

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Vamtexar 500 mg/20 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta s prilagođenim oslobađanjem sadrži 500 mg naproksena i 20 mg esomeprazola (u obliku esomeprazolmagnezij trihidrata).

#### Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 24,055 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s prilagođenim oslobađanjem s želučanootpornim matičnim slojem koji sadrži naproksen i slojem s trenutnim oslobađanjem koji sadrži esomeprazol.

Tablete s prilagođenim oslobađanjem su žute filmom obložene tablete, duguljastog, bikonveksnog oblika (8,9 mm x 19,4 mm) i bez oznaka s obje strane.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Vamtexar je indiciran u odraslih osoba za simptomatsko liječenje osteoartritisa, reumatoidnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa, u bolesnika koji su pod rizikom od razvoja želučanog i/ili duodenalnog ulkusa povezanog s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL) i kod kojih se liječenje nižim dozama naproksena ili drugim NSAIL ne smatra dostatnim.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Preporučena doza je 1 tableta (500 mg/20 mg) dvaput na dan.

Nuspojave naproksena mogu se svesti na minimum primjenom najniže učinkovite doze kroz najkraće moguće vrijeme (vidjeti dio 4.4). U bolesnika koji prethodno nisu liječeni NSAIL-om potrebno je razmotriti primjenu niže dnevne doze naproksena ili drugog NSAIL-a. U tu svrhu dostupni su lijekovi koji nisu fiksna kombinacija. Kada je ukupna dnevna doza od 1000 mg naproksena (500 mg dvaput na dan) neprikladna za primjenu, potrebno je koristiti alternativno liječenje nižom jačinom naproksena ili drugih NSAIL-a u obliku monoterapije.

Liječenje treba nastaviti kako bi se postigli individualni ciljevi liječenja. Liječenje treba kontrolirati u redovitim vremenskim intervalima i prekinuti ga ako nema koristi ili ako se primijeti pogoršanje.

Zbog odgođenog oslobađanja naproksena iz gastropornog matičnog sloja (3-5 sati), Vamtexar nije namijenjen za brzo ublažavanje akutne boli (kao što je zubobolja). Međutim, napadaji osteoartritisa, reumatoidnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa mogu se liječiti lijekom Vamtexar.

#### Posebne populacije

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Vamtexar treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, a bubrežnu funkciju treba pomno nadzirati. Potrebno je razmotriti smanjenje ukupne dnevne doze naproksena (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Kada je ukupna dnevna doza od 1000 mg naproksena (500 mg dvaput na dan) neprikladna za primjenu, potrebno je koristiti alternativno liječenje nižom jačinom naproksena ili drugih NSAIL-a u obliku monoterapije, a dodatno treba napraviti ponovnu procjenu potrebe za nastavkom gastroprotektivnog liječenja.

Vamtexar je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) jer je zabilježeno nakupljanje metabolita naproksena u bolesnika s teškim zatajenjem funkcije bubrega te bolesnika na dijalizi (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Vamtexar treba primjenjivati oprezno u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, a funkciju jetre treba pomno nadzirati. Potrebno je razmotriti smanjenje ukupne dnevne doze naproksena (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Kada je ukupna dnevna doza od 1000 mg naproksena (500 mg dvaput na dan) neprikladna za primjenu, potrebno je koristiti alternativno liječenje nižom jačinom naproksena ili drugih NSAIL-a u obliku monoterapije, a dodatno treba napraviti ponovnu procjenu potrebe za nastavkom gastroprotektivnog liječenja.

Vamtexar je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

##### *Starije osobe (> 65 godina)*

Starije osobe izložene su povećanom riziku od ozbiljnih nuspojava (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Kada je ukupna dnevna doza od 1000 mg naproksena (500 mg dvaput na dan) neprikladna za primjenu (npr. u starijih osoba s oštećenom funkcijom bubrega ili niskom tjelesnom težinom), potrebno je koristiti alternativno liječenje nižom jačinom naproksena ili drugih NSAIL-a u obliku monoterapije, a dodatno treba napraviti ponovnu procjenu potrebe za nastavkom gastroprotektivnog liječenja.

##### *Pedijatrijska populacija*

Nije utvrđena sigurnost i djelotvornost primjene naproksen/esomeprazola u djece u dobi od 0 do 18 godina. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Vamtexar tablete treba progutati cijele s vodom i ne smiju se lomiti, žvakati ili drobiti.

Preporučuje se uzeti Vamtexar tablete najmanje 30 minuta prije obroka (vidjeti dio 5.2).

#### **4.3 Kontraindikacije**

- preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na supstituirane benzimidazole
- anamneza astme, urtikarije ili alergijskih reakcija izazvanih primjenom acetilsalicilatne kiseline ili drugih NSAIL-ova (vidjeti dio 4.4)
- treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.6)

- teško oštećenje funkcije jetre (npr. Child-Pugh C)
- teško zatajenje srca
- teško oštećenje funkcije bubrega
- aktivni peptički ulkus (vidjeti dio 4.4, gastrointestinalni učinci *naproksena*)
- gastrointestinalno krvarenje, cerebrovaskularno krvarenje ili drugi poremećaji krvarenja (vidjeti dio 4.4 Hematološki učinci)
- Vamtexar se ne smije primjenjivati istodobno s atazanavirom i nelfinavirom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### Općenito

Treba izbjegavati istovremenu primjenu lijeka Vamtexar i NSAIL-a, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2, zbog kumulativnih rizika od izazivanja ozbiljnih štetnih događaja povezanih s NSAIL-ovima. Vamtexar se može koristiti s niskom dozom acetilsalicilatne kiseline (vidjeti također dio 4.5).

Nuspojave se mogu svesti na najmanju moguću mjeru primjenom najniže učinkovite doze tijekom najkraćeg razdoblja potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2 i Gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike u nastavku).

Kako bi se spriječilo prekomjerno liječenje, liječnik koji propisuje lijek treba u klinički značajnim intervalima na temelju pojedinačnih rizika te ovisno o karakteristikama i težini liječene osnovne bolesti procijeniti je li moguća dostatna kontrola boli i s nižim dozama NSAIL-a kao monoterapije.

Kada je ukupna dnevna doza od 1000 mg naproksena (500 mg dvaput na dan) neprikladna za primjenu, potrebno je koristiti alternativno liječenje nižom jačinom naproksena ili drugih NSAIL-ova u obliku monoterapije, a dodatno treba napraviti ponovnu procjenu potrebe za nastavkom gastroprotektivnog liječenja..

Faktori rizika za razvoj gastrointestinalnih komplikacija povezanih s NSAIL-ima uključuju stariju dob, istodobnu primjenu antikoagulanasa, kortikosteroida, drugih NSAIL-a uključujući nisku dozu acetilsalicilatne kiseline, onesposobljavajuću kardiovaskularnu bolest, infekciju bakterijom *Helicobacter pylori* i ulkus na želucu i/ili dvanaesniku te krvarenje iz gornjeg dijela probavnog sustava u anamnezi.

U bolesnika sa sljedećim stanjima naproksen se smije primjenjivati samo nakon stroge provjere omjera koristi i rizika:

- inducibilna porfirija
- sistemski eritemski lupus i mješovita bolest vezivnog tkiva, budući da su u ovih bolesnika opisani rijetki slučajevi aseptičkog meningitisa.

Bolesnike na dugotrajnom liječenju (osobito one koji se liječe dulje od godinu dana) treba redovito nadzirati.

##### Starije osobe

*Naproksen*: Starije osobe imaju povećanu učestalost nuspojava, osobito gastrointestinalnog krvarenja i perforacija, koje mogu biti smrtonosne (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Komponenta esomeprazola u lijeku naproksen/esomeprazol smanjuje incidenciju ulkusa u starijih osoba.

##### Gastrointestinalni učinci

*Naproxen*: Gastrointestinalna krvarenja, ulceracije ili perforacije, od kojih neka mogu imati i smrtni ishod, prijavljena su kod liječenja svim NSAID-ima u bilo kojem trenutku tijekom liječenja, s ili bez upozoravajućih simptoma ili prethodne anamneze ozbiljnih gastrointestinalnih događaja.

Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracija ili perforacija uz NSAID-e veći je s povećanjem doza NSAID-ova, u bolesnika s ulkusom u anamnezi, osobito ako je kompliciran krvarenjem ili perforacijom (vidjeti dio 4.3), te u starijih osoba. Ovi bolesnici trebaju započeti liječenje najnižom dostupnom dozom. U ovih bolesnika treba razmotriti kombiniranu terapiju sa zaštitnim lijekovima (npr. misoprostolom ili inhibitorima protonske pumpe), kao i u bolesnika kojima je potrebna istodobna primjena niskih doza acetilsalicilatne kiseline ili drugih lijekova koji bi mogli povećati gastrointestinalni rizik (vidjeti niže i 4.5). Komponenta esomeprazol u lijeku Vamtexar je inhibitor protonske pumpe.

Bolesnici s gastrointestinalnom toksičnošću u anamnezi, osobito starije osobe, trebaju prijaviti sve neobične abdominalne simptome (osobito gastrointestinalno krvarenje), posebno na početku liječenja.

Oprez je potreban u bolesnika koji istodobno uzimaju NSAID-e i lijekove koji mogu povećati rizik od ulceracija ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi poput varfarina, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina ili antitrombocitni lijekovi poput acetilsalicilatne kiseline (za informacije o primjeni lijeka Vamtexar s niskim dozama acetilsalicilatne kiseline vidjeti dio 4.5).

