

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Combolly 500 mg/20 mg tablete s prirejenim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s prirejenim sproščanjem vsebuje 500 mg naproksena in 20 mg esomeprazola (v obliki trihidrata magnezijeve soli).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta s prirejenim sproščanjem vsebuje 24,055 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta s prirejenim sproščanjem iz gastrozistentne plasti z naproksenom in plasti s takojšnjim sproščanjem z esomeprazolom

Tablete s prirejenim sproščanjem so podolgovate oblike, bikonveksne (8,9 mm x 19,4 mm), rumene filmsko obložene tablete, gladke na obeh straneh.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Combolly je indicirano za simptomatsko zdravljenje odraslih bolnikov z osteoartritisom, revmatoidnim artritisom in ankilozirajočim spondilitisom, pri katerih obstaja tveganje za nastanek razjed na želodcu in/ali dvanajstniku med zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID - Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug), in ki jim zdravljenje z manjšimi odmerki naproksena ali drugih NSAID ne zadošča.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 1 tableta (500 mg/20 mg) dvakrat na dan.

Neželene učinke naproksena je mogoče omejiti na najmanjšo mero z uporabo najmanjšega učinkovitega odmerka najkrajši možni čas (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, ki se predhodno niso zdravili z NSAID je treba razmisliti o manjšem odmerku naproksena ali drugega nesteroidnega protivnetnega zdravila. V ta namen so na voljo monokomponentna zdravila. Če celotni dnevni odmerek 1000 mg naproksena (500 mg dvakrat na dan) ni ustrezen, je treba uporabiti zdravilo z manjšo jakostjo naproksena ali z drugim NSAID, v kombinaciji dveh monokomponentnih zdravil.

Zdravljenje mora pri bolniku dosegati individualno zastavljene cilje. Zdravljenje je treba redno ocenjevati in ga prekiniti, če ni opazne koristi, ali če se pojavi poslabšanje.

Ker je sproščanje naproksena iz gastrozistentne plasti tablete upočasnjeno (3 - 5 ur), zdravilo

Combolly ni namenjeno za hitro lajšanje akutnih bolečinskih stanj (npr. zobobola). Mogoče pa je z zdravilom Combolly zdraviti poslabšanja (»razplamtenje«) osteoartritisa, revmatoidnega artritisa in ankilozirajočega spondilitisa.

Posebne populacije

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic je treba zdravilo Combolly uporabljati previdno, delovanje ledvic pa je treba natančno kontrolirati. Pretehtati je treba zmanjšanje celotnega dnevnega odmerka naproksena (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Če celotni dnevni odmerek 1000 mg naproksena (500 mg dvakrat na dan) ni ustrezen, je treba uporabiti drugo zdravilo z manjšo jakostjo naproksena ali druge NSAID v obliki nefiksne kombinacije; poleg tega je treba ponovno oceniti potrebo po nadaljevanju gastroprotektivnega zdravljenja.

Zdravilo Combolly je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/minuto), ker so pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in bolnikih na dializi ugotovili kopičenje presnovkov naproksena (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je treba zdravilo Combolly uporabljati previdno in delovanje jeter je treba natančno kontrolirati. Pretehtati je treba zmanjšanje celotnega dnevnega odmerka naproksena (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Če celotni dnevni odmerek 1000 mg naproksena (500 mg dvakrat na dan) ni ustrezen, je treba uporabiti kombinacijo dveh monokomponentnih zdravil, z manjšo jakostjo naproksena ali drugim NSAID; poleg tega je treba ponovno oceniti potrebo po nadaljevanju gastroprotektivnega zdravljenja.

Zdravilo Combolly je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Starejše osebe (> 65 let)

Pri starejših osebah obstaja večje tveganje za resne posledice neželenih učinkov (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Če celotni dnevni odmerek 1000 mg naproksena (500 mg dvakrat na dan) ni ustrezen (npr. pri starejših osebah z okvarjenim delovanjem ledvic ali majhno telesno maso), je treba uporabiti drugo zdravilo z manjšo jakostjo naproksena ali druge NSAID v obliki kombinacije monokomponentnih zdravil; poleg tega je treba ponovno oceniti potrebo po nadaljevanju gastroprotektivnega zdravljenja.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Combolly pri otrocih v starosti od 0 do 18 let nista ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Tablete zdravila Combolly je treba zaužiti cele z vodo in se jih ne sme lomiti, gristi ali drobiti.

