocześnie z lekami z grupy NLPZ, w tym selektywnymi inhibitorami COX-2. Należy zachować ostrożność podając leki z grupy NLPZ jednocześnie z kortykosteroidami (patrz punkt 4.4).

Inhibitory ACE/antagoniści receptora angiotensyny II

Zgłoszenia wskazują, że leki z grupy NLPZ mogą zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II. NLPZ mogą również zwiększać ryzyko zaburzeń czynności nerek związanych ze stosowaniem inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II. U pacjentów w podeszłym wieku, z niedoborem objętości płynów lub z zaburzeniami czynności nerek należy stosować ostrożnie skojarzenie NLPZ i inhibitorów ACE lub antagonistów

receptora angiotensyny II (patrz punkt 4.4).

Digoksyna

Leki z grupy NLPZ mogą zwiększać stężenie glikozydów nasercowych w osoczu podczas jednoczesnego stosowania z glikozydami nasercowymi, takimi jak digoksyna.

Lit

Leki z grupy NLPZ powodowały zwiększenie stężenia litu w osoczu i zmniejszenie klirensu nerkowego litu. Działanie to przypisuje się zahamowaniu syntezy prostaglandyn nerkowych przez leki z grupy NLPZ. Zatem, jeśli leki z grupy NLPZ i lit są podawane jednocześnie, należy uważnie obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy toksycznego działania litu.

Metotreksat

W przypadku jednoczesnego podawania z inhibitorami pompy protonowej u niektórych pacjentów odnotowywano zwiększenie stężenia metotreksatu. Stwierdzono, że NLPZ zmniejszają wydzielanie kanalikowe metotreksatu w modelu zwierzęcym. Może to wskazywać, że zarówno ezomeprazol, jak i naproksen mogą zwiększać toksyczność metotreksatu. Znaczenie kliniczne może być większe u pacjentów otrzymujących duże dawki metotreksatu oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania produktu leczniczego Esonalgen z metotreksatem. W przypadku podawania dużych dawek metotreksatu zaleca się tymczasowe odstawienie produktu leczniczego.

Pochodne sulfonilomocznika, hydantoiny

Naproksen w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, dlatego teoretycznie istnieje możliwość interakcji z innymi lekami wiążącymi się z białkami, takimi jak pochodne sulfonilomocznika i hydantoiny. Pacjentów otrzymujących jednocześnie naproksen i hydantoinę, sulfonamid lub sulfonilomocznik należy obserwować pod względem konieczności dostosowania dawki.

Klopidogrel

Wyniki badań z udziałem zdrowych osób wykazały interakcję farmakokinetyczno/farmakodynamiczną (PK/PD) między klopidogrelem (dawka wysycająca 300 mg/dobowa dawka podtrzymująca 75 mg) i ezomeprazolem (40 mg na dobę doustnie), która skutkowałą zmniejszeniem ekspozycji na aktywny metabolit klopidogrelu średnio o 40%, i doprowadziła do zmniejszenia maksymalnego hamowania (indukowanego przez ADP) agregacji płytek krwi średnio o 14%.

W badaniu z udziałem zdrowych osób stwierdzono zmniejszoną o prawie 40% ekspozycję na aktywny metabolit klopidogrelu, gdy podawano ustaloną dawkę skojarzenia ezomeprazolu 20 mg i kwasu acetylosalicylowego 81 mg z klopidogrelem w porównaniu z samym klopidogrelem. Jednak maksymalne poziomy hamowania (indukowanego przez ADP) agregacji płytek krwi u tych osób były takie same w obu grupach.

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji między klopidogrelem a skojarzeniem naproksenu i ezomeprazolu w ustalonej dawce.

Niejednoznaczne dane klinicznych implikacji interakcji farmakokinetycznych/farmakodynamicznych ezomeprazolu pod względem ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych zgłaszano w zarówno w badaniach obserwacyjnych jak i klinicznych. Jako środek ostrożności należy odradzać jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Esonalgen i klopidogrelu (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwzakrzepowe i inhibitory agregacji trombocytów

Leki z grupy NLPZ mogą wzmacniać działanie doustnych leków przeciwkrzepliwych (np. warfaryna, dikumarol), heparyny i inhibitorów agregacji trombocytów (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne podawanie ezomeprazolu w dawce 40 mg pacjentom leczonym warfaryną wykazało, że

pomimo niewielkiego zwiększenia najniższego stężenia w osoczu słabszego izomeru R warfaryny, wartości czasu krzepnięcia były w zakresie wartości dopuszczalnych. Jednak po dopuszczeniu do obrotu, zaobserwowano przypadki istotnego klinicznie zwiększenia wartości współczynnika INR podczas jednoczesnego stosowania z warfaryną. Zaleca się uważną kontrolę stanu pacjenta podczas rozpoczynania i kończenia leczenia warfaryną lub innymi pochodnymi kumaryny.

Leki blokujące receptory beta

Naproksen i inne leki z grupy NLPZ mogą zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie propranololu i innych leków blokujących beta receptory.

Probenecyd

Probenecyd podawany jednocześnie zwiększa stężenie anionów naproksenu w osoczu i znacząco wydłuża okres jego półtrwania w osoczu.

Leki, których wchłanianie zależy od pH żołądka

Hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku podczas leczenia ezomeprazolem lub innymi lekami z grupy PPI może zwiększać lub zmniejszać wchłanianie leków, których wchłanianie zależy od pH soku żołądkowego. Podobnie w przypadku innych leków zmniejszających kwasowość zawartości żołądka, podczas leczenia ezomeprazolem może zmniejszać się wchłanianie leków takich jak ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol i erlotynib, a zwiększać wchłanianie digoksyny. Należy unikać jednoczesnego stosowania pozakonazolu i erlotynibu. Jednoczesne zastosowanie omeprazolu (20 mg na dobę) i digoksyny u zdrowych osób spowodowało zwiększenie biodostępności digoksyny o 10% (do 30% u 2 z 10 osób).

Inne informacje dotyczące interakcji pomiędzy lekami

Badania nad jednoczesnym stosowaniem ezomeprazolu i naproksenu (nieselektywnego NLPZ) lub rofekoksybu (selektywnego COX-2 NLPZ) nie ujawniły jakichkolwiek klinicznie istotnych interakcji.

Tak jak w przypadku innych leków z grupy NLPZ jednoczesne stosowanie cholestyraminy może opóźnić wchłanianie naproksenu.