Komplikacije ulkusa kao što su krvarenje, perforacija i opstrukcija nisu ispitivane u ispitivanjima provedenim s lijekom naproxen/esomeprazol.

Kada dođe do gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracija u bolesnika koji primaju Vamtexar, liječenje treba odmah prekinuti (vidjeti dio 4.3).

NSAID-ove treba s oprezom davati bolesnicima s gastrointestinalnom bolešću (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest) u anamnezi jer se ta stanja mogu pogoršati (vidjeti dio 4.8 – Nuspojave).

*Esomeprazol*: Ako postoji bilo kakav upozoravajući simptom (npr. značajan nenamjerni gubitak težine, povraćanje koje se ponavlja, disfagija, hematemeza ili melena) i kad se sumnja na želučani ulkus ili kada ulkus postoji, treba isključiti malignitet jer liječenje esomeprazolom može ublažiti simptome i odgoditi dijagnozu.

Dispepsija se i dalje može pojaviti unatoč dodavanju esomeprazola u kombiniranu tabletu (vidjeti dio 5.1).

Liječenje inhibitorima protonske pumpe može dovesti do blago povećanog rizika od gastrointestinalnih infekcija s uzročnicima kao što su *Salmonella* i *Campylobacter* (vidjeti dio 5.1).

Esomeprazol, kao i svi lijekovi koji blokiraju lučenje kiseline, može smanjiti apsorpciju vitamina B12 (cijanokobalamin) zbog hipoklorhidrije ili aklorhidrije. To treba uzeti u obzir u bolesnika sa smanjenom tjelesnom rezervom ili faktorima rizika za smanjenu apsorpciju vitamina B12 koji su na dugotrajnoj terapiji.

#### Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

*Naproxen*: Potrebno je odgovarajuće praćenje i savjetovanje u bolesnika s hipertenzijom u anamnezi i/ili blagim do umjerenim kongestivnim zatajenjem srca jer su retencija tekućine i edem prijavljeni uz terapiju NSAID-om.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci upućuju na to da primjena koksiba i nekih NSAIL-ova (osobito pri visokim dozama i dugotrajnom liječenju) može biti povezana s blago povećanim rizikom od pojave arterijskih trombotičkih događaja (npr. infarktom miokarda ili moždanim udarom). Iako podaci upućuju na to da primjena naproksena (1000 mg dnevno) može biti povezana s manjim rizikom, određeni rizici se ne mogu isključiti.

Bolesnici s nekontroliranom hipertenzijom, kongestivnim zatajenjem srca, utvrđenom ishemijskom bolešću srca, bolešću perifernih arterija i/ili cerebrovaskularnom bolešću smiju se liječiti naproksenom samo nakon pažljivog razmatranja. Slično razmatranje treba se napraviti prije početka dugotrajnog liječenja bolesnika s faktorima rizika za pojavu kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes, pušenje).

#### Učinci na bubrege

*Naproksen:* Dugotrajna primjena NSAIL-a rezultirala je bubrežnom papilarnom nekrozom i drugim ozljedama bubrega. Renalna toksičnost također je uočena u bolesnika u kojih bubrežni prostaglandini imaju kompenzacijsku ulogu u održavanju bubrežne perfuzije. U ovih bolesnika primjena NSAIL-a može dovesti do smanjenja stvaranja prostaglandina ovisno o dozi i, sekundarno, do smanjenja bubrežnog protoka krvi, što može dovesti do manifestne dekompenzacije bubrega. Bolesnici s najvećim rizikom od ove reakcije su oni s oštećenom funkcijom bubrega, hipovolemijom, zatajivanjem srca, disfunkcijom jetre, deplecijom soli, oni koji uzimaju diuretike, inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) ili antagoniste receptora angiotenzina II te starije osobe. Nakon prekida liječenja NSAIL-om obično slijedi oporavak u stanje prije liječenja (vidjeti također u nastavku te dijelove 4.2 i 4.5).

Akutni tubulointersticijski nefritis (TIN) zabilježen je u bolesnika koji su uzimali lijekove koji sadrže esomeprazol i naproksen i može se pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja lijekom Vamtexar (vidjeti dio 4.8).

Akutni tubulointersticijski nefritis može napredovati do zatajenja bubrega.

U slučaju sumnje na TIN, treba prekinuti uzimanje lijeka Vamtexar i odmah započeti odgovarajuće liječenje.

#### Primjena u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega

Budući da se naproksen i njegovi metaboliti u velikoj mjeri (95%) izlučuju mokraćom putem glomerularne filtracije, treba ga davati vrlo oprezno bolesnicima s oštećenom funkcijom bubrega te se u ovih bolesnika savjetuje praćenje klirensa kreatinina i/ili kreatinina u serumu. Vamtexar je kontraindiciran u bolesnika s početnim klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min (vidjeti dio 4.3).

Hemodijaliza ne smanjuje koncentraciju naproksena u plazmi zbog visokog stupnja vezanja na proteine plazme.

Određenim bolesnicima, posebno onim čiji je protok bubrežne krvi ugrožen zbog izvanstanične deplecije volumena, ciroze jetre, restrikcije natrija, kongestivnog zatajenja srca i već postojeće bubrežne bolesti, potrebno je procijeniti bubrežnu funkciju prije i tijekom liječenja lijekom Vamtexar. U tu skupinu bolesnika spadaju i stariji bolesnici u kojih se može očekivati oštećenje bubrežne funkcije, kao i bolesnici koji koriste diuretike, ACE inhibitore ili antagoniste receptora angiotenzina II. Kako bi se izbjeglo prekomjerno nakupljanje metabolita naproksena u tih bolesnika, preporučuje se razmotriti smanjenje dnevne doze.

#### Učinci na jetru

U bolesnika koji uzimaju NSAIL mogu se pojaviti granična povišenja jedne ili više jetrenih proba. Odstupanja u jetrenim probama mogu biti posljedica preosjetljivosti, a ne izravne toksičnosti. Prijavljeni su rijetki slučajevi teških jetrenih reakcija, uključujući žuticu i fulminantni hepatitis sa

smrtnim ishodom, nekrozom jetre i zatajenjem jetre, od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom.

#### *Hepatorenalni sindrom*

Primjena NSAIL-ova može biti povezana s akutnim zatajenjem bubrega u bolesnika s teškom cirozom jetre. Ti bolesnici često imaju istodobnu koagulopatiju povezanu s neodgovarajućom sintezom faktora zgrušavanja. Antitrombocitni učinci povezani s naproksenom mogu dodatno povećati rizik od teškog krvarenja u tih bolesnika.

#### Hematološki učinci

*Naproksen:* Bolesnike koji imaju poremećaj koagulacije ili primaju terapiju lijekovima koji interferiraju s hemostazom treba pažljivo nadzirati ako se primjenjuju lijekovi koji sadrže naproksen.

Bolesnici s visokim rizikom od krvarenja i oni koji su na punoj antikoagulacijskoj terapiji (npr. derivatima dikumarola) mogu biti izloženi povećanom riziku od krvarenja ako istodobno primaju lijekove koji sadrže naproksen (vidjeti dio 4.5).

Naproksen smanjuje agregaciju trombocita i produžuje vrijeme krvarenja. Ovaj učinak treba imati na umu kada se određuje vrijeme krvarenja.

Ako se u bolesnika koji primaju Vamtexar pojavi aktivno i klinički značajno krvarenje iz bilo kojeg izvora, liječenje treba prekinuti.

#### Učinci na oči

*Naproksen:* Zbog nuspojava vezanih uz oči koje su zabilježene u ispitivanjima primjene NSAIL-a na životinjama, ukoliko dođe do bilo kakvih promjena ili poremećaja vida preporučuje se provesti oftalmološki pregled.

#### Dermatološki učinci

*Naproksen:* Ozbiljne kožne reakcije, od kojih su neke sa smrtnim ishodom, uključujući ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, prijavljene su nakon stavljanja lijeka u promet u vezi s primjenom NSAIL-ova (vidjeti dio 4.8). Čini se da su bolesnici izloženi najvećem riziku od pojave ovih reakcija na početku liječenja, pri čemu se reakcije u većini slučajeva javljaju unutar prvog mjeseca liječenja. Reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) zabilježene su u bolesnika koji uzimaju NSAIL. Ako se pojave simptomi koji upućuju na ove reakcije, uzimanje lijeka Vamtexar treba odmah prekinuti. Ako je bolesnik razvio SJS, TEN ili DRESS uz primjenu lijeka Vamtexar, liječenje s ovim lijekom ne smije se ponovno započeti i mora se trajno prekinuti pri prvoj pojavi kožnog osipa, lezija sluznice ili bilo kojeg drugog znaka preosjetljivosti.

*Esomeprazol:* Inhibitori protonske pumpe povezani su s vrlo rijetkim slučajevima subakutnog kožnog eritemskog lupusa (SCLE). Ako se pojave lezije, osobito na područjima kože izloženima suncu, i ako su popraćene artralgijom, bolesnik treba odmah potražiti liječničku pomoć, a zdravstveni radnik treba razmotriti prekid liječenja lijekom Vamtexar. Pojava SCLE nakon liječenja inhibitorom protonske pumpe može povećati rizik od pojave SCLE-a tijekom liječenja drugim inhibitorima protonske pumpe.

#### Anafilaktičke (anafilaktoidne) reakcije

*Naproksen:* U osjetljivih osoba mogu se pojaviti reakcije preosjetljivosti. Anafilaktičke (anafilaktoidne) reakcije mogu se javiti i u bolesnika s ili bez anamneze preosjetljivosti ili izloženosti acetilsalicilatnoj kiselini, drugim NSAIL-ima ili lijekovima koji sadrže naproksen. Mogu se javiti i u osoba s angioedemom, bronhospazmom (npr. astmom), rinitisom i nosnim polipima u anamnezi.