Zdravilo Combolly je priporočljivo vzeti vsaj 30 minut pred jedjo (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali preobčutljivost za substituirane benzimidazole
- anamneza astme, urtikarije ali alergijskih reakcij po uporabi acetilsalicilne kisline ali drugih NSAID (glejte poglavje 4.4)
- tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6)
- huda okvara jeter (npr. Child-Pugh C)
- hudo srčno popuščanje
- huda okvara ledvic

- aktivna peptična razjeda (glejte poglavje 4.4, učinki na gastrointestinalni trakt, *Naprosen*)
- gastrointestinalna krvavitev, cerebrovaskularna krvavitev ali druge hemoragične motnje (glejte poglavje 4.4, Hematološki učinki)
- zdravila Combolly se ne sme uporabljati sočasno z atazanavirjem in nelfinavirjem (glejte poglavji 4.4 in 4.5)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Kombinaciji zdravila Combolly in NSAID, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2, se je treba izogibati zaradi kumulativnega tveganja za resne neželene učinke, povezane z NSAID. Zdravilo Combolly se lahko uporablja z majhnimi odmerki acetilsalicilne kisline (glejte tudi poglavje 4.5).

Neželene učinke je mogoče omejiti na najmanjšo mero z uporabo najmanjšega učinkovitega odmerka v najkrajšem obdobju, ki je potrebno za obvladanje simptomov (glejte poglavje 4.2 ter tveganja za prebavila in kardiovaskularni sistem, spodaj).

Za preprečitev čezmernega zdravljenja mora zdravnik, ki predpiše zdravilo, glede na posameznikovo tveganje in upošteva značilnosti in izrazitost zdravljene osnovne bolezni, v klinično smiselnih intervalih oceniti, ali bi za zadostno obvladanje bolečine zadoščali manjši odmerki NSAID v obliki kombinacije monokomponentnih zdravil.

Če celotni dnevni odmerek 1000 mg naproksena (500 mg dvakrat na dan) ni ustrezen, je treba uporabiti alternativno zdravljenje z manjšo jakostjo naproksena ali drugega NSAID v obliki kombinacije monokomponentnih zdravil; poleg tega je treba ponovno oceniti potrebo po nadaljevanju gastroprotektivnega zdravljenja.

Med dejavniki tveganja za gastrointestinalne zaplete, povezane z NSAID, so visoka starost, sočasna uporaba antikoagulantov, kortikosteroidov, drugih NSAID, vključno z majhnimi odmerki acetilsalicilne kisline, kardiovaskularne bolezni, ki bolnika zelo prizadenejo, okužba s *Helicobacter pylori* in anamneza razjed na želodcu in/ali dvanajstniku in krvavitev v zgornjih prebavilih.

Pri bolnikih, ki imajo katero od naslednjih bolezni, se sme naprosen uporabiti le po natančni oceni razmerja med koristjo in tveganjem:

- akutne porfirije,
- sistemski eritematozni lupus ali mešano bolezen vezivnega tkiva, saj so bili pri teh bolnikih opisani redki primeri aseptičnega meningitisa.

Dolgotrajno zdravljeni bolniki (zlasti tisti, ki zdravilo jemljejo več kot 1 leto) potrebujejo redne kontrole.

Starejši

Naprosen: Pri starejših osebah je pogostnost neželenih učinkov večja, zlasti krvavitev in perforacij v prebavilih, ki so lahko smrtne (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Esomeprazol v zdravilu Combolly zmanjša incidenco razjed pri starejših osebah.

Učinki na gastrointestinalni trakt

Naprosen: Pri vseh NSAID so opisane krvavitve, razjede ali perforacije v prebavilih, ki so lahko smrtne, in se pojavijo kadarkoli med zdravljenjem, lahko s opozorilnimi simptomi ali brez njih, z anamnezo resnih gastrointestinalnih dogodkov ali brez nje.

Tveganje krvavitve, razjede ali perforacije v prebavilih z NSAID je večje z večjimi odmerki NSAID, pri bolnikih z anamnezo razjed, zlasti če jih je kot zaplet spremljala krvavitev ali perforacija (glejte poglavje 4.3), in pri starejših osebah. Ti bolniki morajo zdravljenje začeti z najmanjšim odmerkom, ki je na voljo.