Podanie zdrowym ochotnikom ezomeprazolu w dawce 40 mg jednocześnie z cyzaprydem powodowało zwiększenie powierzchni pola pod krzywą zależności stężenia ezomeprazolu w osoczu od czasu (ang. AUC, *Area Under Curve*) o 32% i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji ezomeprazolu ($t_{1/2}$) o 31%. Nie obserwowano istotnego zwiększenia maksymalnego stężenia cyzaprydu w osoczu. Stosowanie cyzaprydu w monoterapii powoduje niewielkie wydłużenie odstępu QT. Jednoczesne zastosowanie ezomeprazolu i cyzaprydu nie powoduje dodatkowo wydłużenia odstępu QT (patrz także punkt 4.4). Ezomeprazol nie wykazuje istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę amoksycyliny lub chinidyny.

Ezomeprazol hamuje CYP2C19, główny enzym metabolizujący ezomeprazol. Ezomeprazol jest metabolizowany również przez CYP3A4. Następujące obserwacje mają związek z tymi enzymami:

- Jednoczesne podanie ezomeprazolu w dawce 30 mg powoduje zmniejszenie o 45% klirensu diazepam, substratu dla izoenzymu CYP2C19. Jest mało prawdopodobne, aby interakcja ta miała znaczenie kliniczne.
- U pacjentów z padaczką jednoczesne podanie ezomeprazolu w dawce 40 mg powoduje zwiększenie najniższego stężenia fenytoiny w osoczu o 13%.
- Jednoczesne podawanie ezomeprazolu i inhibitora obu izoenzymów, CYP2C19 i CYP3A4, takiego jak worykonazol, może powodować ponad dwukrotne zwiększenie ekspozycji na ezomeprazol.
- Jednoczesne podawanie ezomeprazolu i inhibitora CYP3A4, klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę), powoduje podwojenie ekspozycji (AUC) na ezomeprazol.

W żadnym z tych przypadków nie było konieczne dostosowanie dawki ezomeprazolu.

Leki indukujące CYP2C19 lub CYP3A4 lub obydwa (takie jak ryfampicyna i ziele dziurawca) mogą

prowadzić do zmniejszenia stężenia ezomeprazolu w surowicy przez nasilenie metabolizmu ezomeprazolu.

Omeprazol, tak jak ezomeprazol, jest inhibitorem izoenzymu CYP2C19. W badaniu krzyżowym omeprazol podany w dawce 40 mg zdrowym ochotnikom powodował zwiększenie C_{max} i AUC cilestazolu o odpowiednio 18% i 26%, a jednego z jego czynnych metabolitów odpowiednio o 29% i 69%.

Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że leki z grupy NLPZ mogą zwiększać ryzyko drgawek związanych ze stosowaniem antybiotyków chinolowych. U pacjentów przyjmujących chinolony wystąpić może zwiększone ryzyko rozwoju drgawek.

Interakcja – lek/badania diagnostyczne

Naproksen może zmniejszać agregację płytek krwi i wydłużać czas krwawienia. Należy pamiętać o tym działaniu podczas oceny czasów krwawienia.

Podawanie naproksenu może powodować zwiększenie stężenia 17-ketosteroidów w moczu, co spowodowane jest interakcją pomiędzy lekiem i (lub) jego metabolitami a m-di-nitrobenzenem stosowanym w tym badaniu. Chociaż wydaje się, że wynik pomiaru 17-hydroksy-kortykosteroidów (test Portera-Silbera) nie jest fałszywie zmieniony, zaleca się, aby w przypadku wykonywania testu czynności nadnerczy testem Portera-Silbera, na 72 godziny przed wykonaniem testu przerwać czasowo leczenie naproksemem.

Naproksen może wpływać na niektóre oznaczenia kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5HIAA) w moczu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Naproksen:

Zahamowanie syntezy prostaglandyn może mieć niekorzystny wpływ na ciążę i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronień, wad wrodzonych serca i wytrzewienia po zastosowaniu inhibitorów syntezy prostaglandyn we wczesnej ciąży. Absolutne ryzyko wystąpienia wad wrodzonych układu sercowo-naczyniowego było zwiększone od mniej niż 1% do około 1,5%. Uważa się, że ryzyko zwiększa się wraz z dawką i czasem trwania leczenia. W badaniach na zwierzętach wykazano, iż zastosowanie inhibitorów syntezy prostaglandyn powodowało zwiększoną częstość poronień przed- i poimplantacyjnych oraz śmiertelność zarodka lub płodu. Dodatkowo, w badaniach na zwierzętach zgłaszano zwiększoną częstość występowania różnych deformacji, w tym sercowo-naczyniowych, po zastosowaniu inhibitorów syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy (patrz punkt 5.3).

U kobiet usiłujących zajść w ciążę lub w pierwszym i drugim trymestrze ciąży nie należy podawać produktu leczniczego Esonalgen, chyba że potencjalne korzyści dla pacjentki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. Od 20. tygodnia ciąży stosowanie produktu leczniczego Esonalgen może powodować małowodzie wskutek zaburzeń czynności nerek płodu. Może ono wystąpić krótko po rozpoczęciu leczenia i jest zwykle odwracalne po jego przerwaniu. Ponadto, odnotowano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze, z których większość ustąpiła po zaprzestaniu leczenia. Jeśli naproksen jest stosowany przez kobietę starającą się o ciążę lub podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży, zastosowana dawka powinna być jak najmniejsza, a czas trwania leczenia jak najkrótszy. Należy rozważyć przedporodowe monitorowanie w kierunku małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego po ekspozycji na produkt leczniczy Esonalgen przez kilka dni od 20. tygodnia ciąży. W przypadku stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Esonalgen.

W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą działać na płód

w następujący sposób:

- toksyczne działanie dotyczące płuc i serca (przedwczesne zwężenie/zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne);
- zaburzenia czynności nerek (patrz wyżej)

U matki i noworodka stosowanie inhibitorów syntezy prostaglandyn pod koniec ciąży może prowadzić do:

- wydłużenia czasu krwawienia oraz działania antyagregacyjnego, które może wystąpić nawet po zastosowaniu bardzo małych dawek;
- hamowania czynności skurczowej macicy, powodującego opóźnienie lub przedłużanie się porodu.