### Postojeća astma

*Naproxen:* Primjena acetilsalicilatne kiseline u bolesnika s astmom osjetljivom na acetilsalicilatnu kiselinu povezana je s teškim bronhospazmom, koji može biti smrtonosan. Križna rezistencija, uključujući bronhospazam zabilježena je u bolesnika osjetljivih na acetilsalicilatnu kiselinu koji su istovremeno uzimali acetilsalicilatnu kiselinu i NSAIL. Vamtexar se ne smije davati bolesnicima s ovim oblikom preosjetljivosti na acetilsalicilatnu kiselinu (vidjeti dio 4.3) i treba ga davati s oprezom u bolesnika s već postojećom astmom.

### Upala

*Naproxen:* Antipiretičko i protuupalno djelovanje naproksena može smanjiti vrućicu i druge znakove upale, čime se smanjuje njihova korisnost kao dijagnostičkih znakova.

### Plodnost u žena

Primjena lijeka Vamtexar, kao što vrijedi i za bilo koji drugi lijek za koji se zna da inhibira ciklooksigenazu /sintezu prostaglandina, može smanjiti plodnost u žena i ne preporučuje se u žena koje pokušavaju zatrudnjeti. U žena koje imaju poteškoća sa začećem ili koje obavljaju pretrage zbog neplodnosti, treba razmotriti prekid primjene lijeka Vamtexar (vidjeti dio 4.6).

### Kombinacija s drugim lijekovima

Ne preporučuje se istodobna primjena atazanavira s inhibitorima protonske pumpe (vidjeti dio 4.5). Ako se ocijeni da je kombinacija atazanavira s inhibitorom protonske pumpe neizbježna, preporučuje se pomno kliničko praćenje (npr. opterećenja virusom) u kombinaciji s povećanjem doze atazanavira na 400 mg sa 100 mg ritonavira; ne smije se prekoračiti doza esomeprazola od 20 mg i stoga se Vamtexar ne smije primjenjivati istodobno s atazanavirom (vidjeti dio 4.3).

esomeprazol je inhibitor CYP2C19. Prilikom započinjanja ili prestanka liječenja esomeprazolom potrebno je razmotriti mogućnost interakcija s lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP2C19. Primijećena je interakcija između klopidogrela i esomeprazola (vidjeti dio 4.5). Klinički značaj ove interakcije je nejasan. Kao mjera opreza, ne preporučuje se istodobna primjena esomeprazola i klopidogrela.

### Hipomagnezijemija

Teška hipomagnezijemija prijavljena je u bolesnika koji su liječeni inhibitorima protonske pumpe (IPP) poput esomeprazola tijekom najmanje tri mjeseca, a u većini slučajeva tijekom godine dana. Mogu se pojaviti ozbiljne manifestacije hipomagnezijemije kao što su umor, tetanija, delirij, konvulzije, omaglice i ventrikularna aritmija, ali one mogu započeti neprimjetno te ih se može previdjeti. U većine zahvaćenih bolesnika hipomagnezijemija se poboljšala nakon nadomještanja magnezija i prekida primjene IPP-a.

U bolesnika za koje se očekuje da će biti na dugotrajnom liječenju ili onih koji uz IPP uzimaju digoksin ili lijekove koji mogu uzrokovati hipomagnezijemiju (npr. diuretike), zdravstveni radnici trebaju razmotriti određivanje razina magnezija prije početka liječenja IPP-om i periodički tijekom liječenja.

### Prijelom kostiju

Inhibitori protonske pumpe, osobito ako se primjenjuju u visokim dozama i dugotrajno (> 1 godina), mogu blago povećati rizik od prijeloma kuka, zapešća i kralježnice, uglavnom u starijih osoba ili kada su prisutni drugi poznati faktori rizika. Opservacijska ispitivanja ukazuju na to da inhibitori protonske pumpe mogu povećati ukupni rizik od prijeloma za 10-40%. Taj porast može djelomično biti posljedica drugih faktora rizika. Bolesnici s rizikom od osteoporoze trebaju biti zbrinuti u skladu s važećim kliničkim smjernicama uz adekvatan unos vitamina D i kalcija.

#### Interferencija s laboratorijskim pretragama

Povišena razina kromogranina A (CgA) može interferirati s pretragama za neuroendokrine tumore. Kako bi se izbjegla ova interferencija, liječenje lijekom Vamtexar treba prekinuti najmanje 5 dana prije mjerenja razine CgA (vidjeti dio 5.1). Ako se razine CgA i gastrina ne vrate unutar referentnih vrijednosti nakon početnog mjerenja, mjerenja treba ponoviti 14 dana nakon prekida liječenja inhibitorima protonske pumpe.

#### Laktoza

Vamtexar sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Vamtexar sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcije**

#### Kontraindikacije za istodobnu primjenu (vidjeti dio 4.3)

##### *Antiretrovirusni lijekovi*

Zabilježena je interakcija omeprazola, racemata D+S omeprazola (esomeprazola), s nekim antiretrovirusnim lijekovima. Klinički značaj i mehanizmi tih interakcija nisu uvijek poznati. Povećani želučani pH tijekom liječenja omeprazolom može promijeniti apsorpciju antiretrovirusnog lijeka. Drugi mogući mehanizmi interakcije su putem CYP2C19. Za neke antiretrovirusne lijekove, kao što su atazanavir i nelfinavir, zabilježene su smanjene razine u serumu prilikom istodobne primjene s omeprazolom. Istodobna primjena omeprazola (40 mg jednom dnevno) s atazanavirom 300 mg / ritonavirovom 100 mg u zdravih dobrovoljaca rezultirala je značajnim smanjenjem izloženosti atazanaviru (smanjenje AUC-a,  $C_{max}$  i  $C_{min}$  za oko 75%). Povećanje doze atazanavira na 400 mg nije nadoknadilo utjecaj omeprazola na izloženost atazanaviru. Istodobna primjena omeprazola (40 mg jednom dnevno) rezultirala je smanjenjem srednjih vrijednosti AUC,  $C_{max}$  i  $C_{min}$  za 36-39% za nelfinavir, a srednja vrijednost AUC-a,  $C_{max}$  i  $C_{min}$  za farmakološki aktivni metabolit M8 smanjila se za 75-92%.

Za druge antiretrovirusne lijekove, kao što je sakvinavir, zabilježene su povećane razine u serumu. Postoje i neki antiretrovirusni lijekovi kod kojih su zabilježene nepromijenjene razine u serumu kada se uzimaju istodobno s omeprazolom.

Nisu provedena ispitivanja interakcija lijeka naproksen/esomeprazol i atazanavira. Međutim, zbog sličnih farmakodinamičkih i farmakokinetičkih svojstava omeprazola i esomeprazola, ne preporučuje se istodobna primjena atazanavira i nelfinavira s esomeprazolom, a istodobna primjena s lijekom Vamtexar je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

#### Istodobna primjena uz mjere opreza

##### *Ostali analgetici uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2*

Istodobnu primjenu dvaju ili više NSAIL-a treba izbjegavati jer to može povećati rizik od nuspojava, osobito gastrointestinalnog ulkusa i krvarenja. Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Vamtexar s drugim NSAIL-ima, osim s niskom dozom acetilsalicilatne kiseline ( $\leq 325$  mg/dan) (vidjeti dio 4.4).

##### *Acetilsalicilatna kiselina*

Vamtexar se može primjenjivati istodobno s niskom dozom acetilsalicilatne kiseline ( $\leq 325$  mg/dan). U kliničkim ispitivanjima bolesnici koji su uzimali naproksen/esomeprazol u kombinaciji s niskom dozom acetilsalicilatne kiseline nisu imali povećanu učestalost pojave želučanog ulkusa u usporedbi s bolesnicima koji su uzimali samo naproksen/esomeprazol (vidjeti dio 5.1). Međutim, istodobna

primjena acetilsalicilatne kiseline i lijeka naproksen/esomeprazol još uvijek može povećati rizik od ozbiljnih nuspojava (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Klinički farmakodinamički podaci ukazuju da istodobna primjena acetilsalicilatne kiseline s naproksenom uzastopno više od jednog dana može inhibirati učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline na aktivnost trombocita, a ta inhibicija može trajati i do nekoliko dana nakon prekida liječenja naproksenom. Klinički značaj ove interakcije nije poznat.

#### *Takrolimus*

Kao i kod svih NSAIL-a, postoji mogući rizik od nefrotoksičnosti kada se naproksen primjenjuje istodobno s takrolimusom. Zabilježeno je da istodobna primjena esomeprazola i takrolimusa povećava razine takrolimusa u serumu. Tijekom liječenja lijekom Vamtexar potrebno je pojačano nadzirati koncentraciju takrolimusa u serumu i bubrežnu funkciju (klirensa kreatinina) te po potrebi prilagoditi dozu takrolimusa.

#### *Ciklosporin*

Kao i kod svih NSAIL-a, preporučuje se oprez kod istodobne primjene ciklosporina zbog povećanog rizika od nefrotoksičnosti.

#### *Diuretici*

Klinička ispitivanja, kao i opažanja nakon stavljanja lijeka u promet, pokazala su da u nekih bolesnika NSAIL-i mogu smanjiti natriuretsko djelovanje furosevida i tiazida u nekih bolesnika. Taj se odgovor pripisuje inhibiciji sinteze bubrežnog prostaglandina. Tijekom istodobne primjene s NSAIL-ovima, bolesnika treba pomno nadzirati radi moguće pojave znakova zatajenja bubrega te kako bi se osigurala djelotvornost diuretika (vidjeti dio 4.4).