Pri takšnih bolnikih pride v poštev kombinirano zdravljenje z zaščitnimi učinkovinami (npr. z mizoprostolom ali zaviralci protonske črpalke). To velja tudi za bolnike, ki potrebujejo sočasno nizkoodmerno zdravljenje z acetilsalicilno kislino ali drugimi zdravili, ki lahko povečajo ogroženost prebavil (glejte spodaj in 4.5). Esomeprazol, sestavila zdravila Combolly, je zaviralec protonske črpalke. Bolniki (še zlasti starejši bolniki) z anamnezo toksičnih učinkov na prebavilih morajo zdravniku povedati za vse neobičajne trebušne simptome, še posebej pa za krvavitev v prebavilih, še posebej v prvih obdobjih zdravljenja.

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki prejemajo NSAID sočasno z zdravili, ki bi lahko povečala tveganje za nastanek razjed ali krvavitev, npr. s peroralnimi kortikosteroidi, antikoagulant, kakršni so varfarin, selektivnimi zaviralci privzema serotonina ali zaviralci agregacije trombocitov, kakršna je acetilsalicilna kislina (za informacije o uporabi zdravila Combolly z nizkoodmerno acetilsalicilno kislino glejte poglavje 4.5).

V preskušanjih z zdravilom Combolly niso raziskovali zapletov razjed, kot so krvavitev, perforacija in obstrukcija.

Če se med zdravljenjem z zdravilom Combolly pojavi krvavitev ali razjeda v prebavilih, je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Nesteroidna protivnetna zdravila je treba previdno uporabljati pri bolnikih z anamnezo bolezni prebavil (ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen), ker se te bolezni lahko poslabšajo (glejte poglavje 4.8, Neželeni učinki).

Esomeprazol: V primeru katerikoli zaskrbljujočih simptomov (npr. močnega nenamernega hujšanja, ponavljajočega se bruhanja, disfagije, hematemeze ali melene) in pri sumu na razjedo na želodcu ali ugotovljeni razjedi na želodcu je treba izključiti maligno bolezen. Zdravljenje z magnezijevim esomeprazolatom namreč lahko ublaži simptome in zapozni postavitve diagnoze.

Dispepsija se še vedno lahko pojavi kljub dodatku esomeprazola v kombinirani tableti (glejte poglavje 5.1).

Zdravljenje z zaviralci protonske črpalke lahko rahlo poveča tveganje okužb gastrointestinalnega trakta, npr. z bakterijami, kakršne so *Salmonella* in *Campylobacter* (glejte poglavje 5.1)

Tako kot vsa zdravila, ki zavirajo kislino, lahko tudi esomeprazol zaradi hipo- ali aklorhidrije zmanjša absorpcijo vitamina B₁₂ (cianokobalamina). To je treba upoštevati pri bolnikih z zmanjšano telesno zalogo vitamina B₁₂ ali dejavniki tveganja za zmanjšano absorpcijo tega vitamina, ki prejemajo dolgotrajno zdravljenje.

Kardiovaskularni in cerebrovaskularni učinki

Naprosen: Bolnikom z anamnezo hipertenzije in/ali blagega do zmernega srčnega popuščanja je treba ustrezno svetovati in jih spremljati, kajti med zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili so opisani zastajanje tekočine in edemi.

Klinična preskušanja in epidemiološki podatki kažejo, da lahko uporabo koksibov in nekaterih NSAID (zlasti v velikih odmerkih in med dolgotrajnim zdravljenjem) spremlja majhno povečanje tveganja za arterijske trombotične dogodke (npr. miokardni infarkt ali možganska kap). Podatki sicer kažejo, da je uporaba naproksena (1000 mg na dan) morda povezana z manjšim tveganjem, a določenega tveganja ni mogoče izključiti.

Bolnike z neurejeno hipertenzijo, srčnim popuščanjem, razvito ishemično boleznijo srca, boleznijo perifernih arterij in/ali cerebrovaskularno boleznijo je dovoljeno zdraviti z naproksenom le po natančnem preudarku. Podoben preudarek je potreben pred uvedbo dolgotrajnega zdravljenja bolnikov z

dejavniki tveganja za kardiovaskularne dogodke (npr. s hipertenzijo, hiperlipidemijo, sladkorno boleznijo, kajenjem).