Dlatego też, produkt leczniczy Esonalgen jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Ezomeprazol:

Dane dotyczące zastosowania ezomeprazolu u kobiet w okresie ciąży są ograniczone. Dane dotyczące zastosowania mieszaniny racemicznej omeprazolu u większej grupy kobiet w okresie ciąży, uzyskane z badań epidemiologicznych, świadczą o tym, że nie wywołuje ona szkodliwego wpływu na rozwój płodu, ani nie uszkadza płodu. Wyniki badań na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ ezomeprazolu na rozwój zarodka lub płodu. Wyniki badań na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ mieszaniny racemicznej na przebieg ciąży, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy.

Karmienie piersią

Naproksen przenika do mleka ludzkiego w małej ilości. Nie wiadomo, czy ezomeprazol przenika do mleka ludzkiego. Z opublikowanego raportu dotyczącego mieszaniny racemicznej omeprazolu wynika, że przenika on w małych ilościach do mleka ludzkiego (dawka dostosowana do masy < 7%). Produktu leczniczego Esonalgen nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Stosowanie leków z grupy NLZP, jak naproksen, może zaburzać płodność u kobiet. Stosowanie produktu Esonalgen nie jest zalecane u kobiet starającym się zajść w ciążę (patrz punkt 4.4).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Esonalgen wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy uwzględnić, że niektóre działania niepożądane (np. zawroty głowy) zgłaszane po zastosowaniu produktu leczniczego zawierającego naproksen i ezomeprazol mogą zaburzać zdolność reakcji.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ezomeprazol o natychmiastowym uwalnianiu został zastosowany w produkcie w postaci tabletek, aby zmniejszyć częstość występowania działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego spowodowanych działaniem naproksenu. Wykazano, iż stosowanie produktu leczniczego zawierającego naproksen i ezomeprazol powoduje istotne zmniejszenie częstości występowania owrzodzenia żołądka i zdarzeń dotyczących górnego odcinka przewodu pokarmowego związanych ze stosowaniem leków z grupy NLPZ w porównaniu do stosowania samego naproksenu (patrz punkt 5.1).

Nie odnotowano żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa podczas leczenia produktem leczniczym zawierającym naproksen i ezomeprazol w całej populacji badanej (n=1157) w porównaniu do dobrze poznanych profili bezpieczeństwa poszczególnych substancji czynnych, naproksenu i ezomeprazolu.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały pogrupowane zgodnie z częstością oraz Klasyfikacją układów i narządów. Kategorie częstości zostały zdefiniowane następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$), bardzo rzadko ($<1/10000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Esonalgen

Poniższe działania niepożądane zgłaszane były przez pacjentów przyjmujących przyjmujących produkty zawierające ezomeprazol i naproksen podczas badań klinicznych:

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			zakażenie	zapalenie uchyłków jelit
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				eozynofilia, leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			zaburzenia łaknienia	zatrzymanie płynów, hiperkaliemia, hiperurykemia
Zaburzenia psychiczne			niepokój, depresja, bezsenność	splątanie, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku	parestezje, omdlenie	senność, drżenie
Zaburzenia ucha i błędnika			szumy uszne, zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego)	
Zaburzenia pracy serca			arytmia, kołatanie serca	zawał mięśnia sercowego, tachykardia
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie tętnicze		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			astma, skurcz oskrzeli, duszność	

Zaburzenia żołądka i jelit	niestrawność	ból brzucha, zaparcie, biegunka, zapalenie przełyku, wzdęcia, wrzody żołądka/ dwunastnicy*, zapalenie błony śluzowej żołądka, nudności, wymioty	suchość błony śluzowej jamy ustnej, odbijanie się, krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie jamy ustnej	zapalenie języka, krwawe wymioty, krwawienie z odbytu
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypki skórne	zapalenie skóry, nadpotliwość, świąd, pokrzywka	łysienie, wybroczyny
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		artralgia	mialgia	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				białkomocz, niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				zaburzenia miesiączkowania
Zaburzenia ogólne i zaburzenia w miejscu podania		obrzęk	astenia, zmęczenie, gorączka	
Badania diagnostyczne			nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy	

*co wykryto podczas rutynowej endoskopii

Naproksen

Następujące działania niepożądane były zgłaszane u pacjentów przyjmujących naproksen w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

	Często	Niezbyt często/Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie uchyłków jelita	aseptyczne zapalenie opon mózgowych, zakażenie, sepsa	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, eozynofilia, granulocytopenia, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, limfadenopatia, pancytopenia, trombocytopenia	

Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje anafilaktyczne, reakcje anafilaktoidalne, reakcje nadwrażliwości	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zaburzenia łaknienia, zatrzymywanie płynów, hiperglikemia, hiperkaliemia, hiperurykemia, hipoglikemia, zmiany masy ciała	
Zaburzenia psychiczne	depresja, bezsenność	pobudzenie, niepokój, splątanie, nieprawidłowy sen, omamy, nerwowość	
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, nadmierna senność, ból głowy, uczucie braku równowagi, odczucie wirowania	zaburzenia funkcji poznawczych, śpiączka, drgawki, trudności w skupieniu uwagi, zapalenie nerwu wzrokowego, parestezje, omdlenie, drżenie	
Zaburzenia oka	zaburzenia widzenia	niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek, zmętnienie rogówki, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zapalenie tarczy nerwu wzrokowego	
Zaburzenia ucha i błędnika	szumy uszne, zaburzenia słuchu	upośledzenie słuchu	
Zaburzenia serca	kołatanie serca	zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, tachykardia	
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, zapalenie naczyń	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność	astma, skurcz oskrzeli, eozynofilowe zapalenie płuc, zapalenie płuc, obrzęk płuc, zahamowanie ośrodka oddechowego	

Zaburzenia żołądka i jelit	niestrawność, ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie, zgaga, wrzody trawienne, zapalenie jamy ustnej	suchość błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie przełyku, wrzody żołądka, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie języka, odbijanie się, wzdęcie, wrzody żołądka/ dwunastnicy, krwawienie z przewodu pokarmowego i (lub) perforacja, smoliste stolce, krwawe wymioty, zapalenie trzustki, zapalenie jelita, zaostrzenie choroby zapalnej jelita (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego - Crohna), inne niż trawienne owrzodzenie przewodu pokarmowego, krwawienie z odbytu, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		cholestaza, zapalenie wątroby, żółtaczka, niewydolność wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd, wybroczyny, plamica, wysypki skórne	łyśnienie, osutka, pokrzywka, reakcje pęcherzowe w tym zespół Stevensa- Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka (TEN), rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, wysypka polekowa trwała, liszaj płaski, toczень rumieniowaty układowy, zapalenie skóry spowodowane nadwrażliwością na światło, reakcje nadwrażliwości na światło, w tym rzadkie przypadki przypominające porfirię skórną późną (pseudoporfiria), złuszczone zapalenie skóry, obrzęk naczyń ruchowy, krostkowa reakcja skórna	reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS) (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		osłabienie mięśni, mialgia	

