CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 500 mg naproksenu i ezomeprazol magnezowy trójwodny odpowiadający 20 mg ezomeprazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 22,8 mg laktozy.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Żółte, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki o długości 19,4 mm, gładkie po obu stronach.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Emoxen jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowym choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów i zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów z ryzykiem owrzodzenia żołądka i (lub) dwunastnicy związanego ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz u których stosowanie małych 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 dobowa wynosząca 1000 mg naproksenu (500 mg dwa razy na dobę) nie jest uważana za odpowiednią, należy zastosować terapię alternatywną naproksenem 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 dojelitowo-powlekanej postaci leku (3-5 godzin),

produkt Emoxen nie jest przeznaczony do szybkiego łagodzenia ostrego bólu (takiego jak ból zęba). Jednak produkt Emoxen może być stosowany w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów i zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

Szczególne grupy pacjentów

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

Produkt Emoxen 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 Emoxen należy stosować ostrożnie i ściśle monitorować czynność wątroby. Należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki dobowej naproksenu (patrz punkty 4.4 i 5.2). Jeśli uważa się, że całkowita dawka dobowa naproksenu 1000 mg (500 mg dwa razy na dobę) jest niewłaściwa, należy zastosować inny sposób leczenia naproksenem o mniejszej mocy lub innymi NLPZ w postaci produktów jednoskładnikowych, a ponadto należy ponownie ocenić potrzebę kontynuacji leczenia gastroprotekcyjnego.

Produkt Emoxen 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). Należy stosować najniższą skuteczną dawkę. Jeśli uważa się, że całkowita dawka dobowa 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 naproksenem o mniejszej mocy lub innymi NLPZ w postaci jednoskładnikowych, a ponadto należy ponownie ocenić potrzebę kontynuacji leczenia gastroprotekcyjnego.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Emoxen u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania
Produkt Emoxen musi być połykany w całości z wodą, nie może być dzielony, żuty ani kruszony. Właściwości farmakokinetyczne tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu mogą ulec zmianie, jeśli tabletki zostaną przełamane lub przeżute.

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 albo na pochodne benzimidazolu
- 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 (patrz punkt 4.4, Wpływ na układ pokarmowy, *Naproksen*)
- Krwawienia z przewodu pokarmowego, krwawienia mózgowo-naczyniowe lub inne zaburzenia krwawienia (patrz punkt 4.4, Wpływ na układ krwiotwórczy)
- Produktu Emoxen 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 Emoxen z innymi lekami z grupy NLPZ, w tym selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy-2, ze względu na skumulowane ryzyko wywołania poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z NLPZ. Produkt Emoxen 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 dobowa naproksenu 1000 mg (500 mg dwa razy na dobę) jest niewłaściwa, należy zastosować inny sposób leczenia naproksenem o mniejszej mocy lub innymi NLPZ w postaci produktów jednoskładnikowych, a ponadto należy ponownie ocenić potrzebę kontynuacji leczenia gastroprotekcyjnego.

Czynniki ryzyka powikłań ze strony żołądka i jelit związanych ze stosowaniem leków z grupy NLPZ to: zaawansowany 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 i 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 schorzeniami:
- 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 obserwacji.

Pacjenci w podeszłym wieku
Naproksen: U osób w podeszłym wieku częściej występują działania niepożądane szczególnie krwawienia z przewodu pokarmowego i perforacja, które mogą mieć skutek śmiertelny (patrz punkt 4.2 i 5.2). Ezomeprazol, drugi składnik produktu Emoxen, zmniejsza częstotliwość 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 Emoxen, 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 wychwytu zwrotnego serotoniny lub leki przeciwpłytkowe np. kwas acetylosalicylowy (informacja o stosowaniu produktu Emoxen i małych dawek kwasu acetylosalicylowego, patrz punkt 4.5).

Podczas badań klinicznych dotyczących produktu Emoxen nie badano owrzodzeń powikłanych z krwawieniami, perforacją i niedrożnością.