Učinki na ledvice

Naproxen: Dolgotrajna uporaba NSAID je povzročila ledvično papilarno nekrozo in druge okvare ledvic. Toksične učinke na ledvice so ugotovili tudi pri bolnikih, pri katerih imajo prostaglandini kompenzacijsko vlogo pri vzdrževanju perfuzije ledvic. Pri takšnih bolnikih lahko uporaba NSAID zmanjša nastajanje prostaglandinov sorazmerno z velikostjo odmerka in sekundarno zmanjša krvni pretok v ledvicah, to pa lahko sproži manifestno dekompenzacijo ledvic. Tveganje je največje pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, hipovolemijo, srčnim popuščanjem, motenim delovanjem jeter, pomanjkanjem soli, uporabnikov diuretikov in zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE) ali antagonistov receptorjev angiotenzina II ter pri starejših bolnikih. Prenehanju zdravljenja z NSAID običajno sledi okrevanje do stanja pred zdravljenjem (glejte tudi spodaj in poglavji 4.2 in 4.5).

Pri bolnikih, ki so jemali zdravila, ki vsebujejo esomeprazol in naproksen so opazili akutni tubulointeristijski nefritis (TIN). Pojavi se lahko kadarkoli med zdravljenjem z zdravilom Combolly (glejte poglavje 4.8).

Akutni tubulointeristijski nefritis lahko napreduje v odpoved ledvic.

V primeru suma na TIN je treba zdravljenje z zdravilom Combolly ustaviti in nemudoma začeti ustrezno zdravljenje.

Uporaba pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic

Naproksen in njegovi presnovki se v veliki meri (95 %) odstranijo z izločanjem v urinu preko glomerulne filtracije. Zato je treba naproksen pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic uporabljati zelo previdno, priporočljivo je kontrolirati kreatinin v serumu in/ali očistek kreatinina. Zdravilo Combolly je kontraindicirano pri bolnikih, ki imajo izhodiščni očistek kreatinina manj kot 30 ml/minuto (glejte poglavje 4.3).

Naproksen je v veliki meri vezan na beljakovine, zato hemodializa ne zmanjša njegove koncentracije v plazmi.

Nekaterim bolnikom je treba pred zdravljenjem z zdravilom Combolly in med zdravljenjem oceniti delovanje ledvic. To še posebej velja za bolnike s poslabšanim ledvičnim pretokom krvi zaradi pomanjkanja zunajceličnega volumna, ciroze jeter, omejitve natrija, srčnega popuščanja ali obstoječe bolezni ledvic. V to skupino lahko spadajo tudi nekateri starejši bolniki, pri katerih je mogoče pričakovati okvarjeno delovanje ledvic, in bolniki, ki prejemajo diuretike, zaviralce ACE ali antagoniste receptorjev angiotenzina II. Da bi pri teh bolnikih preprečili možnost čezmernega kopičenja presnovkov naproksena, pride v poštev zmanjšanje dnevnega odmerka.

Učinki na jetra

Bolnikom, ki prejemajo NSAID, se lahko pojavijo mejna zvišanja enega ali več jetrnih testov. Jetrne nepravilnosti so lahko posledica preobčutljivosti, ne neposredne toksičnosti. Opisani so bili redki primeri hudih jetrnih reakcij, vključno z zlatenico ter smrtnim fulminantnim hepatitisom, nekrozo jeter in odpovedjo jeter, v nekaterih primerih s smrtnim izidom.

Hepatorenalni sindrom

Uporaba NSAID je lahko pri bolnikih s hudo cirozo jeter povezana z akutno odpovedjo ledvic. Ti bolniki imajo hkrati pogosto tudi koagulopatijo zaradi nezadostnega nastajanja faktorjev strjevanja krvi.

Antiagregacijski učinki naproksena lahko pri teh bolnikih dodatno povečajo tveganje hudih krvavitev.

Hematološki učinki

Naproxen: Bolnike, ki imajo motnje strjevanja krvi ali prejemajo zdravila, ki zmotijo hemostazo, je treba med uporabo zdravil z naproksenom natančno spremljati.