Zaburzenia nerek i dróg moczowych		kłębuszkowe zapalenie nerek, krwimocz, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (z możliwością progresji do niewydolności nerek), zespół nerczycowy, oliguria/poliuria, proteinuria, niewydolność nerek, martwica brodawek nerkowych, martwica kanalików nerkowych	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		bezpłodność, zaburzenia miesiączkowania	
Zaburzenia ogólne i zaburzenia w miejscu podania	zmęczenie, obrzęki, nadmierne pocenie się, nadmierne pragnienie	astenia, złe samopoczucie, gorączka	
Badania diagnostyczne		nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, wydłużenie czasu krwawienia, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy	

Ezomeprazol:

Następujące działania niepożądane były rozpoznane lub podejrzewane w programie badań klinicznych dla ezomeprazolu i (lub) po dopuszczeniu produktu do obrotu. Żadne z nich nie było zależne od dawki.

	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			leukopenia, trombocytopenia	agranulocytoza, pancytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje nadwrażliwości, np. gorączka, obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna /wstrząs		

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		obrzęk obwodowy	hiponatremia		hipomagneze mia; ciężka hipomagneze mia może prowadzić do hipokalcemii; hipomagneze mia może być również związana z hipokaliemią.
Zaburzenia psychiczne		bezsenność	pobudzenie, splątanie, depresja	agresja, omamy	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy, parestezje, senność	zaburzenia smaku		
Zaburzenia oka			niewyraźne widzenie		
Zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego)			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			skurcz oskrzeli		
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, biegunka, wzdęcie, nudności/ wymioty, zaparcie, polipy gruczołów dna żołądka (łagodne)	suchość błony śluzowej jamy ustnej	zapalenie jamy ustnej, kandydoza przewodu pokarmowego	mikroskopowe zapalenie jelita grubego	

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki	niewydolność wątroby, encefalopatia wątrobowa u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		zapalenie skóry, świąd, pokrzywka, wysypka	łysienie, nadwrażliwość na światło	rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka (TEN), reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)	postać podostra skórno-toczeń rumieniowatego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		złamania kości stawu biodrowego, nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4)	artralgia, mialgia	osłabienie mięśni	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				cewkowo-śródmiaższowe zapalenie nerek (z możliwością progresji do niewydolności nerek)	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i zaburzenia w miejscu podania			złe samopoczucie, nasilone pocenie się		

Opis wybranych działań niepożądanych

Naproksen

Badania kliniczne i dane epidemiologiczne wskazują, że stosowanie inhibitorów COX-2 i niektórych NLPZ (szczególnie podczas stosowania dużych dawek i w leczeniu długotrwałym) może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka wystąpienia incydentów zakrzepicy tętniczej (na przykład zawał mięśnia sercowego lub udar). Pomimo, że dane wskazują na istnienie niskiego ryzyka związanego ze stosowaniem naproksenu (1000 mg na dobę), nie można go wykluczyć (patrz punkt 4.4).

Obrzęki, nadciśnienie tętnicze i niewydolność serca były zgłaszane podczas stosowania leków z grupy NLPZ.

Najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane dotyczą układu pokarmowego. Wystąpić mogą owrzodzenia żołądka i (lub) dwunastnicy, perforacje lub krwawienia z przewodu pokarmowego, czasem ze skutkiem śmiertelnym, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Po podaniu zgłaszano występowanie nudności, wymiotów, biegunki, wzdęć, zaparć, niestrawności, bólu brzucha, krwawych stolców, krwawych wymiotów, wrzodziejącego zapalenia jamy ustnej, zaostrzenia zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4 – Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Z mniejszą częstością obserwowano zapalenie błony śluzowej żołądka.

Produkt leczniczy Esonalgen zawiera również ezomeprazol w celu zmniejszenia częstości występowania działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego związanych ze stosowaniem naproksenu i wykazuje istotne zmniejszenie częstości występowania owrzodzeń żołądka lub dwunastnicy oraz zdarzeń niepożądanych dotyczących górnego odcinka przewodu pokarmowego związanych ze stosowaniem leków z grupy NLPZ w porównaniu do stosowania naproksenu w monoterapii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa,

tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma danych klinicznych dotyczących przedawkowania produktu leczniczego zawierającego naproksen i ezomeprazol.

Należy się spodziewać, że jakiekolwiek działanie po przedawkowaniu produktu leczniczego Esonalgen będzie przede wszystkim wynikiem przedawkowania naproksenu.

Objawy

Związane z przedawkowaniem naproksenu

Znaczące przedawkowanie naproksenu charakteryzuje się letargiem, zawrotami głowy, sennością, bólem w nadbrzuszu, dyskomfortem w jamie brzusznej, zgagą, niestrawnością, nudnościami, przemijającymi zmianami czynności wątroby, hipoprotrombinemią, zaburzeniem czynności nerek, kwasicyą metaboliczną, bezdechem, dezorientacją lub wymiotami.

Może wystąpić krwawienie z przewodu pokarmowego. Może wystąpić nadciśnienie tętnicze, ostra niewydolność nerek, zahamowanie układu oddechowego i śpiączka, ale są one stwierdzane rzadko. Reakcje anafilaktyczne występowały po zażyciu terapeutycznych dawek leków z grupy NLPZ, zatem mogą wystąpić także po przedawkowaniu. U niewielkiej liczby pacjentów wystąpiły drgawki, ale nie jest jasne, czy były one związane ze stosowaniem leku. Nie wiadomo, jaka byłaby dawka produktu leczniczego zagrażająca życiu.

Związane z przedawkowaniem ezomeprazolu

Objawy opisane w związku z zamierzonym przedawkowaniem ezomeprazolu (ograniczone dane o dawkach większych niż 240 mg na dobę) są przemijające. Pojedyncze dawki 80 mg ezomeprazolu nie powodowały objawów.