#### *Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)*

Istodobna primjena NSAIL-ova, uključujući COX-2 selektivne inhibitore, i SSRI-ja povećava rizik od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti dio 4.4).

#### *Kortikosteroidi*

Postoji povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja kada se kortikosteroidi kombiniraju s NSAIL-ovima, uključujući COX-2 selektivne inhibitore. Potreban je oprez kada se NSAIL-ovi primjenjuju istodobno s kortikosteroidima (vidjeti dio 4.4).

#### *ACE inhibitori/antagonisti receptora angiotenzina II*

Izvešća upućuju na to da NSAIL-ovi mogu smanjiti antihipertenzivni učinak ACE inhibitora i antagonista angiotenzin II receptora. NSAIL-ovi također mogu povećati rizik od oštećenja bubrega povezanog s primjenom ACE inhibitora ili antagonista angiotenzin II receptora. Kombinacija NSAIL-ova i ACE inhibitora ili antagonista angiotenzina II receptora mora se primjenjivati s oprezom u bolesnika koji su stariji, imaju smanjen volumen tekućine ili oštećenu bubrežnu funkciju (vidjeti dio 4.4).

#### *Digoksin*

NSAIL-ovi mogu povisiti razine srčanog glikozida u plazmi kada se primjenjuju istodobno sa srčanim glikozidima kao što je digoksin.

#### *Litij*

NSAIL-ovi su uzrokovali povišenje razina litija u plazmi i smanjenje bubrežnog klirensa litija. Ti su učinci pripisani inhibiciji sinteze renalnog prostaglandina NSAIL-ovima. Stoga, kada se NSAIL-ovi i

litij primjenjuju istodobno, potrebno je pažljivo nadzirati bolesnika kako bi se uočili znakovi toksičnosti litija.

#### *Metotreksat*

Kod nekih bolesnika je prijavljen porast razina metotreksata kada se primjenjivao zajedno s inhibitorima protonske pumpe. Zabilježeno je da NSAID-ovi smanjuju tubularnu sekreciju metotreksata u životinjskom modelu. To može ukazivati na to da i esomeprazol i naproksen mogu povećati toksičnost metotreksata. Klinički značaj vjerojatno će biti veći u bolesnika koji primaju visoke doze metotreksata i u bolesnika s disfunkcijom bubrega. Potreban je oprez kada se Vamtexar primjenjuje istodobno s metotreksatom. U primjeni visokih doza metotreksata preporučuje se privremeni prekid liječenja lijekom Vamtexar.

#### *Sulfonilureje, hidantoini*

Naproksen se u velikoj mjeri veže za proteine plazme; stoga ima teoretski potencijal za interakciju s drugim lijekovima koji se vežu za proteine plazme, kao što su derivati sulfonilureje i hidantoina. Bolesnike koji istodobno uzimaju naproksen i hidantoin, sulfonamid ili sulfonilureju treba nadzirati radi prilagodbe doze ako je to potrebno.

#### *Klopidogrel*

Rezultati ispitivanja na zdravim ispitanicima pokazali su farmakokinetičku (PK)/farmakodinamičku (PD) interakciju između klopidogrela (udarna doza od 300 mg /doza održavanja od 75 mg na dan) i esomeprazola (40 mg na dan peroralno), što je rezultiralo smanjenjem izloženosti aktivnom metabolitu klopidogrela za prosječno 40% i smanjenjem maksimalne inhibicije agregacije trombocita (ADP-om inducirane) za prosječno 14%.

U ispitivanju na zdravim ispitanicima izloženost aktivnom metabolitu klopidogrela bila je smanjena za gotovo 40% kada se fiksna kombinacija doza esomeprazola od 20 mg i acetilsalicilatne kiseline od 81 mg davala s klopidogrelom u usporedbi sa samim klopidogrelom. Međutim, maksimalne razine inhibicije agregacije trombocita (ADP-om inducirane) u tih ispitanika bile su iste u obje skupine.

Nisu provedena klinička ispitivanja interakcije klopidogrela i fiksne kombinacije naproksen+esomeprazol .

U opservacijskim i kliničkim ispitivanjima zabilježeni su nekonzistentni podaci o kliničkim implikacijama ove PK/PD interakcije esomeprazola u smislu velikih kardiovaskularnih događaja. Kao mjera opreza, ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Vamtexar i klopidogrela (vidjeti dio 4.4).

#### *Antikoagulansi i inhibitori agregacije trombocita*

NSAID-ovi mogu pojačati učinke oralnih antikoagulansa (npr. varfarina, dikumarola), heparina i inhibitora agregacije trombocita (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena 40 mg esomeprazola u bolesnika liječenih varfarinom pokazala je da su, unatoč blagom povišenju najniže koncentracije manje potentnog R-izomera varfarina u plazmi, vremena koagulacije bila unutar prihvatljivog raspona. Međutim, nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeno je nekoliko slučajeva klinički značajnog povišenja INR-a tijekom istodobnog liječenja s varfarinom. Preporučuje se pomno praćenje bolesnika kada se započinje i završava liječenje varfarinom ili drugim derivatima kumarina.

#### *Blokatori beta receptora*

Naproksen i drugi NSAID-ovi mogu smanjiti antihipertenzivni učinak propranolola i drugih beta blokatora.

### *Probenecid*

Istodobna primjena s probenecidom povećava koncentraciju naproksena u plazmi i značajno produljuje njegov poluvijek u plazmi.

### *Lijekovi s apsorpcijom ovisnom o želučanom pH*

Smanjeno lučenje želučane kiseline tijekom liječenja esomeprazolom i drugim IPP-ovima može smanjiti ili povećati apsorpciju onih lijekova čija apsorpcija ovisi o želučanom pH. Kao i kod drugih lijekova koji smanjuju želučanu kiselost, apsorpcija lijekova poput ketokonazola, itrakonazola, posakonazola i erlotiniba može se smanjiti, dok se apsorpcija lijekova poput digoksina može povećati tijekom liječenja esomeprazolom. Istodobno liječenje s posakonazolom i erlotinibom treba izbjegavati. Istodobno liječenje omeprazolom (20 mg na dan) i digoksinom u zdravih ispitanika povećalo je bioraspoloživost digoksina za 10% (do 30% u dva od deset ispitanika).

### Ostale informacije o interakcijama lijekova

Ispitivanja istovremene primjene esomeprazola i naproksena (neselektivnog NSAIL-a) ili rofekoksiba (selektivnog NSAIL-a COX-2) nisu utvrdila nikakve klinički značajne interakcije.

Kao i kod drugih NSAIL-ova, istodobna primjena s kolestiraminom može odgoditi apsorpciju naproksena.

U zdravih dobrovoljaca istodobna primjena 40 mg esomeprazola rezultirala je povećanjem površine ispod krivulje odnosa koncentracije u plazmi i vremena (AUC) za 32% i produljenjem poluvremena eliminacije ( $t_{1/2}$ ) za 31%, ali bez značajnog povećanja vršnih koncentracija cisaprida u plazmi. Blago produljeni QTc interval opažen nakon primjene samo cisaprida nije se dodatno produljio kada se cisaprid primjenjivao u kombinaciji s esomeprazolom (vidjeti također dio 4.4).

Dokazano je da esomeprazol nema klinički značajne učinke na farmakokinetiku amoksicilina i kinidina.

Esomeprazol inhibira CYP2C19, glavni enzim koji metabolizira esomeprazol. Esomeprazol se također metabolizira putem CYP3A4. Opaženo je sljedeće u vezi s tim enzimima:

- Istodobna primjena 30 mg esomeprazola rezultirala je smanjenjem klirensa supstrata CYP2C19 diazepama za 45%. Ta interakcija vjerojatno neće biti od kliničke važnosti.
- Istodobna primjena 40 mg esomeprazola rezultirala je povećanjem najniže koncentracije fenitoina u plazmi za 13% u bolesnika s epilepsijom.
- Istodobna primjena esomeprazola i kombiniranog inhibitora CYP2C19 i CYP3A4, kao što je vorikonazol, može rezultirati više nego dvostrukom izloženosti esomeprazolu.
- Istodobna primjena esomeprazola i inhibitora CYP3A4, klaritromicina (500 mg dvaput na dan), rezultirala je udvostručenjem izloženosti (AUC) esomeprazolu.

Prilagođavanje doze esomeprazola nije potrebno ni u jednom od ovih slučajeva.

Lijekovi za koje je poznato da induciraju CYP2C19 ili CYP3A4 ili oboje (kao što su rifampicin i gospina trava) mogu dovesti do smanjenja koncentracije esomeprazola u serumu povećanjem metabolizma esomeprazola.

Omeprazol, poput esomeprazola, djeluje kao inhibitori CYP2C19. Omeprazol, primijenjen u dozama od 40 mg zdravim ispitanicima u ukriženom ispitivanju, povećao je  $C_{max}$  i AUC cilostazola za 18% odnosno 26%, a jednog od njegovih aktivnih metabolita za 29% odnosno 69%.

Podaci na životinjama pokazuju da NSAIL-ovi mogu povećati rizik od pojave konvulzija kada se uzimaju s kinolonskim antibioticima. Bolesnici koji uzimaju kinolone mogu imati povećan rizik od

nastanka konvulzija.