Pri bolnikih z velikim tveganjem za krvavitve in bolnikih na polnem antikoagulantnem zdravljenju (npr. z derivati dikumarola) lahko obstaja večje tveganje za krvavitev, če sočasno dobijo zdravila, ki vsebujejo naproksen (glejte poglavje 4.5).

Naproksen zmanjša agregacijo trombocitov in podaljša čas krvavitve. Ta učinek je treba upoštevati pri določanju časa krvavitve.

Če se pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Combolly, kjerkoli pojavi aktivna in klinično pomembna krvavitev, je treba zdravljenje prekiniti.

Učinki na oči

Naproksen: Zaradi neželenih očesnih učinkov, ugotovljenih v študijah NSAID na živalih, je v primeru kakršnekoli spremembe ali motnje vida priporočljivo opraviti oftalmološki pregled.

Dermatološki učinki

Naproksen: V povezavi z uporabo NSAID so v obdobju trženja poročali o hudih kožnih reakcijah, nekaterih s smrtnim izidom, med njimi o eksfoliativnem dermatitisu, Stevens-Johnsonovemu sindromu (SJS), toksični epidermalni nekrolizi (TEN) in reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), ki so lahko življenje ogrožajoči ali smrtni (glejte poglavje 4.8). Kot kaže, je tveganje za pojav teh reakcij največje na začetku zdravljenja; večinoma se pojavijo v prvem mesecu zdravljenja. Pri bolnikih, ki so se zdravili z NSAID so poročali o reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS). Če se pojavijo simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravljenje z zdravilom Combolly takoj prekiniti. Če se je pri bolniku pojavil SJS ali TEN ali DRESS, se zdravljenja z zdravilom Combolly ne sme ponovno začeti in ga je treba trajno prekiniti ob prvem pojavu kožnega izpuščaja, lezij na sluznicah ali v primeru katerega koli drugega znaka preobčutljivosti.

Esomeprazol: zaviralci protonske črpalke so povezani z zelo redkimi primeri subakutnega kožnega eritematoznega lupusa (SCLE). Če se pojavijo lezije, zlasti na soncu izpostavljenih delih kože, in če jih spremlja artralgiya, mora bolnik nemudoma poiskati zdravniško pomoč, zdravnik pa mora razmisliti o prenehanju jemanja zdravila Combolly. SCLE po predhodnem zdravljenju z zaviralcem protonske črpalke lahko poveča tveganje za SCLE pri drugih zaviralcih protonske črpalke.

Anafilaktične (anafilaktoidne) reakcije

Naproksen: Pri občutljivih posameznikih se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije. Anafilaktične (anafilaktoidne) reakcije se lahko pojavijo tako pri bolnikih, ki imajo v anamnezi preobčutljivost po izpostavljenosti acetilsalicilni kislini, drugim NSAID ali zdravilom z naproksenom, kot pri bolnikih brez takšne anamneze. Pojavijo se lahko tudi pri osebah, ki imajo v anamnezi angioedem, bronhospastično reaktivnost (npr. astma), rinitis in nosne polipe.

Obstoječa astma

Naproksen: Uporaba acetilsalicilne kisline pri bolnikih z astmo, občutljivo na acetilsalicilno kislino, je bila povezana s hudim bronhospazmom, ki je lahko smrten. Pri takšnih bolnikih je bila opisana navzkrižna reaktivnost (vključno z bronhospazmom) med acetilsalicilno kislino in drugimi NSAID. Zato zdravila Combolly ne smejo dobiti bolniki s to obliko občutljivosti za acetilsalicilno kislino (glejte poglavje 4.3), pri bolnikih z obstoječo astmo pa je zdravilo Combolly treba uporabljati previdno.

Vnetje

Naproksen: Antipiretično in protivnetno delovanje naproksena lahko zmanjša povišano telesno temperaturo in druge znake vnetja in tako zmanjša njihov diagnostični pomen.

Plodnost žensk

Zdravilo Combolly lahko poslabša plodnost žensk, tako kot vsa zdravila, ki zavirajo

ciklooksigenazo/sintezo prostaglandinov. Zato ni priporočljivo za ženske, ki poskušajo zanositi. Pri ženskah, ki imajo težave z zanositvijo ali opravljajo preiskave zaradi neplodnosti, je treba razmisliti o prenehanju uporabe zdravila Combolly (glejte poglavje 4.6).