Jeśli u pacjentów stosujących produkt Emoxen wystąpi krwawienie z przewodu pokarmowego lub owrzodzenie, należy przerwać leczenie (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 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 tabletce 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 blokujące 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
Naproksen: Należy odpowiednio monitorować i opiekować się pacjentami 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 sugerują, że stosowanie leków z grupy inhibitorów COX-2 i niektórych NLPZ (szczególnie podczas stosowania dużych dawek i w leczeniu długotrwałym) może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar). Pomimo, że dane sugerują istnienie niewielkiego ryzyka związanego ze stosowaniem naproksenu (1000 mg na dobę), ryzyko to nie może być wykluczone.

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

Wpływ na nerki
Naproksen: 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. Pacjenci, u których występuje wysokie ryzyko takiej reakcji, to pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, hipowolemią, niewydolnością serca, zaburzeniami czynności wątroby, niedoborem soli w organizmie, którzy przyjmują leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) lub antagonistów receptora angiotensyny II oraz pacjenci w podeszłym wieku. Przerwanie stosowania leków z grupy NLPZ jest zwykle poprzedzone wyleczeniem wcześniejszych schorzeń (patrz też niżej oraz punkt 4.2 i 4.5).

Ostre cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (TIN, ang. acute tubulointerstitial nephritis) obserwowano u pacjentów przyjmujących produkty zawierające ezomeprazol i naproksen i może ono wystąpić w dowolnym momencie leczenia produktem Emoxen (patrz punkt 4.8). Możliwa jest progresja ostrego cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek do niewydolności nerek.

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek
Ponieważ naproksen i jego metabolity są wydalane w dużej części (95%) z moczem przez filtrację kłębuszkową, należy go stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężenia kreatyniny w osoczu i (lub) klirensu kreatyniny. Produkt Emoxen jest przeciwwskazany u pacjentów z wyjściowym klirensem kreatyniny mniejszym niż 30 mL/minutę (patrz punkt 4.3).

Hemodializa nie zmniejsza stężenia naproksenu w osoczu z powodu jego silnego wiązania z białkami.

U niektórych pacjentów, szczególnie u tych, którzy mają zmniejszony przepływ nerkowy spowodowany zmniejszeniem objętości pozakomórkowej, marskością wątroby, ograniczeniem sodu, zastoinową niewydolnością serca i istniejącą wcześniej chorobą nerek, należy ocenić czynność nerek przed rozpoczęciem i podczas leczenia produktem Emoxen. Może to również dotyczyć pacjentów w podeszłym wieku, u których można spodziewać się zaburzeń czynności nerek, a także pacjentów stosujących leki moczopędne. Inhibitory ACE lub antagoniści 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. Nieprawidłowości wątrobowe mogą być częściej skutkiem nadwrażliwości niż bezpośredniego działania toksycznego. Raportowano o rzadkich przypadkach ciężkich reakcji ze strony wątroby, w tym żółtaczce i piorunującym zapaleniu wątroby ze skutkiem śmiertelnym, martwicy wątroby i niewydolności wątroby, które mogą powodować zgon.

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 przeciwpłytkowe związane z naproksenem może dodatkowo zwiększać ryzyko wystąpienia poważnych krwawień u tych pacjentów.

Wpływ na układ krwiotwórczy
Naproksen: Pacjenci, u których występują zaburzenia krzepnięcia lub stosujący leki wpływające na hemostazę powinni być ściśle obserwowani podczas leczenia produktami zawierającymi naproksen.

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 naproksen (patrz punkt 4.5).

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

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

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

Wpływ na skórę
Naproksen: Zastosowanie leków z grupy NLPZ było związane z ciężkimi reakcjami skórnymi, w tym złuszczającym zapaleniem skóry, zespołem Stevensa-Johnsona i toksycznym martwiczym oddzielaniem się naskórka oraz polekowej reakcji z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespołu DRESS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8). Wydaje się, że największe ryzyko wystąpienia tych reakcji u pacjentów było na początku leczenia, a w większości przypadków początek objawów występował w ciągu pierwszego miesiąca leczenia. Należy przerwać na stałe stosowanie produktu Emoxen po pierwszym wystąpieniu wysypki skórnej, uszkodzeń błon śluzowych lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości.