Postępowanie

Związane z naprokselem

Po przedawkowaniu leków z grupy NLPZ należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące, szczególnie w odniesieniu do objawów dotyczących przewodu pokarmowego i uszkodzenia nerek. Brak specyficznej odtrutki.

Hemodializa nie zmniejsza stężenia naproksenu w osoczu ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami. Prowokowane wymioty i (lub) węgiel aktywny (60 do 100 g u osób dorosłych, 1 do 2 g/kg masy ciała u dzieci) i (lub) podawanie osmotycznie czynnego środka przeczyszczającego może być wskazane u pacjentów, którzy zgłosili się w ciągu 4 godzin od zażycia z objawami świadczącymi o znacznym przedawkowaniu. Wymuszona diureza, alkalizacja moczu lub hemoperfuzja mogą być nieprzydatne ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami.

Związane z ezomeprazolem

Brak specyficznej odtrutki. Ezomeprazol bardzo silnie wiąże się z białkami osocza i dlatego nie jest łatwo eliminowany z organizmu podczas dializy. Tak jak w każdym przypadku przedawkowania, konieczne jest zastosowanie leczenia objawowego i ogólnego leczenia podtrzymującego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: naproksen i ezomeprazol
Kod ATC: M01AE52

Mechanizm działania

Produkt leczniczy zawierający naproksen i ezomeprazol to preparat w postaci tabletek, który łączy warstwę zawierającą ezomeprazol magnezowy o natychmiastowym uwalnianiu z warstwą matrycy dojelitowej zawierającej naproksen. Warstwa matrycy dojelitowej zawierającej naproksen ogranicza uwalnianie naproksenu przy pH o wartości poniżej 5. Produkt leczniczy zapewnia więc ochronę przed możliwym miejscowym toksycznym działaniem naproksenu na żołądek.

Ze względu na opóźnione uwalnianie naproksenu, produkt leczniczy Esonalgen nie jest przeznaczony i nie był badany w leczeniu ostrego bólu.

Naproksen jest lekiem z grupy NLPZ o właściwościach przeciwbólowych i przeciwgorączkowych. Mechanizm działania anionów naproksenu, tak jak innych leków z grupy NLPZ, nie jest do końca zrozumiany, ale może być związany z hamowaniem syntezy prostaglandyn.

Ezomeprazol jest S-enancjomerem omeprazolu i zmniejsza wydzielanie kwasu solnego w żołądku przez specyficzny, ukierunkowany mechanizm działania. Ezomeprazol jest słabą zasadą, która osiąga duże

stężenie i przekształcana jest do czynnej postaci w silnie kwaśnym środowisku kanalików wydzielniczych w komórkach okładzinowych, gdzie hamuje aktywność enzymu pompy protonowej – H⁺K⁺-ATP-azy oraz podstawowe jak i stymulowane wydzielanie kwasu.

Działanie farmakodynamiczne

Wpływ na wydzielanie kwasu solnego w żołądku

Optimalny skutek (podtrzymanie wysokiego pH w żołądku) został osiągnięty podczas stosowania produktu leczniczego zawierającego naproksen i ezomeprazol zawierającego 20 mg ezomeprazolu. Po 9 dobach podawania dwa razy na dobę produktu leczniczego zawierającego naproksen i ezomeprazol pH powyżej 4 wewnątrz żołądka utrzymywało się średnio przez 17,1 godzin (SD 3,1) u zdrowych ochotników. Odpowiadająca wartość dla ezomeprazolu w dawce 20 mg wynosiła 13,6 godzin (SD 2,4).

Inne działania związane z hamowaniem wydzielania kwasu

Podczas leczenia produktami leczniczymi zmniejszającymi wydzielanie kwasu solnego, zwiększa się stężenie gastryny w surowicy w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu. Zwiększa się również stężenie chromograniny (CgA) ze względu na zmniejszenie kwasności wewnątrz żołądka. Zwiększone stężenie CgA może wpływać na wyniki badań w kierunku guzów neuroendokrynnych. Dostępne opublikowane dowody wskazują, że inhibitory pompy protonowej należy odstawić od 5 dni do 2 tygodni przed wykonaniem pomiarów CgA. Ma to na celu umożliwienie powrotu do zakresu referencyjnego stężenia CgA, który może być fałszywie podwyższone po zastosowaniu leczenia IPP.

U niektórych pacjentów podczas długotrwałego stosowania leczenia ezomeprazolem obserwowano zwiększenie liczby komórek enterochromafinopodobnych (ECL), spowodowane prawdopodobnie zwiększeniem stężenia gastryny w surowicy. Uznano, że wyniki te nie mają znaczenia klinicznego.

Podczas długotrwałego leczenia produktami zmniejszającymi wydzielanie kwasu solnego w żołądku, donoszono o nieznacznym zwiększeniu częstości występowania torbieli gruczołowych żołądka. Zmiany te są fizjologicznym następstwem znacznego zahamowania wydzielania kwasu, są one łagodne i wydają się być przemijające.

Zmniejszenie wydzielania kwasu solnego w żołądku z różnych przyczyn, w tym poprzez zastosowanie inhibitorów pompy protonowej, powoduje w żołądku zwiększenie ilości bakterii zwykle obecnych w przewodzie pokarmowym. Stosowanie inhibitorów pompy protonowej może prowadzić do niewielkiego zwiększenia ryzyka wystąpienia zakażeń w przewodzie pokarmowym spowodowanych przez bakterie takie jak *Salmonella* i *Campylobacter*, a u hospitalizowanych pacjentów być może także przez *Clostridium difficile*.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

We wszystkich badaniach klinicznych produkt leczniczy zawierający naproksen i ezomeprazol stosowany był u 491 pacjentów przez 6 miesięcy i u 135 pacjentów przez 12 miesięcy. W dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie wykazano znaczące zmniejszenie częstości występowania wrzodów żołądka i dwunastnicy po zastosowaniu leczenia naproksemem w skojarzeniu z ezomeprazolem, w porównaniu do podawania naproksenu w monoterapii w postaci tabletek powlekanych dojelitowych w dawce 500 mg dwa razy na dobę (bez ezomeprazolu i innych PPI) podczas 6-miesięcznego okresu leczenia. Uczestniczenie w badaniach związane było z ryzykiem rozwoju wrzodów spowodowanych stosowaniem leków z grupy NLPZ, z powodu zaawansowanego wieku lub wcześniejszych owrzodzeń żołądka lub dwunastnicy w wywiadzie. Pacjenci z pozytywnym wynikiem testu na obecność *H. pylori* zostali wykluczeni z udziału w tych badaniach.