Kombinacija z drugimi zdravili:

Atazanavirja ni priporočljivo uporabljati hkrati z zaviralci protonske črpalke (glejte poglavje 4.5). Če se sočasni uporabi atazanavirja in zaviralca protonske črpalke ni mogoče izogniti, sta priporočljiva natančen klinični nadzor (npr. virusnega bremena) ter povečanje odmerka atazanavirja na 400 mg s 100 mg ritonavirja; ne smemo preseči odmerka 20 mg esomeprazola, zato se zdravila Combolly ne sme uporabljati sočasno z atazanavirjem (glejte poglavje 4.3).

Esomeprazol je zaviralec CYP2C19. Na začetku in na koncu zdravljenja z esomeprazolom je treba upoštevati možnost interakcij z zdravili, ki se presnavljajo s CYP2C19. Opazili so interakcijo med klopidoogrelom in esomeprazolom (glejte poglavje 4.5). Klinični pomen te interakcije je negotov. Zaradi previdnosti naj esomeprazola in klopidoogrela ne bi uporabljali sočasno.

Hipomagneziemija

Pri bolnikih, ki so vsaj tri mesece – v večini primerov pa eno leto – prejeli zaviralce protonske črpalke (ZPČ), kakršen je esomeprazol, je bila opisana huda hipomagneziemija. Pojavijo se lahko resni znaki hipomagneziemije, npr. utrujenost, tetanija, delirij, konvulzije, omotica in prekatne motnje srčnega ritma, vendar se lahko začnejo postopoma in ostanejo prezrti. Pri večini prizadetih bolnikov se je hipomagneziemija izboljšala po nadomeščanju magnezija in prenehanju uporabe ZPČ. Bolnikom, pri katerih je mogoče pričakovati dolgotrajno zdravljenje, in bolnikom, ki jemljejo ZPČ skupaj z digoksinom ali zdravili, ki lahko povzročijo hipomagneziemijo (npr. diuretiki), je priporočljivo izmeriti koncentracijo magnezija pred začetkom zdravljenja z ZPČ in jo med zdravljenjem redno kontrolirati.

Zlomi kosti

Zaviralci protonske črpalke, zlasti če so uporabljeni v velikih odmerkih in dolgo časa (> 1 leto), lahko zmerno povečajo tveganje za zlom kolka, zapestja in hrbtenice, predvsem pri starejših osebah in v prisotnosti drugih znanih dejavnikov tveganja. Opazovalne študije kažejo, da lahko zaviralci protonske črpalke povečajo celotno tveganje za zlome za 10 – 40 %. Nekaj tega povečanja je lahko posledica drugih dejavnikov tveganja. Bolniki s tveganjem za osteoporozo morajo biti deležni oskrbe v skladu s trenutnimi kliničnimi smernicami ter morajo uživati dovolj vitamina D in kalcija.

Vpliv na laboratorijske teste

Zvišana raven kromogranina A (CgA) lahko moti preiskave nevroendokrinih tumorjev. Da bi se izognili temu vplivu, je treba zdravljenje z zdravilom Combolly prekiniti vsaj 5 dni pred meritvami CgA (glejte poglavje 5.1). Če se vrednosti CgA in gastrina po začetni meritvi ne vrnejo v referenčno območje, je treba meritve ponoviti 14 dni po prenehanju zdravljenja z zaviralci protonske črpalke.

Laktoza

Zdravilo Combolly vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze, ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Combolly vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kontraindikacije za sočasno uporabo (glejte poglavje 4.3)

Protiretrovirusna zdravila

Opisano je, da omeprazol, racemat D + S omeprazola (esomeprazol), medsebojno deluje z nekaterimi protiretrovirusnimi zdravili. Klinični pomen in mehanizmi teh interakcij niso vedno znani. Zvišanje