Ezomeprazol: Stosowanie inhibitorów pompy protonowej jest związane z bardzo rzadkimi przypadkami występowania postaci podostrej skórnego tocznia rumieniowatego (SCLE). 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 Emoxen. Wystąpienie SCLE po wcześniejszym leczeniu inhibitorem pompy protonowej może zwiększać ryzyko SCLE przy stosowaniu innych inhibitorów pompy protonowej.

Ciężkie skórne działania niepożądane (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCARs)

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCARs) takie jak rumień wielopostaciowy (ang. erythema multiforme, EM), zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS), toksyczna rozpływna martwica naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN), reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS), które mogą zagrażać życiu lub spowodować zgon, zgłaszano bardzo rzadko w związku z leczeniem esomeprazolem. Pacjentów należy poinformować o podmiotowych i przedmiotowych objawach ciężkiej reakcji skórnej typu EM/SJS/TEN/DRESS, a w przypadku zaobserwowania jakichkolwiek objawów wskazujących na taką reakcję powinni oni natychmiast zasięgnąć porady lekarza. Stosowanie esomeprazolu należy przerwać natychmiast po wystąpieniu podmiotowych i przedmiotowych objawów ciężkich reakcji skórnych. W razie konieczności pacjent powinien zostać objęty dodatkową opieką medyczną/ścisłą kontrolą. U pacjentów, u których wystąpiły reakcje typu EM/SJS/TEN/DRESS, nie należy wznawiać stosowania leku po ustąpieniu działań niepożądanych.

Reakcje anafilaktyczne (anafilaktoidalne)
Naproksen: 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 naproksen. Mogą również wystąpić u osób z obrzękiem naczynioruchowym, reakcjami bronchospastycznymi (np. astma), zapaleniem błony śluzowej nosa i polipami w nosie w wywiadzie.

Wcześniej stwierdzona astma
Naproksen: Stosowanie kwasu acetylosalicylowego u pacjentów z astmą aspirynową było związane z wystąpieniem ciężkiego skurczu oskrzeli, który może powodować zgon. Ponieważ zgłaszano reakcje krzyżowe pomiędzy kwasem acetylosalicylowym i innymi lekami z grupy NLPZ u pacjentów wrażliwych na kwas acetylosalicylowy, w tym skurcz oskrzeli, produktu Emoxen 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
Naproksen: Działanie przeciwgorączkowe i przeciwzapalne naproksenu może zmniejszać gorączkę i inne objawy zapalenia, a tym samym zmniejszać ich rolę jako czynników diagnostycznych.

Płodność kobiet
Stosowanie produktu Emoxen, 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 poddawanych badaniom dotyczącym bezpłodności należy rozważyć przerwanie stosowania produktu Emoxen (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 połączenie atazanawiru i inhibitorów pompy protonowej jest nieuniknione, zaleca się ścisłe monitorowanie kliniczne (np. obciążenie wirusami) 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 Emoxen 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 za pomocą izoenzymu CYP2C19. Interakcja obserwowana jest pomiędzy klopidogrelem i ezomeprazolem (patrz punkt 4.5). Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane. Jako środek ostrożności należy jednak odradzić jednoczesne stosowanie ezomeprazolu i klopidogrelu.

Hipomagnezemia
U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (PPI), w tym ezomeprazolem, przez co najmniej trzy miesiące, a w większości przypadków przez rok, zgłaszano przypadki ciężkiej hipomagnezemii. Mogą wystąpić poważne objawy hipomagnezemii, takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy oraz arytmia komorowa, ale mogą pojawić się w postaci bezobjawowej i zostać przeoczone. U większości pacjentów z hipomagnezemią 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 hipomagnezemię (np. leki moczopędne), lekarze powinni rozważyć kontrolę stężenia magnezu przed rozpoczęciem stosowania PPI i regularnie okresowo 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 sugerują, iż 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.