Częstość występowania wrzodów żołądka podczas stosowania naproksenu w skojarzeniu z ezomeprazolem wynosiła 5,6%, a dla naproksenu w postaci tabletek powlekanych dojelitowych 23,7% (dane 6-miesięczne z dwóch badań endoskopowych). Stosowanie naproksenu w skojarzeniu z ezomeprazolem również znacząco zmniejszyło częstość występowania owrzodzeń dwunastnicy w porównaniu do naproksenu w postaci tabletek powlekanych dojelitowych (0,7 w por. z 5,4%) (dane 6-miesięczne z dwóch badań

endoskopowych).

Stosowanie produktu leczniczego zawierającego naproksen i ezomeprazol również znacząco zmniejszyło częstość występowania określonych wcześniej działań niepożądanych związanych z górnym odcinkiem przewodu pokarmowego spowodowanych stosowaniem leków NLPZ w porównaniu do naproksenu w postaci tabletek powlekanych dojelitowych (53,3 w porównaniu z 70,4%) (dane zbiorcze).

W badaniach dotyczących stosowania naproksenu w skojarzeniu z ezomeprazolem udział brali jedynie pacjenci z grupy ryzyka rozwoju owrzodzeń żołądka i (lub) dwunastnicy związanych ze stosowaniem NLPZ, czyli pacjenci >50 roku życia oraz z wcześniejszymi niepowikłanymi owrzodzeniami; możliwe było jednocześnie stosowanie kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach (ang. *low-dose acetylsalicylic acid*, LDA). Analizy podgrup potwierdziły trend obserwowany dla całej populacji w odniesieniu do skuteczności naproksenu w skojarzeniu z ezomeprazolem w zapobieganiu wrzodom przewodu pokarmowego. Wśród osób stosujących LDA, częstość występowania owrzodzeń żołądka i (lub) dwunastnicy wynosiła 4,0% (95% CI 1,1-10,0%) w grupie przyjmującej naproksen w skojarzeniu z ezomeprazolem (n=99) i 32,4% (95% CI 23,4-42,3%) w grupie stosującej tylko naproksen w postaci tabletek powlekanych dojelitowych (n=102). U pacjentów w podeszłym wieku ≥ 60 lat, częstość występowania owrzodzeń żołądka i (lub) dwunastnicy wynosiła 3,3% (95% CI 1,3-6,7%) w grupie przyjmującej naproksen w skojarzeniu z ezomeprazolem (n=212) i 30,1% (95% CI 24,0-36,9%) w grupie stosującej tylko naproksen w postaci tabletek powlekanych dojelitowych (n=209).

W dwóch badaniach klinicznych, podczas stosowania naproksenu w skojarzeniu z ezomeprazolem przez okres 6 miesięcy, rzadziej stwierdzano występowanie uczucia dyskomfortu w nadbrzuszu, obserwując częstość występowania objawów niestrawności, w porównaniu do stosowania naproksenu w monoterapii w postaci tabletek powlekanych dojelitowych. Znacząco mniejszy odsetek pacjentów przyjmujących naproksen w skojarzeniu z ezomeprazolem zakończył badanie przed czasem ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych, w porównaniu do odsetka pacjentów w grupie samego naproksenu w postaci tabletek powlekanych dojelitowych (7,9% w porównaniu z 12,5%); odpowiednio 4,0% i 12,0% z powodu zdarzeń niepożądanych dotyczących górnego odcinka przewodu pokarmowego, w tym wrzodów dwunastnicy.

W dwóch, trwających 12 tygodni badaniach, u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego, naproksen w skojarzeniu z ezomeprazolem (w dawce 500 mg + 20 mg dwa razy na dobę) wykazał podobną skuteczność w zmniejszeniu bólu i poprawie stanu, podobny czas rozpoczęcia działania łagodzącego ból oraz zbliżony odsetek pacjentów, którzy przerwali terapię z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu do celekoksybu w dawce 200 mg raz na dobę.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego zawierającego naproksen i ezomeprazol.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Naproksen

Po podaniu pojedynczej dawki czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosi od 3 do 5 godzin, jednak spożycie pokarmu powoduje dalsze opóźnienie do 8 godzin lub więcej. W stanie stacjonarnym po podaniu produktu leczniczego zawierającego naproksen i ezomeprazol dwa razy na dobę, maksymalne stężenie naproksenu w osoczu było osiągane średnio w ciągu 3 godzin po podaniu zarówno porannej, jak i wieczornej dawki.

Wykazano biorównoważność produktu leczniczego zawierającego naproksen i ezomeprazol i naproksenu w postaci tabletek powlekanych dojelitowych zarówno w oparciu o pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC), jak i maksymalne stężenie naproksenu w osoczu (C_{max}).

Naproksen wchłania się szybko i całkowicie z przewodu pokarmowego, a jego biodostępność *in vivo* wynosi 95%.

Stężenie naproksenu w stanie stacjonarnym jest osiągane w ciągu 4 do 5 dni.

Ezomeprazol

Po podaniu produktu leczniczego zawierającego naproksen i ezomeprazol dwa razy na dobę ezomeprazol jest szybko wchłaniany, a maksymalne stężenie w osoczu było osiągane po średnio 0,5-0,75 godziny po podaniu porannej i wieczornej dawki, zarówno pierwszego dnia podawania, jak i podczas podawania w stanie stacjonarnym. Po zastosowaniu wielokrotnych dawek produktu leczniczego zawierającego naproksen i ezomeprazol dwa razy na dobę, C_{max} było 2-3 razy większe, a AUC 4-5 razy większe niż wartości obserwowane pierwszego dnia. Prawdopodobnie, częściowo jest to wynikiem zwiększonego wchłaniania, ze względu na farmakodynamiczne działanie ezomeprazolu zwiększające pH w żołądku, co prowadzi do zmniejszonego rozkładania ezomeprazolu w żołądku przez kwas solny w żołądku. Zmniejszenie metabolizmu pierwszego przejścia i klirensu ogólnoustrojowego ezomeprazolu przy wielokrotnym dawkowaniu również przyczynia się do wyższych stężeń w osoczu w stanie stacjonarnym (patrz Liniowość/nieliniowość).