#### Interakcije lijeka i laboratorijskih pretraga

Naproksen može smanjiti agregaciju trombocita i produljiti vrijeme krvarenja. Ovaj učinak treba imati na umu kada se utvrđuje vrijeme krvarenja.

Primjena naproksena može rezultirati povećanim urinarnim vrijednostima 17-ketogenih steroida zbog interakcije između lijeka i/ili njegovih metabolita s m-di-nitrobenzenom koji se koristi u ovom testu. Iako se ne čini da su 17-hidroksi-kortikosteroidna mjerenja (Porter-Silberov test) artefaktno promijenjena, predlaže se da se terapija naproksenom privremeno prekine 72 sata prije provođenja testova funkcije nadbubrežne žlijezde ako se koristi Porter-Silberov test.

Naproksen može utjecati na neke urinarne testove 5-hidroksiindoleoctene kiseline (5HIAA).

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

#### Naproksen:

Inhibicija sinteze prostaglandina može imati štetan učinak na trudnoću i/ili embrionalni/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških ispitivanja ukazuju na povećani rizik od spontanog pobačaja te srčanih malformacija i gastroshize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija povećan je s manje od 1% na približno 1,5%. Vjeruje se da se rizik povećava s dozom i trajanjem terapije. Pokazalo se da primjena inhibitora sinteze prostaglandina u životinja rezultira povećanim gubitkom prije i nakon implantacije te smrtnošću embrija i fetusa. Osim toga, zabilježena je povećana incidencija različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne, u životinja koje su primale inhibitor sinteze prostaglandina tijekom razdoblja organogeneze (vidjeti dio 5.3).

U žena koje pokušavaju zatrudnjeti ili tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, Vamtexar se ne smije davati, osim ako potencijalna korist za bolesnicu nadmašuje potencijalni rizik za fetus. Od 20. tjedna trudnoće nadalje, primjena lijeka Vamtexar može uzrokovati oligohidramnij koji je posljedica fetalne bubrežne disfunkcije. To može uslijediti kratko nakon početka liječenja i obično je reverzibilno nakon prekida liječenja. Dodatno, prijavljeni su slučajevi suženja *ductus arteriosus* uslijed primjene u drugom tromjesečju trudnoće u kojima je većinom došlo do oporavka nakon prestanka primjene. Stoga, ako naproksen uzima žena koja pokušava zatrudnjeti ili tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, dozu je potrebno održati što nižom, a trajanje liječenja što kraćim. Nakon izlaganja lijeku Vamtexar tijekom nekoliko dana od 20. tjedna trudnoće nadalje, potrebno je razmotriti antenatalno praćenje oligohidramnija i suženja *ductus arteriosus*. Ako se utvrdi oligohidramnij ili suženje *ductus arteriosus*, potrebno je prekinuti liječenje lijekom Vamtexar.

Tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti fetus:

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (prerano suženje/zatvaranje *ductus arteriosus* i plućna hipertenzija);
- disfunkciji bubrega (vidjeti gore);

majku i novorođenče, na kraju trudnoće:

- mogućem produljenju vremena krvarenja, antiagregacijskom učinku koji se može pojaviti čak i pri vrlo niskim dozama;
- inhibiciji kontrakcija maternice koja rezultira odgođenim ili produljenim porodom.

Posljedično, Vamtexar je kontraindiciran tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3).

### Esomeprazol:

Podaci o primjeni esomeprazola u trudnica su ograničeni. Racemična smjesa omeprazola na većem broju trudnica tijekom epidemioloških ispitivanja nije uzrokovala malformativne ili fetotoksične učinke. Ispitivanja esomeprazola na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na embrionalni/fetalni razvoj. Ispitivanja na životinjama s racemičnom smjesom ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, porod ili postnatalni razvoj.

### Dojenje

Naproksen se u malim količinama izlučuje u majčino mlijeko. Nije poznato izlučuje li se esomeprazol u majčino mlijeko. Objavljeni prikaz slučaja o racemičnoj smjesi omeprazola ukazuje na izlučivanje malih količina u majčino mlijeko u ljudi (doza prilagođena tjelesnoj težini < 7%). Vamtexar se ne smije koristiti tijekom dojenja.

### Plodnost

Primjena NSAIL-ova kao što je naproksen može smanjiti plodnost žena. Primjena lijeka Vamtexar se ne preporučuje u žena koje pokušavaju zatrudnjeti (vidjeti dio 4.4).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Vamtexar malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, na temelju toga što neke od prijavljenih nuspojava (npr. omaglica), zabilježenih nakon primjene lijeka naproksen/esomeprazol, mogu smanjiti sposobnost reagiranja.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Esomeprazol s trenutnim oslobađanjem uključen je u formulaciju tableta kako bi se smanjila incidencija gastrointestinalnih nuspojava naproksena. Pokazalo se da lijek naproksen/esomeprazol značajno smanjuje pojavu želučanih ulkusa i nuspojava povezanih s NSAIL u gornjem dijelu probavnog sustava u usporedbi sa samim naproksenom (vidjeti dio 5.1).

Tijekom liječenja lijekom naproksen/esomeprazol u ukupnoj ispitivanoj populaciji (n=1157) nisu pronađeni novi sigurnosni nalazi u usporedbi s dobro utvrđenim sigurnosnim profilima pojedinačnih djelatnih tvari naproksena i esomeprazola.

### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su razvrstane prema učestalosti i organskim sustavima. Kategorije učestalosti definirane su prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

### **1 Vamtexar**

Sljedeće nuspojave prijavljene su u bolesnika koji su uzimali naproksen/esomeprazol tijekom kliničkih ispitivanja:

	<b>Vrlo često</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Rijetko</b>
--	-------------------	--------------	--------------------	----------------

<b>Infekcije i infestacije</b>			infekcija	divertikulitis
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>				eozinofilija, leukopenija
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>				reakcije preosjetljivosti
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>			poremećaj apetita	zadržavanje tekućine, hiperkalijemija, hiperuricemija
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>			anksioznost, depresija, nesаница	konfuzija, poremećaji snova
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>		omaglica, glavobolja, poremećaj okusa	parestezija, sinkopa	somnolencija, tremor
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>			tinitus, vrtoglavica	
<b>Srčani poremećaji</b>			aritmija, palpitacije	infarkt miokarda, tahikardija
<b>Vaskularni poremećaji</b>		hipertenzija		
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</b>			astma, bronhospazam, dispneja	
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	dispepsija	bol u abdomenu, konstipacija, proljev, ezofagitis, flatulencija, čirevi na želucu/dvanaesniku*, gastritis, mučnina, povraćanje	suha usta, podrigivanje, krvarenje iz probavnog sustava, stomatitis	glositis, hematemeza, rektalno krvarenje
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		osip na koži	dermatitis, hiperhidroza, pruritus, urtikarija	alopecija, ekhimoza
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>		artralgija	mialgija	
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>				proteinurija, zatajenje bubrega
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>				menstrualni poremećaj

<b>Opći poremećaji i poremećaji na mjestu primjene</b>		edem	astenija, umor, pireksija	
<b>Pretrage</b>			odstupanja u nalazima testova funkcije jetre, povišeni kreatinin u serumu	

\*otkriveno planiranom rutinskom endoskopijom

## 2 Naproksen

Sljedeće nuspojave prijavljene su u bolesnika koji su uzimali naproksen tijekom kliničkih ispitivanja i u izvješćima nakon stavljanja lijeka u promet.

	<b>Često</b>	<b>Manje često/rijetko</b>	<b>Nepoznato</b>
<b>Infekcije i infestacije</b>	divertikulitis	aseptički meningitis, infekcija, sepsa	
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>		agranulocitoza, aplastična anemija, eozinofilija, granulocitopenija, hemolitička anemija, leukopenija, limfadenopatija, pancitopenija, trombocitopenija	
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>		anafilaktičke reakcije, anafilaktoidne reakcije, reakcije preosjetljivosti	
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>		poremećaj apetita, zadržavanje tekućine, hiperglikemija, hiperkalijemija, hiperuricemija, hipoglikemija, promjene težine	
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	depresija, nesanica	uznemirenost, anksioznost, konfuzija, poremećaji snova, halucinacije, nervoza	
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	omaglica, omamljenost, glavobolja, ošamućenost, vrtoglavica	kognitivna disfunkcija, koma, konvulzije, nemogućnost koncentracije, optički neuritis, parestezija, sinkopa, tremor	

<b>Poremećaji oka</b>	smetnje vida	zamućen vid, konjunktivitis, zamućenje rožnice, papiloedem, papilitis	
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	tinitus, smetnje sluha	oštećenje sluha	
<b>Srčani poremećaji</b>	palpitacije	aritmija, kongestivno zatajenje srca, infarkt miokarda, tahikardija	
<b>Krvožilni poremećaji</b>		hipertenzija, hipotenzija, vaskulitis	
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	dispneja	astma, bronhospazam, eozinofilni pneumonitis, upala pluća, plućni edem, respiratorna depresija	
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	dispepsija, bol u abdomenu, mučnina, povraćanje, proljev, konstipacija, žgaravica, peptički ulkus, stomatitis	suha usta, ezofagitis, čirevi na želucu, gastritis, glositis, eruktacija, flatulencija, čirevi na želucu/dvanaesniku, gastrointestinalno krvarenje i/ili perforacija, melena, hematemeza, pankreatitis, kolitis, pogoršanje upalne bolesti crijeva (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest), nepeptička gastrointestinalna ulceracija, rektalno krvarenje, ulcerozni stomatitis	
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>		kolestaza, hepatitis, žutica, zatajenje jetre	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	pruritus, ekhimoze, purpura, kožni osipi	alopecija, egzantem, urtikarija, bulozne reakcije uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), multiformni eritem, nodozni eritem, fiksna erupcija izazvana lijekom, lihen planus, sistemski eritemski lupus, fotoosjetljivi dermatitis, reakcije fotoosjetljivosti, uključujući rijetke slučajeve nalik porfiriji cutanea tarda (pseudoporfirija), ekfolijativni dermatitis,	reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (vidjeti dio 4.4).