Zakłócenia badań laboratoryjnych
Podwyższony poziom chromograniny A (CgA) może zakłócać badania w kierunku guzów neuroendokrynnych. Aby uniknąć tego zakłócenia, leczenie produktem Emoxen należy przerwać na co najmniej 5 dni przed wykonaniem pomiarów CgA (patrz punkt 5.1). Jeśli poziomy CgA i gastryny nie powróciły do zakresu referencyjnego po pierwszym pomiarze, pomiary należy powtórzyć 14 dni po zaprzestaniu leczenia inhibitorem pompy protonowej.

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

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

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 (ezomeprazol), 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 przez CYP2C19. W przypadku niektórych leków przeciwretrowirusowych takich jak atazanawir i nelfinawir, podczas jednoczesnego stosowania z omeprazolem zgłaszano zmniejszenie ich stężenia w osoczu. Jednoczesne stosowanie omeprazolu (40 mg raz na dobę) i leków takich jak atazanawir w dawce 300 mg/rytonawir w dawce 100 mg u zdrowych ochotników skutkowało istotnym zmniejszeniem ekspozycji na atazanawir (około 75% zmniejszenie AUC, C_{max} i C_{min}). 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 osoczu. Są również leki przeciwretrowirusowe, których stężenie w osoczu nie ulegało zmianie podczas jednoczesnego podawania z omeprazolem.

Nie prowadzono badań dotyczących interakcji pomiędzy produktem Emoxen a atazanawirem. Jednakże, ze względu na podobne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne omeprazolu i ezomeprazolu, jednoczesne stosowanie atazanawiru i nelfinawiru z ezomeprazolem nie jest zalecane, a jednoczesne podawanie z produktem Emoxen 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 Emoxen z innymi lekami z grupy NLPZ z wyjątkiem małych dawek kwasu acetylosalicylowego (≤ 325 mg na dobę) (patrz punkt 4.4).

Kwas acetylosalicylowy
Produkt Emoxen może być stosowany podczas leczenia kwasem acetylosalicylowym w małych dawkach (≤ 325 mg na dobę). W badaniach klinicznych u pacjentów stosujących produkt Emoxen w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w małych dawkach nie obserwowano zwiększenia częstości występowania wrzodów żołądka w porównaniu do pacjentów zażywających sam produkt Emoxen (patrz punkt 5.1). Jednakże jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego i produktu Emoxen może nadal zwiększać ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Kliniczne dane farmakodynamiczne sugerują, 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 Emoxen należy prowadzić wzmożone monitorowanie stężeń takrolimusu oraz czynności nerek (klirens kreatyniny) i w razie potrzeby 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 ściśle monitorować pacjenta pod kątem wystąpienia objawów niewydolności nerek, a także aby zapewnić dostateczną diurezę (patrz punkt 4.4).

Selektywne inhibitory wychwytu 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 sugerują, 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. Połączenie NLPZ i inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II należy stosować ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku, z niedoborem objętości płynów lub z zaburzeniami czynności nerek (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 ściśle 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 Emoxen z metotreksatem. W przypadku podawania dużych dawek metotreksatu zaleca się tymczasowe odstawienie produktu leczniczego.

Pochodne sulfonylomocznika, hydantoiny
Naproksen silnie wiąże się z białkami osocza, dlatego teoretycznie istnieje możliwość interakcji z innymi lekami wiążącymi się z białkami, takimi jak pochodne sulfonylomocznika i hydantoiny. Pacjentów otrzymujących jednocześnie naproksen i hydantoinę, sulfonamid lub sulfonylomocznik należy obserwować pod względem konieczności dostosowania dawki.

Klopidogrel
Wyniki badań z udziałem zdrowych osób wykazały interakcję farmakokinetyczno (PK)/farmakodynamiczną (PD) między klopidogrelem (dawka wysycająca 300 mg/dobowa dawka podtrzymująca 75 mg) i ezomeprazolem (40 mg na dobę doustnie), która skutkowała 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 połączenia 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 (Emoxen) 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 Emoxen i klopidogrelu (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwzakrzepowe i inhibitory agregacji trombocytów
Leki z grupy NLPZ mogą wzmagać 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 podczas stosowania po dopuszczeniu do obrotu, zaobserwowano przypadki istotnego klinicznie zwiększenia wartości współczynnika INR podczas jednoczesnego stosowania z warfaryną. Zaleca się ścisłe monitorowanie stanu pacjenta podczas rozpoczynania i kończenia leczenia warfaryną lub innymi pochodnymi kumaryny.