Nawet jeśli zakres AUC w stanie stacjonarnym był porównywalny dla ezomeprazolu w dawce 20 mg raz na dobę i produktu leczniczego zawierającego naproksen i ezomeprazol przyjmowanego dwa razy na dobę: odpowiednio 292,0 – 2279,0 ng/mL i 189,0 – 2931,0 ng/mL, średnia ekspozycja na produkt leczniczy zawierający naproksen i ezomeprazol była o 60% większa (CI: 1,28 – 1,93). Może to być związane z inną całkowitą dawką ezomeprazolu w produkcie zawierającym naproksen i ezomeprazol lub ezomeprazol (40 mg w porównaniu z 20 mg). C_{max} dla produktu leczniczego zawierającego naproksen i ezomeprazol było o 60% wyższe (CI: 1,27 – 2,02), co było oczekiwane dla produktu o natychmiastowym uwalnianiu.

Jednoczesne podawanie z pokarmem

Podawanie produktu leczniczego zawierającego naproksen i ezomeprazol jednocześnie z pokarmem nie wpływa na stopień wchłaniania naproksenu, ale znacząco opóźnia czas wchłaniania - o około 8 godzin i zmniejsza maksymalne stężenie w osoczu o około 12%.

Podawanie produktu leczniczego zawierającego naproksen i ezomeprazol z pokarmem nie opóźnia wchłaniania ezomeprazolu, ale znacząco zmniejsza stopień wchłaniania, co powoduje zmniejszenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu i maksymalnego stężenia w osoczu odpowiednio o 52% i 75%.

Podawanie produktu leczniczego zawierającego naproksen i ezomeprazol 30 minut przed spożyciem pokarmu ma jedynie minimalny wpływ lub nie ma wpływu na stopień i czas wchłaniania naproksenu, a także nie ma znaczącego wpływu na szybkość lub stopień wchłaniania ezomeprazolu w porównaniu do podawania na czczo (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Naproksen

Objętość dystrybucji naproksenu wynosi 0,16 L/kg. W stężeniach terapeutycznych naproksen wiąże się z albuminami w ponad 99%. Aniony naproksenu są wykrywane w mleku karmiących kobiet w stężeniu odpowiadającym około 1% maksymalnego stężenia naproksenu w osoczu (patrz punkt 4.6).

Ezomeprazol

Względna objętość dystrybucji u zdrowych osób wynosi w stanie stacjonarnym około 0,22 L/kg masy ciała. Ezomeprazol w 97% wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Naproksen

30% naproksenu jest metabolizowane w wątrobie przez układ cytochromu P450 (CYP), głównie przez CYP2C9 do 6-0-demetylowanego naproksenu. Ani lek macierzysty, ani jego metabolity nie indukują enzymów metabolizujących. Zarówno naproksen, jak i 6-0-demetylowany naproksen są następnie metabolizowane do sprzężonych z kwasem acyloglukoronowym metabolitów.

Ezomeprazol

Ezomeprazol jest całkowicie metabolizowany przez układ CYP. Główna część metabolizmu ezomeprazolu odbywa się za pośrednictwem polimorficznej postaci CYP2C19, odpowiedzialnej za powstanie hydroksylowanych i demetylowanych metabolitów ezomeprazolu. Pozostała część leku jest zależna od innej, specyficznej izoformy CYP3A4, odpowiedzialnej za powstanie sulfonowej pochodnej ezomeprazolu, będącej głównym metabolitem w osoczu. Główne metabolity ezomeprazolu nie wpływają na wydzielanie kwasu solnego w żołądku.

Eliminacja

Naproksen

Po podaniu produktu leczniczego zawierającego naproksen i ezomeprazol dwa razy na dobę, średni okres półtrwania w fazie eliminacji naproksenu wynosi odpowiednio 9 godzin i 15 godzin po podaniu dawki porannej i wieczornej i nie zmienia się po podawaniu wielokrotnym.

Klirens naproksenu wynosi 0,13 mL/minutę/kg. Około 95% naproksenu po podaniu którejkolwiek dawki jest wydalone w moczu głównie w postaci naproksenu (< 1%), 6-0-demetylowanego naproksenu (< 1%) lub ich sprzężonych pochodnych (66% do 92%). Niewielkie ilości, 3% lub mniej, podanej dawki są wydalone z kałem. U pacjentów z niewydolnością nerek może dochodzić do kumulacji metabolitów (patrz punkt 4.4).

Ezomeprazol

Po podaniu produktu leczniczego zawierającego naproksen i ezomeprazol dwa razy na dobę, średni okres półtrwania w fazie eliminacji ezomeprazolu wynosi około 1 godzinę po podaniu obu dawek, porannej i wieczornej 1. dnia, a w stanie stacjonarnym średni okres półtrwania w fazie eliminacji jest nieco dłuższy (1,2-1,5 godziny).

Całkowity klirens ezomeprazolu z osocza wynosi około 17 L/godzinę po jednorazowym podaniu i około 9 L/godzinę po wielokrotnym podaniu.

Prawie 80% dawki ezomeprazolu podanego doustnie wydalone jest w postaci metabolitów z moczem, a pozostała część z kałem. W moczu wykrywa się mniej niż 1% leku macierzystego.

Liniowość/nieliniowość

Naproksen

Przy dawkach naproksenu większych niż 500 mg na dobę występuje mniej niż proporcjonalny wzrost stężenia w osoczu z powodu wzrostu klirensu spowodowanego nasyceniem wiązania z białkami osocza przy większych dawkach (średnie najniższe stężenie C_{ss} 36,5, 49,2 i 56,4 mg/L odpowiednio przy dawkach dobowych 500, 1000 i 1500 mg naproksenu).