		angioneurotski edem, pustularna reakcija	
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>		slabost mišića, mialgija	
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>		glomerularni nefritis, hematurija, tubulointersticijski nefritis (s mogućim napredovanjem do zatajenja bubrega), nefrotski sindrom, oligurija/poliurija, proteinurija, zatajenje bubrega, papilarna nekroza bubrega, tubularna nekroza	
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>		neplodnost, menstrualni poremećaj	
<b>Opći poremećaji i poremećaji na mjestu primjene</b>	umor, edem, znojenje, žeđ	astenija, malaksalost, pireksija	
<b>Pretrage</b>		odstupanja u nalazima testova funkcije jetre, povećano vrijeme krvarenja, povišen kreatinin u serumu	

### 3 *Esomeprazol:*

Sljedeće nuspojave identificirane su ili se na njih sumnjalo u programu kliničkih ispitivanjaesomeprazola i/ili nakon stavljanja lijeka u promet. Ni za jednu nije utvrđeno da je povezana s dozom.

	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>			leukopenija, trombocitopenija	agranulocitoza, pancitopenija	
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>			reakcije preosjetljivosti, npr. vrućica, angioedem i anafilaktička reakcija/šok		

<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>		periferni edem	hiponatrijemija		hipomagnezije mija; teška hipomagnezije mija može rezultirati hipokalcijemijom; hipomagnezije mija također može biti povezana s hipokalijemijom.
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>		nesanica	agitacija, konfuzija, depresija	agresija, halucinacije	
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	glavobolja	omaglica, parestezija, somnolencija	poremećaj okusa		
<b>Poremećaji oka</b>			zamućen vid		
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>		vertoglavica			
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>			bronhospazam		
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	bol u abdomenu, proljev, flatulencija, mučnina/povraćanje, konstipacija, polipi fundusnih žlijezda (benigni)	suha usta	stomatitis, gastrointestinalna kandidijaza	mikroskopski kolitis	

<b>Poremećaji jetre i žuči</b>		povišene vrijednosti jetrenih enzima	hepatitis s ili bez žutice	zatajenje jetre, jetrena encefalopatija u bolesnika s postojećom bolešću jetre	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		dermatitis, pruritus, urtikarija, osip	alopecija, fotoosjetljivost	multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)	subakutni kožni eritematozni lupus (vidjeti dio 4.4)
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>		prijelom kuka, zapešća ili kralježnice (vidjeti dio 4.4)	artralgija, mialgija	mišićna slabost	
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>				tubulointersticijski nefritis (s mogućim napredovanjem do zatajenja bubrega)	
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>				ginekomastija	
<b>Opći poremećaji i poremećaji na mjestu primjene</b>			slabost, pojačano znojenje		

#### Opis odabranih nuspojava

##### Naproxen

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci upućuju na to da primjena koksiba i nekih NSAIL-ova (osobito pri visokim dozama i kod dugotrajnog liječenja) može biti povezana s malim povećanjem rizika od pojave arterijskih trombotičkih događaja (na primjer infarkta miokarda ili moždanog udara). Iako podaci upućuju na to da primjena naproksena (1000 mg dnevno) može biti povezana s nižim rizikom, neki se rizici ne mogu isključiti (vidjeti dio 4.4).

Edem, hipertenzija i zatajenje srca zabilježeni su kod liječenja NSAIL-ovima.

Najčešće uočene nuspojave su gastrointestinalne prirode. Mogu se javiti peptički ulkusi, perforacija ili gastrointestinalno krvarenje, ponekad sa smrtnim ishodom, osobito u starijih osoba (vidjeti dio 4.4). Nakon primjene zabilježeni su mučnina, povraćanje, proljev, flatulencija, konstipacija, dispepsija, bol u abdomenu, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, pogoršanje kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.4 - Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi). U rjeđim je slučajevima uočen gastritis.

Vamtexar je razvijen s esomeprazolom kako bi se smanjila incidencija gastrointestinalnih nuspojava naproksena, te se pokazalo da značajno smanjuje pojavu ukusa na želucu i/ili dvanaesniku i nuspojava povezanih s NSAIL-ovima u gornjem dijelu probavnog sustava u usporedbi sa samim naproksenom.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

## **4.9 Predoziranje**

Nema kliničkih podataka o predoziranju lijekom naproksen/esomeprazol.

Očekuje se da će svi učinci predoziranja s lijekom Vamtexar prvenstveno odražavati učinke predoziranja naproksenom.

#### Simptomi

##### *Povezani s predoziranjem naproksenom*

Značajno predoziranje naproksenom karakterizirano je letargijom, omaglicom, omamljenosti, epigastričnom boli, nelagodnom u abdomenu, žgaravicom, indigestijom, mučninom, prolaznim promjenama u funkciji jetre, hipoprotrombinemijom, disfunkcijom bubrega, metaboličkom acidozom, apnejom, dezorijentiranosti ili povraćanjem.

Može doći do gastrointestinalnog krvarenja. Može doći do hipertenzije, akutnog zatajenja bubrega, respiratorne depresije i kome, ali rijetko. Anafilaktoidne reakcije zabilježene su uz uzimanje terapijskih doza NSAIL-a, a mogu se pojaviti i nakon predoziranja. Nekoliko je bolesnika imalo konvulzije, ali nije jasno jesu li one povezane s lijekom ili ne. Nije poznato koja bi doza lijeka bila opasna po život.

##### *Povezani s predoziranjem esomeprazolom*

Simptomi opisani kod namjernog predoziranja esomeprazolom (ograničeno iskustvo primjene doza većih od 240 mg/dan) su prolazni. Jednokratne doze esomeprazola od 80 mg nisu uzrokovale nikakve nuspojave.

#### Zbrinjavanje

##### *Povezano s naproksenom*

Nakon predoziranja NSAIL-om, bolesnike treba liječiti simptomatski i suportivno, osobito s obzirom na gastrointestinalne učinke i oštećenje bubrega. Ne postoji posebni antidot.

Hemodijaliza ne smanjuje koncentraciju naproksena u plazmi zbog visokog stupnja vezanja za proteine plazme. Emeza i/ili aktivni ugljen (60 do 100 g u odraslih, 1 do 2 g/kg u djece) i/ili osmotska katarza mogu biti indicirani u bolesnika unutar 4 sata nakon predoziranja sa simptomima ili nakon velikog predoziranja. Prisilna diureza, alkalizacija urina ili hemoperfuzija možda neće biti korisne zbog visokog stupnja vezanja za proteine plazme.

##### *Povezano s esomeprazolom*

Nema specifičnog antidota. Esomeprazol je u velikoj mjeri vezan za proteine plazme i stoga se ne može lako dijalizirati. Kao i u ostalim slučajevima predoziranja, liječenje treba biti simptomatsko te je potrebno primijeniti opće suportivne mjere.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: naproksen i esomeprazol ATK oznaka: M01AE52

#### Mehanizam djelovanja

Naproksen/esomeprazol je formulacija tablete koja kombinira sloj esomeprazolmagnezija s trenutnim oslobađanjem i želučanootporni matrični sloj naproksena. Želučanootporni matriks ograničava otpuštanje naproksena pri pH vrijednostima ispod 5. Formulacija tako pruža zaštitu od moguće lokalne želučane toksičnosti naproksena.

Zbog odgođenog oslobađanja naproksena, Vamtexar nije namijenjen za liječenje akutne boli niti je ispitivan kod takve boli.

Naproksen je NSAIL s analgetskim i antipiretičkim svojstvima. Mehanizam djelovanja nevezanog naproksena, kao i drugih NSAIL-ova, nije u potpunosti razjašnjen, ali može biti povezan s inhibicijom sintetaze prostaglandina.

Esomeprazol je S-enantiomer omeprazola i smanjuje izlučivanje želučane kiseline putem specifičnog ciljanog mehanizma djelovanja. Esomeprazol je slaba baza i koncentriran je i pretvara se u djelatni oblik u vrlo kiselom okruženju sekretornih kanalića parijetalnih stanica, gdje inhibira enzim  $H^+K^+$ -ATPaza – protonsku pumpu i inhibira bazalno i stimulirano lučenje kiseline.

#### Farmakodinamički učinci

##### *Učinak na izlučivanje želučane kiseline*

Optimalan učinak (održavanje visoke vrijednosti pH želuca) postignut je s formulacijom naproksen/esomeprazola koja sadrži 20 mg esomeprazola. Nakon 9 dana doziranja lijeka naproksen/esomeprazol dvaput dnevno, intragastrični pH iznad 4 održao se tijekom srednjeg vremena od 17,1 sati (SD 3,1) u zdravih dobrovoljaca. Odgovarajuća vrijednost za esomeprazol 20 mg bila je 13,6 sati (SD 2,4).

##### *Ostali učinci povezani s inhibicijom kiseline*

Tijekom liječenja antisekretornim lijekovima, serumski gastrin povećava se kao odgovor na smanjeno lučenje kiseline. Također, CgA se povećava zbog smanjene kiselosti želuca. Povećana razina CgA može interferirati s pretragama za neuroendokrine tumore. Dostupni objavljeni podaci upućuju na to da je potrebno prekinuti primjenu inhibitora protonske pumpe između 5 dana i 2 tjedna prije mjerenja CgA. Time se omogućuje da se razine CgA koje bi mogle biti lažno povišene nakon liječenja IPP-om vrate u referentni raspon.