Leki blokujące leki beta-adrenolityczne
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 czas jego półtrwania w osoczu.

Leki, których wchłanianie zależy od pH żołądka
Zmniejszenie się kwaśności soku żołądkowego podczas leczenia ezomeprazolem lub innymi lekami z grupy PPI może zwiększać lub zmniejszać wchłanianie leków, których wchłanianie zależy od pH soku żołądkowego. Podobnie jak podczas stosowania innych leków zmniejszających kwaśność zawartości żołądka podczas leczenia ezomeprazolem może się zmniejszać wchłanianie leków takich jak ketokonazol, itrakonazol, posakonazol i erlotynib, a zwiększać wchłanianie digoksyny. Należy unikać jednoczesnego stosowania posakonazolu 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 samego cyzaprydu 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

diazepamu, 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 enzymów CYP2C19 i CYP3A4, takiego jak worykonazol, może powodować więcej niż podwojenie 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, działa jak inhibitor CYP2C19. W badaniu krzyżowym omeprazol podany w dawce 40 mg zdrowym ochotnikom powodował zwiększenie C_{max} i AUC cilostazolu o odpowiednio 18% i 26%, a jednego z jego czynnych metabolitów odpowiednio o 29% i 69%.

Wyniki badań na zwierzętach wykazują, iż 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 naproksenem.

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 sugerują 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 częstotliwość poronień przed- i poimplementacyjnych oraz śmiertelność zarodka lub płodu. Dodatkowo, w badaniach na zwierzętach raportowano o zwiększonej częstotliwości 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 Emoxen, chyba że potencjalne korzyści dla pacjentki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Od 20. tygodnia ciąży, stosowanie Emoxen może powodować małowodzie wynikające z zaburzeń czynności nerek płodu. Może to wystąpić krótko po rozpoczęciu leczenia i zwykle ustępuje po jego przerwaniu. Ponadto, zgłaszano przypadki zwężenia przewodu tętniczego w następstwie leczenia w drugim trymestrze ciąży, z których większość ustąpiła po zaprzestaniu leczenia.

Jeśli naproksen jest stosowany przez kobietę starającą się zajść w ciążę lub w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, dawka powinna być jak najmniejsza, a czas trwania leczenia jak najkrótszy.

W przypadku kilkudniowego narażenia na Emoxen od 20. tygodnia ciąży należy rozważyć monitorowanie przedporodowe pod kątem małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego. W razie stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego należy zaprzestać stosowania produktu.

Podczas trzeciego trymestru ciąży, wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą wywoływać u płodów:

- działanie toksyczne na układ krążenia i oddechowy (z przedwczesnym zwężeniem/ zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym);
- zaburzenia czynności nerek (patrz powyżej);

u matek i noworodków, w końcowym etapie ciąży:

- możliwe wydłużenie czasu krwawienia, działanie przeciwagregacyjne, które może wystąpić po zastosowaniu nawet małych dawek;
- zahamowanie skurczów macicy skutkujące opóźnieniem lub przedłużeniem porodu.

Dlatego też, produkt Emoxen 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. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu ezomeprazolu na rozwój zarodka lub płodu. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego, szkodliwego wpływu mieszaniny racemicznej na przebieg ciąży, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy.