Ezomeprazol

Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia ezomeprazolu w osoczu od czasu zwiększa się po wielokrotnym podaniu produktu leczniczego zawierającego naproksen i ezomeprazol. Wzrost ten jest zależny od dawki i powoduje nieliniową zależność dawki od AUC po wielokrotnym podaniu. Ta zależność od czasu i dawki jest częściowo spowodowana zmniejszeniem metabolizmu pierwszego przejścia i klirensu ogólnoustrojowego, prawdopodobnie spowodowanym hamowaniem enzymu CYP2C19 przez ezomeprazol i (lub) jego metabolit sulfonowy. Zwiększone wchłanianie ezomeprazolu

przy wielokrotnym podawaniu produktu leczniczego zawierającego naproksen i ezomeprazol prawdopodobnie również przyczynia się do występowania zależności od czasu i dawki (patrz Wchłanianie).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano farmakokinetyki produktu leczniczego zawierającego naproksen i ezomeprazol u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Naproksen: Nie badano farmakokinetyki naproksenu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Biorąc pod uwagę, że naproksen, jego metabolity i sprzężone pochodne są przede wszystkim wydalone przez nerki, istnieje możliwość kumulacji metabolitów naproksenu w przypadku niewydolności nerek. Wydalanie naproksenu jest zmniejszone u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania produktu Esonalgen u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 mL/minutę) (patrz punkt 4.3).

Ezomeprazol: Nie prowadzono badań oceniających stosowanie ezomeprazolu u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek. Ponieważ nerki są odpowiedzialne za proces wydalenia metabolitów ezomeprazolu, ale nie za eliminację związku macierzystego, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie należy spodziewać się zmian w metabolizmie ezomeprazolu.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano farmakokinetyki produktu leczniczego zawierającego naproksen i ezomeprazol u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Naproksen: Nie badano farmakokinetyki naproksenu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Poalkoholowa marskość wątroby i prawdopodobnie także inne rodzaje marskości powodują zmniejszenie całkowitego stężenia naproksenu w osoczu, ale stężenie wolnego naproksenu w osoczu jest zwiększone. Wpływ tego zjawiska dotyczącego naproksenu zawartego w produkcie Esonalgen na dawkowanie tego produktu nie jest znany, ale rozważnie jest stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Ezomeprazol: U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby, metabolizm ezomeprazolu może być zaburzony. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, szybkość metabolizmu zmniejsza się, czego skutkiem jest 2-krotne zwiększenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia ezomeprazolu w osoczu od czasu.

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie należy stosować produktu leczniczego Esonalgen (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak specyficznych danych dotyczących farmakokinetyki produktu leczniczego zawierającego naproksen i ezomeprazol u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Naproksen: Wyniki badań wskazują, że chociaż całkowite stężenie naproksenu w osoczu jest niezmiennione, wolna frakcja naproksenu w osoczu jest większa u pacjentów w podeszłym wieku, jednak wolna frakcja stanowi <1% całkowitego stężenia naproksenu. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest jasne, chociaż jest możliwe, że zwiększenie stężenia wolnego naproksenu może być związane ze zwiększeniem odsetka działań niepożądanych po podaniu określonej dawki u niektórych pacjentów w podeszłym wieku.

Ezomeprazol: U osób w podeszłym wieku (71-80 lat) metabolizm ezomeprazolu nie zmienia się znacząco.

Osoby słabo metabolizujące z udziałem enzymu CYP2C19

Ezomeprazol: U około 3% populacji występuje brak czynnego enzymu CYP2C19, osoby te są nazywane słabo metabolizującymi. U tych osób metabolizm ezomeprazolu odbywa się prawdopodobnie głównie z udziałem enzymu CYP3A4. Po podaniu wielokrotnym, raz na dobę ezomeprazolu w dawce 40 mg, średnie wartości pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu były o około 100% większe u osób słabo metabolizujących niż u osób z czynnym enzymem CYP2C19 (osoby silnie metabolizujące). Średnie maksymalne stężenie w osoczu było o około 60% większe.

Dane te nie mają wpływu na dawkowanie produktu leczniczego Esonalgen.

Płeć

Ezomeprazol: Po podaniu pojedynczej dawki 40 mg ezomeprazolu średnia powierzchnia pola pod krzywą zależności stężenia ezomeprazolu w osoczu od czasu jest o około 30% większa u kobiet niż u mężczyzn. Nie obserwowano zależności od płci po wielokrotnym podaniu produktu raz na dobę. Dane te nie mają wpływu na dawkowanie produktu leczniczego Esonalgen.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych nieklinicznych dotyczących łącznego stosowania substancji czynnych. Brak znanych interakcji pomiędzy naproksenem i ezomeprazolem, które mogłyby wskazywać na jakiegokolwiek nowe lub synergistyczne niepożądane działanie farmakologiczne, farmako-toksykokinetyczne, toksykologiczne, fizyczne/ chemiczne interakcje lub problemy z tolerancją wynikające z tego połączenia.

Naproksen

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na rozwój płodu, zarodka i płodność, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Głównym zjawiskiem obserwowanym u zwierząt po podaniu dużych dawek w badaniu toksyczności po wielokrotnym podaniu doustnym były podrażnienie żołądka i jelit oraz uszkodzenie nerek, które są przypisywane zahamowaniu syntezy prostaglandyn. W badaniach około i poporodowych podanie doustne naproksenu ciężarnym samicom szczura w trzecim trymestrze ciąży powodowało trudności podczas porodu. Jest to znane działanie tej klasy związków.

Ezomeprazol

Pomostowe dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach dotyczących działania rakotwórczego przeprowadzonych na szczurach, które otrzymywały mieszaninę racemiczną zaobserwowano hiperplazję i rakowiaka komórek ECL w żołądku. Było to związane z wtórną do zmniejszenia wytwarzania kwasu solnego w żołądku przewlekłą hipergastrynemią i obserwowane po długotrwałym stosowaniu u szczurów leków zmniejszających wydzielanie kwasu solnego w żołądku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki (dwuwarstwowy)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), dyspersja 30%

Polisorbat 80

Glicerolu monostearnian 40-55

Trietylu cytrynian
Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Sodu stearylofumaran
Celuloza mikrokrystaliczna typ 112
Celuloza mikrokrystaliczna typ 302
Magnezu tlenek lekki
Powidon K30
Wapnia stearynian

Otoczka

Hypromeloza
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata
Okres ważności leku po pierwszym otwarciu butelki: 60 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z HDPE, zawierająca środek pochłaniający wilgoć w postaci żelu krzemionkowego (zapewniający suchotę tabletek), zamknięte aluminiowym uszczelnieniem indukcyjnym i zakrętką. Opakowania zawierające środek pochłaniający wilgoć i nie są przeznaczone do spożycia.

Wielkość opakowania: 30 lub 60 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50C
02-672 Warszawa
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 28737

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.12.2024

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

09.10.2025 r.