Tijekom dugotrajnog liječenja esomeprazolom u nekih je bolesnika opažen povećani broj stanica sličnih enterokromafin stanicama (ECL) koje su možda povezane s povećanim razinama gastrina u serumu. Smatra se da ti nalazi nisu klinički značajni.

Zabilježeno je da se tijekom dugotrajnog liječenja antisekretornim lijekovima želučane žljezdane ciste pojavljuju s nešto povećanom učestalošću. Te su promjene fiziološka posljedica izražene inhibicije lučenja kiseline, dobroćudne su i čine se reverzibilnima.

Smanjena kiselost želuca zbog bilo kojeg razloga, uključujući inhibitore protonske pumpe, povećava broj želučanih bakterija normalno prisutnih u gastrointestinalnom traktu. Liječenje inhibitorima

protonske pumpe može dovesti do blago povećanog rizika od gastrointestinalnih infekcija uzročnicima kao što su *Salmonella* i *Campylobacter* te, u hospitaliziranih bolesnika, moguće i *Clostridium difficile*.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

U svim kliničkim ispitivanjima naproksen/esomeprazol je uzimalo 491 bolesnik tijekom 6 mjeseci, a 135 bolesnika tijekom 12 mjeseci. U dva randomizirana, dvostruko slijepa, aktivno kontrolirana ispitivanja, incidencija ulkusa na želucu i na dvanaesniku bila je značajno niža nakon liječenja naproksenom/esomeprazolom u usporedbi sa želučanootpornim naproksenom u dozi od 500 mg dvaput dnevno (bez esomeprazola ili drugog IPP-a) tijekom 6-mjesečnog razdoblja liječenja. Sudionici su *a priori* bili izloženi riziku od razvoja ulkusa povezanih s NSAIL-om, zbog uznapredovale dobi ili prethodne anamneze ulkusa na želucu ili dvanaesniku. Bolesnici koji su bili pozitivni na *H. pylori* bili su isključeni iz ovih ispitivanja.

Incidencija ulkusa na želucu uz naproksen/esomeprazol iznosila je 5,6%, a uz želučanootporni naproksen 23,7% (6-mjesečni podaci iz dva endoskopska ispitivanja). Naproksen/esomeprazol također je značajno smanjio pojavu ulkusa na dvanaesniku u odnosu na želučanootporni naproksen (0,7 naspram 5,4%) (6-mjesečni podaci iz dva endoskopska ispitivanja).

Tijekom tih ispitivanja naproksen/esomeprazol također je značajno smanjio pojavu unaprijed određenih nuspojava povezanih s NSAIL-om u gornjem dijelu probavnog sustava u usporedbi sa želučanootpornim naproksenom (53,3% naspram 70,4%) (objedinjeni podaci).

U ispitivanjima naproksen/esomeprazola bili su uključeni samo bolesnici s rizikom za razvoj gastroduodenalnih ulkusa povezanih s NSAIL-om, kao što su oni s > 50 godina starosti ili s prethodnim nekomplikiranim ulkusom; bolesnici koji su istodobno uzimali niske doze acetilsalicilatne kiseline (LDA, engl. *low-dose acetylsalicylic acid*) mogli su biti uključeni u ispitivanje. Analize podskupina potvrdile su isti trend kao i u općoj populaciji u pogledu djelotvornosti prevencije gastrointestinalnih ulkusa naproksenom/esomeprazolom. U bolesnika na niskim dozama acetilsalicilatne kiseline, incidencija gastroduodenalnih ulkusa bila je 4,0% (95% CI 1,1-10,0%) u skupini koja je primala naproksen/esomeprazol (n=99) naspram 32,4% (95% CI 23,4-42,3%) u skupini koja je primala samo želučanootporni naproksen (n=102). U starijih osoba u dobi od ≥ 60 godina, incidencija gastroduodenalnih ulkusa bila je 3,3% (95% CI 1,3-6,7%) u skupini koja je primala naproksen/esomeprazol (n=212) naspram 30,1% (95% CI 24,0-36,9%) u skupini koja je primala samo želučanootporni naproksen (n=209).

U dva klinička ispitivanja naproksen/esomeprazol uzrokovali su manje nelagode u gornjem dijelu abdomena tijekom razdoblja od 6 mjeseci u usporedbi sa želučanootpornim naproksenom mjereno simptomima dispepsije. Značajno manji udio bolesnika koji su uzimali naproksen/esomeprazol prijevremeno je prekinuo ispitivanja zbog nuspojava u usporedbi s bolesnicima koji su uzimali samo želučanootporni naproksen (7,9% naspram 12,5%); 4,0% odnosno 12,0% prekida bilo je posljedica nuspojava povezanih s gornjim dijelom želuca, uključujući ulkus na dvanaesniku).

U dva 12-tjedna ispitivanja u bolesnika s osteoartritisom koljena, naproksen/esomeprazol (500 mg/200 mg primijenjen dvaput na dan) doveo je do sličnog poboljšanja boli i funkcije, vremena do nastupa ublažavanja boli i prekida liječenja zbog štetnih događaja u usporedbi s celekoksibom u dozi od 200 mg jedanput na dan.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja za lijek koji sadrži naproksen/esomeprazol.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

#### *Naproksen*

Nakon primjene jednokratne doze, vršna koncentracija u plazmi postiže se nakon 3 do 5 sati, međutim, unos hrane rezultira daljnjom odgodom do 8 sati ili više. U stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene naproksen/esomeprazola dvaput dnevno, vršne koncentracije naproksena u plazmi postižu se unutar srednjeg vremena od 3 sata nakon jutarnje i večernje doze.

Dokazana je bioekvivalencija između naproksen/esomeprazola i želučanootpornog naproksena, na temelju površine ispod krivulje odnosa koncentracije lijeka u plazmi i vremena (AUC) i najviše koncentracije naproksena u plazmi ( $C_{max}$ ).

Naproksen se brzo i potpuno apsorbira iz gastrointestinalnog trakta s *in vivo* bioraspoloživošću od 95%.

Razine naproksena u stanju dinamičke ravnoteže postižu se za 4 do 5 dana.

#### *Esomeprazol*

Nakon primjene naproksen/esomeprazola dvaput dnevno, esomeprazol se brzo apsorbira, a vršna koncentracija u plazmi postiže se unutar srednjeg vremena od 0,5-0,75 sati nakon jutarnje i večernje doze prvog dana primjene i u stanju dinamičke ravnoteže. Nakon ponovljenog doziranja naproksen/esomeprazola dvaput dnevno,  $C_{max}$  je bio 2-3 puta veći, a AUC 4-5 puta veći, u usporedbi s prvim danom doziranja. To je vjerojatno djelomično posljedica povećane apsorpcije zbog farmakodinamičkog učinka esomeprazola s povećanim intragastričnim pH, što dovodi do smanjene razgradnje esomeprazola kiselinom u želucu. Smanjenje metabolizma prvog prolaza i sistemskog klirensa esomeprazola s ponovljenim doziranjem također pridonosi višim koncentracijama u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže (vidjeti Linearnost/nelinearnost).

Iako je raspon AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže bio usporediv za esomeprazol u dozi od 20 mg jedanput dnevno i naproksen/esomeprazol dvaput dnevno: 292,0 – 2279,0 ng/ml odnosno 189,0 – 2931,0 ng/ml, srednja vrijednost izloženosti bila je 60% veća (CI: 1,28 – 1,93) za naproksen/esomeprazol. To se može očekivati zbog različite ukupne doze esomeprazola koja se daje kao naproksen/esomeprazol ili esomeprazol (40 naspram 20 mg).  $C_{max}$  bio je 60% veći (CI: 1,27 – 2,02) za naproksen/esomeprazol, što se očekivalo za formulaciju s trenutnim oslobađanjem.

#### *Istodobna primjena s hranom*

Primjena naproksen/esomeprazola zajedno s hranom ne utječe na opseg apsorpcije naproksena, ali značajno odgađa apsorpciju za oko 8 sati i smanjuje vršnu koncentraciju u plazmi za oko 12%.

Primjena naproksen/esomeprazola zajedno s hranom ne odgađa apsorpciju esomeprazola, ali značajno smanjuje opseg apsorpcije, što rezultira smanjenjem površine ispod krivulje odnosa koncentracije u plazmi i vremena za 52% i vršne koncentracije u plazmi za 75%.

Primjena naproksen/esomeprazola 30 minuta prije unosa hrane ima samo minimalan ili nikakav učinak na opseg i vrijeme apsorpcije naproksena i nema značajan učinak na brzinu ili opseg apsorpcije esomeprazola u usporedbi s primjenom natašte (vidjeti dio 4.2).

### Distribucija

#### *Naproksen*

Volumen distribucije naproksena iznosi 0,16 l/kg. Pri terapijskim dozama naproksen se više od 99%

veže na albumine u plazmi. Nevezani naproksen pronađen je u mlijeku dojilja u koncentraciji koja odgovara približno 1% najviše koncentracije naproksena u plazmi (vidjeti dio 4.6).

#### *Esomeprazol*

Prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže u zdravih ispitanika iznosi približno 0,22 l/kg tjelesne težine. Esomeprazol se 97% veže za proteine u plazmi.