Karmienie piersią
Naproksen przenika do mleka ludzkiego w małej ilości. Nie wiadomo, czy ezomeprazol jest wydzielany z mlekiem ludzkim. Z opublikowanego raportu dotyczącego mieszaniny racemicznej omeprazolu wynika, że przenika on w małych ilościach do mleka ludzkiego (dawka dostosowana do wagi < 7%). Produktu Emoxen nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt Emoxen wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Należy uwzględnić, że niektóre działania niepożądane (np. zawroty głowy) zgłaszane po zastosowaniu produktu Emoxen mogą upośledzać 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 naproksenu/ezomeprazolu 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 naproksenem/ezomeprazolem 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 częstotliwością oraz Klasyfikacją Układów i Narządów. Kategorie częstości zostały zdefiniowane następująco: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Emoxen
Poniższe działania niepożądane zgłaszane były przez pacjentów przyjmujących naproksen/ezomeprazol 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, utrata przytomności	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, zaparcia, 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	osłabienie, 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, anemia aplastyczna, eozynofilia, granulocytopenia, anemia 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 serca, 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, wzdęcia, 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 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 krwawe, skaza krwotoczna, wysypki skórne	łysienie, osutka, pokrzywka, reakcje pęcherzowe w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, wysypka polekowa trwała, liszaj płaski, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie skóry spowodowane nadwrażliwością na światło, reakcje nadwrażliwości na światło, w tym rzadkie przypadki podobne do porfirii skórnej późnej (pseudoporfiria), złuszczające zapalenie	polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS) (patrz punkt 4.4)

		skóry, obrzęk naczynioruchowy, krostkowa reakcja skórna	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		osłabienie mięśni, mialgia	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		kłębuszkowe zapalenie nerek, krwiomocz, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (z możliwością progresji do niewydolności nerek), zespół nefrotyczny, 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 tabletek dojelitowych zawierających ezomeprazol 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		hipomagnezemia; ciężka hipomagnezemia może prowadzić do hipokalcemii; hipomagnezemia 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, wzdęcia, nudności/wymioty, zaparcia, 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, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)	postać podostra skórnego tocznia 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-śródmiąższowe 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 sugerują, że stosowanie koksybów 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 sugerują istnienie niskiego ryzyka związanego ze stosowaniem naproksenu (1000 mg na dobę), ryzyko to nie może być wykluczone (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 częstotliwością obserwowano zapalenie błony śluzowej żołądka.

Produkt Emoxen 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 samego naproksenu.

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 Emoxen.

Należy się spodziewać, że jakiekolwiek działanie po przedawkowaniu produktu Emoxen 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, krótkotrwałymi zmianami czynności wątroby, hipoprotrombinemią, zaburzeniem czynności nerek, kwasicą 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 z lekiem. Nie wiadomo, jaka byłaby dawka produktu 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 naproksenem
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 silne wiązanie z białkami. Prowokowane wymioty i (lub) węgiel aktywowany (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 silne wiązanie 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 Emoxen został stworzony w postaci tabletki złożonej, o sekwencyjnym uwalnianiu łączącej warstwę soli magnezowej ezomeprazolu o natychmiastowym uwalnianiu i powlekany dojelitowy rdzeń, o opóźnionym uwalnianiu, zawierający naproksen. W wyniku tego, ezomeprazol jest uwalniany w żołądku przed rozpuszczeniem się naproksenu w jelicie cienkim. Powlekanie dojelitowe naproksenu zapobiega rozpuszczaniu się naproksenu przy pH mniejszym niż 5 i zapewnia ochronę przed możliwym miejscowym, toksycznym działaniem naproksenu na żołądek.

Ze względu na opóźnione uwalnianie naproksenu, produkt Emoxen 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

Optymalny skutek (podtrzymanie wysokiego pH w żołądku) został osiągnięty podczas stosowania produktu Emoxen zawierającego 20 mg ezomeprazolu. Po 9 dobach podawania dwa razy na dobę produktu Emoxen, śródżołądkowe pH powyżej 4 utrzymywało się średnio przez 17,1 godzin (SD 3,1) u zdrowych ochotników. Odpowiadająca wartość dla produktu NEXIUM 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 kwaśności żołądka. Podwyższony poziom CgA może zakłócać badania w kierunku guzów neuroendokrynnych. Dostępne opublikowane dowody sugerują, że inhibitory pompy protonowej należy odstawić na okres od 5 dni do 2 tygodni przed wykonaniem pomiarów CgA. Ma to na celu umożliwienie powrotu do zakresu referencyjnego poziomu CgA, który może być fałszywie podwyższony 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 zwiększenie ilości w żołądku 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, naproksen/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 naproksenem/ezomeprazolem, w porównaniu do podawania samego naproksenu 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/ezomeprazolu wynosiła 5,6%, a dla naproksenu w postaci tabletek powlekanych dojelitowych 23,7% (dane 6-miesięczne z dwóch badań endoskopowych). Stosowanie naproksenu/ezomeprazolu 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).

Naproksen/ezomeprazol również znacząco zmniejszył 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/ezomeprazolu 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 jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach (LDA). Analizy podgrup potwierdziły trend obserwowany dla całej populacji w odniesieniu do skuteczności naproksenu/ezomeprazolu 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/ezomeprazol (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/ezomeprazol (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/ezomeprazolu przez okres 6 miesięcy, rzadziej stwierdzano występowanie uczucia dyskomfortu w nadbrzuszu, obserwując częstość występowania objawów niestrawności, w porównaniu do stosowania samego naproksenu w postaci tabletek powlekanych dojelitowych. Znacząco mniejszy odsetek pacjentów przyjmujących naproksen/ezomeprazol 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/ezomeprazol (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/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 Emoxen 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 Emoxen 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 Emoxen 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 Emoxen 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 żołądkowy. 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 NEXIUM 20 mg raz na dobę i produktu Emoxen dwa razy na dobę: odpowiednio 292,0 – 2279,0 ng/mL i 189,0 – 2931,0 ng/mL, średnia ekspozycja produktu Emoxen była o 60% większa (CI: 1,28 – 1,93). Może to być związane z inną całkowitą dawką ezomeprazolu w produkcie Emoxen lub NEXIUM (40 mg w porównaniu z 20 mg). C_{max} dla produktu Emoxen było o 60% wyższe (CI: 1,27 – 2,02) co było oczekiwane dla produktu o natychmiastowym uwalnianiu.

Jednoczesne podawanie z pokarmem
Podawanie produktu Emoxen 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 Emoxen razem 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 Emoxen 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 więcej niż w 99% wiąże się z albuminami. 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 żołądkowego.

Eliminacja
Naproksen
Po podaniu produktu Emoxen 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 wydalane 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 jest wydalane z kałem. U pacjentów z niewydolnością nerek może dochodzić do kumulacji metabolitów (patrz punkt 4.4).

Ezomeprazol
Po podaniu produktu Emoxen dwa razy na dobę, średni okres półtrwania w fazie eliminacji ezomeprazolu wynosi około 1 godziny 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 wydalane 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 Emoxen. 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 Emoxen prawdopodobnie również przyczynia się do zależności od czasu i dawki (patrz Wchłanianie).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek
Nie badano farmakokinetyki produktu Emoxen 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 wydalane 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 <nazwa produktu> 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 wydalania 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 Emoxen u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

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

Poalkoholowa marskość wątroby i prawdopodobnie także marskość z innych powodów powodują zmniejszenie całkowitego stężenia naproksenu w osoczu, ale stężenie wolnego naproksenu w osoczu jest zwiększone. Wpływ tego zjawiska dotyczącego naproksenu zawartego w produkcie Emoxen 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 Emoxen (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku
Brak specyficznych danych dotyczących farmakokinetyki produktu Emoxen u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Naproksen: Wyniki badań wskazują, że chociaż całkowite stężenie naproksenu w osoczu jest niezmienione, 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 funkcjonalnego 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 funkcjonalnym enzymem CYP2C19 (osoby silnie

metabolizujące). Średnie maksymalne stężenie w osoczu było o około 60% większe.

Dane te nie mają wpływu na dawkowanie produktu Emoxen.

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 Emoxen.

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 jakiekolwiek nowe lub synergistyczne 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 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 soku żołądkowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1)
Sodu laurylosiarczan
Polisorbat 80
Glicerolu monostearynian 40-55
Trietylu cytrynian
Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Sodu stearylofumaran
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu tlenek lekki

Powidon
Wapnia stearynian

Otoczka
Hypromeloza (E464)
Makrogol (E1521)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu i 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, z zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci z uszczelką indukcyjną z folii aluminiowej. Opakowania zawierające środek pochłaniający wilgoć powinny pozostać w butelce 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

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 28401

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.05.2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

22.04.2025