#### Biotransformacija

##### *Naproksen*

30% naproksena metabolizira se u jetri putem sustava citokroma P450 (CYP), prvenstveno CYP2C9, do 6-O-desmetilnaproksena. Ni ishodišni lijek ni metaboliti ne induciraju metabolizirajuće enzime. I naproksen i 6-O-desmetilnaproksen dalje se metaboliziraju u svoje konjugirane metabolite acilglukuronida.

##### *Esomeprazol*

Esomeprazol se u potpunosti metabolizira putem CYP sustava. Glavni dio metabolizma esomeprazola ovisi o polimorfnom CYP2C19, odgovornom za stvaranje hidroksi i desmetil metabolita esomeprazola. Preostali dio ovisi o drugom specifičnom izoformu, CYP3A4, odgovornom za stvaranje esomeprazolsulfona, glavnog metabolita u plazmi. Glavni metaboliti esomeprazola ne utječu na izlučivanje želučane kiseline.

#### Eliminacija

##### *Naproksen*

Nakon primjene naproksen/esomeprazola dvaput dnevno, srednji poluvijek eliminacije naproksena je približno 9 sati nakon jutarnje odnosno 15 sati nakon večernje doze, bez promjene s ponovljenim doziranjem.

Klirens naproksena iznosi 0,13 ml/min/kg. Otprilike 95% naproksena iz bilo koje doze izlučuje se u urinu, prvenstveno kao naproksen (< 1%), 6-O-desmetilnaproksen (< 1%) ili njihovi konjugati (66% do 92%). Male količine, 3% ili manje primijenjene doze, izlučuju se putem fecesa. U bolesnika sa zatajenjem bubrega metaboliti se mogu akumulirati (vidjeti dio 4.4).

##### *Esomeprazol*

Nakon primjene naproksen/esomeprazola dvaput dnevno, srednji poluvijek eliminacije esomeprazola je približno 1 sat nakon jutarnje i večernje doze 1. dana, s nešto duljim poluvijekom eliminacije u stanju dinamičke ravnoteže (1,2-1,5 sati).

Ukupni klirens esomeprazola u plazmi iznosi oko 17 l/h nakon jednokratne doze i oko 9 l/h nakon ponovljene primjene.

Gotovo 80% oralne doze esomeprazola izlučuje se u obliku metabolita u urinu, a ostatak u fecesu. Manje od 1% ishodišnog lijeka nalazi se u urinu.

#### Linearnost/nelinearnost

##### *Naproksen*

Pri dozama naproksena većima od 500 mg/dan dolazi do manje od proporcionalnog povećanja razina u plazmi zbog povećanja klirensa uzrokovanog zasićenjem vezanja za proteine u plazmi pri višim dozama (prosječni najniži  $C_{ss}$  36,5, 49,2 i 56,4 mg/l uz dnevne doze naproksena od 500, 1000 i 1500 mg).

##### *Esomeprazol*

Površina ispod krivulje odnosa koncentracije esomeprazola u plazmi i vremena povećava se s opetovanom primjenom naproksen/esomeprazola. To povećanje ovisi o dozi i rezultira nelinearnim odnosom doze i AUC-a nakon ponovljene primjene. Ta ovisnost o vremenu i dozi djelomično je posljedica smanjenja metabolizma prvog prolaza i sistemskog klirensa vjerojatno uzrokovanog inhibicijom enzima CYP2C19 esomeprazolom i/ili njegovim metabolitom sulfonom. Povećana apsorpcija esomeprazola s ponovljenom primjenom naproksen/esomeprazola vjerojatno također pridonosi ovisnosti o vremenu i dozi (vidjeti Apsorpcija).

#### Posebne populacije

##### Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika naproksen/esomeprazola nije utvrđena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

*Naproksen:* Farmakokinetika naproksena nije utvrđena u ispitanika s oštećenjem funkcije bubrega.

S obzirom na to da se naproksen, njegovi metaboliti i konjugati primarno izlučuju putem bubrega, postoji mogućnost nakupljanja metabolita naproksena u prisutnosti bubrežne insuficijencije.

Eliminacija naproksena je smanjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Vamtexar je kontraindiciran za primjenu u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3).

*Esomeprazol:* Nisu provedena ispitivanja esomeprazola u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega. Budući da je bubreg odgovoran za izlučivanje metabolita esomeprazola, ali ne i za eliminaciju ishodišnog spoja, ne očekuje se promjena metabolizma esomeprazola u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

##### Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika lijeka naproksen/esomeprazol nije utvrđena u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre.

*Naproksen:* Farmakokinetika naproksena nije utvrđena u ispitanika s oštećenjem funkcije jetre.

Kronična alkoholna bolest jetre i vjerojatno i drugi oblici ciroze smanjuju ukupnu koncentraciju naproksena u plazmi, ali se povećava koncentracija nevezanog naproksena u plazmi. Implikacija ovog nalaza za komponentu naproksena u doziranju lijeka Vamtexar nije poznata, ali je razborito koristiti najnižu učinkovitu dozu.

*Esomeprazol:* Metabolizam esomeprazola u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre može biti narušen. Metabolička stopa je smanjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, što dovodi do udvostručenja površine ispod krivulje odnosa koncentracije esomeprazola u plazmi i vremena.

Bolesnici s teškom insuficijencijom jetre ne smiju uzimati Vamtexar (vidjeti dio 4.3).

##### Starije osobe

Nema specifičnih podataka o farmakokinetici lijeka naproksen/esomeprazol u bolesnika starijih od 65 godina.

*Naproksen:* Ispitivanja pokazuju da, iako je ukupna koncentracija naproksena u plazmi nepromijenjena, nevezana frakcija naproksena u plazmi je povećana u starijih osoba, međutim nevezana frakcija je < 1% ukupne koncentracije naproksena. Klinički značaj ovog nalaza nije jasan, iako je moguće da bi povećanje koncentracije slobodnog naproksena moglo biti povezano s povećanjem stope nuspojava po danoj dozi u nekih starijih bolesnika.

*Esomeprazol*: Metabolizam esomeprazola nije značajno promijenjen u starijih ispitanika (71-80 godina starosti).

#### Spori metabolizatori CYP2C19

*Esomeprazol*: Otrprike 3% populacije nema funkcionalan enzim CYP2C19 i nazivaju se sporim metabolizatorima. U tih osoba metabolizam esomeprazola vjerojatno se uglavnom katalizira putem CYP3A4. Nakon ponovljene primjene esomeprazola jedanput na dan, srednja površina ispod krivulje odnosa koncentracije u plazmi i vremena bila je približno 100% veća u sporih metabolizatora nego u ispitanika s funkcionalnim enzimom CYP2C19 (ekstenzivni metabolizatori). Srednja vrijednost vršnih koncentracija u plazmi bila je oko 60% viša.

Ti nalazi ne utječu na doziranje lijeka Vamtexar.

#### Spol

*Esomeprazol*: Nakon jednokratne doze od 40 mg esomeprazola, srednja površina ispod krivulje odnosa koncentracije u plazmi i vremena približno je 30% veća u žena nego u muškaraca. Nakon ponovljene primjene jedanput na dan nije uočena razlika među spolovima. Ti nalazi ne utječu na doziranje lijeka Vamtexar.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nema nekliničkih podataka o ovoj kombinaciji djelatnih tvari. Nema poznatih interakcija između naproksena i esomeprazola koje bi ukazivale na bilo kakvu novu ili sinergističku štetnu farmakologiju, farmakokinetiku/toksikokinetiku, toksičnost, fizikalnu/kemijsku interakciju ili probleme s podnošljivošću kao rezultat njihove kombinacije.

#### Naproksen

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, embriofetalne toksičnosti i plodnosti. Glavni nalazi pri visokim dozama u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih peroralnih doza na životinjama bili su iritacija probavnog sustava i oštećenje bubrega, a oba se pripisuju inhibiciji sinteze prostaglandina. Peroralna primjena naproksena u gravidnih štakora u trećem tromjesečju trudnoće u perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima rezultirala je teškim porodom. Ovo je poznati učinak za ovu skupinu spojeva.

#### Esomeprazol

Neklinička ispitivanja kojima se premošćuje nedostatak podataka ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih studija toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti. Ispitivanja kancerogenosti u štakora s racemičnom smjesom pokazala su hiperplaziju želučanih ECL stanica i karcinoide. Ovi učinci na želudac u štakora rezultat su postojane, izražene hipergastrinemije kao posljedice smanjene proizvodnje želučane kiseline i opaženi su nakon dugotrajnog liječenja u štakora inhibitorima izlučivanja želučane kiseline.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete (dvoslojna)

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
metakrilna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1, 30-postotna disperzija

polisorbat 80  
glicerolmonostearat 40-55  
trietilcitrat  
laktoza hidrat  
karmelozanatrij, umrežena  
natrijev stearilfumarat  
celuloza, mikrokristalična, vrsta 112  
celuloza, mikrokristalična, vrsta 302  
magnezijev oksid, lagani  
povidon K30  
kalcijev stearat

#### Ovojnica

hipromeloza (E464)  
makrogol 400 (E1521)  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, žuti (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.  
Nakon prvog otvaranja bočice: 60 dana

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.  
Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

HDPE bočice koje sadrže silikagel kao sredstvo za sušenje (kako bi tablete ostale suhe) zatvorene aluminijskom indukcijskom brtvom i zatvaračem s navojem. Spremnik koji sadrži sredstvo za sušenje nije namijenjen konzumaciji.

Veličine pakiranja: 30 i 60 tableta s prilagođenim oslobađanjem.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb, Hrvatska

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-804314032

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

25. listopada 2024./-

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

9. listopada 2025.