želodčnega pH med zdravljenjem z omeprazolom lahko spremeni absorpcijo protiretrovirusnih zdravil. Drugi možni mehanizmi interakcij so prek CYP2C19. Opisano je, da se je med sočasno uporabo z omeprazolom zmanjšala serumska koncentracija nekaterih protiretrovirusnih zdravil, npr. atazanavirja in nelfinavirja. Sočasna uporaba omeprazola (40 mg enkrat na dan) s 300 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja je pri zdravih prostovoljcih bistveno zmanjšala izpostavljenost atazanavirju (približno 75 % zmanjšanje AUC, $C_{\max}$ in $C_{\min}$). Povečanje odmerka atazanavirja na 400 mg ni izravnavalo vpliva omeprazola na izpostavljenost atazanavirju. Sočasna uporaba z omeprazolom (40 mg na dan) je povprečno AUC, $C_{\max}$ in $C_{\min}$ nelfinavirja zmanjšala za 36–39 %, povprečno AUC, $C_{\max}$ in $C_{\min}$ farmakološko aktivnega presnovka M8 pa za 75–92 %.

Za druga protiretrovirusna zdravila, npr. sakvinavir, je bila opisana povečana koncentracija v serumu. Koncentracija nekaterih protiretrovirusnih zdravil v serumu pa se med sočasno uporabo z omeprazolom ni spremenila.

Študij medsebojnega delovanja z zdravilom Combolly in atazanavirjem niso izvedli. Zaradi podobnih farmakodinamičnih učinkov in farmakokinetičnih značilnosti omeprazola in esomeprazola se sočasno uporabo atazanavirja in nelfinavirja z esomeprazolom odsvetuje, sočasna uporaba zdravila Combolly pa je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Previdnost pri sočasni uporabi

Drugi analgetiki vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze 2

Sočasni uporabi dveh ali več nesteroidnih protivnetnih zdravil se je treba izogibati, ker lahko poveča tveganje neželenih učinkov, zlasti gastrointestinalnih razjed in krvavitev. Sočasna uporaba zdravila Combolly in drugih nesteroidnih protivnetnih zdravil, razen acetilsalicilne kisline v nizkih odmerkih (≤ 325 mg/dan), ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Acetilsalicilna kislina

Zdravilo Combolly se lahko uporablja sočasno z nizkoodmernim (≤ 325 mg/dan) zdravljenjem z acetilsalicilno kislino. V kliničnih preskušanjih pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Combolly v kombinaciji z nizkoodmerno acetilsalicilno kislino, ni bilo več razjed na želodcu kot pri bolnikih, ki so jemali samo zdravilo Combolly (glejte poglavje 5.1). Toda sočasna uporaba acetilsalicilne kisline in zdravila Combolly lahko vseeno poveča tveganje hudih neželenih učinkov (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Klinični farmakodinamski podatki kažejo, da lahko sočasna uporaba naproksena, ki traja več kot en dan zaporedoma, zavira učinek nizkoodmerne acetilsalicilne kisline na aktivnost trombocitov, ta zavora pa lahko traja do več dni po prenehanju zdravljenja z naproksenom. Klinični pomen tega medsebojnega delovanja ni znan.

Takrolimus

Tako kot pri vseh NSAID obstaja tveganje za nefrotoksičnost, če je naproksen uporabljen sočasno s takrolimusom. Poročali so, da sočasna uporaba esomeprazola zviša koncentracijo takrolimusa v serumu. Med zdravljenjem z zdravilom Combolly je treba pogosteje kontrolirati koncentracijo takrolimusa in delovanje ledvic (očistek kreatinina), odmerke takrolimusa pa prilagoditi, če je treba.

Ciklosporin

Tako kot z vsemi NSAID, je potrebna previdnost v primeru sočasne uporabe ciklosporina, ker obstaja večje tveganje nefrotoksičnosti.

Diuretiki

Klinične študije in opažanja v obdobju trženja so pokazala, da lahko NSAID pri nekaterih bolnikih zmanjšajo natriuretični učinek furosemda in tiazidov. Ta odziv so pripisali zavrtju ledvične sinteze prostaglandinov. Med sočasnim zdravljenjem z NSAID je treba te bolnike natančno spremljati glede znakov odpovedi ledvic in za preverjanje diuretične učinkovitosti (glejte poglavje 4.4).

Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI)

Sočasna uporaba NSAID, vključno s selektivnimi zaviralci COX-2, in selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina poveča tveganje krvavitev v prebavilih (glejte poglavje 4.4).

Kortikosteroidi

Med uporabo kortikosteroidov v kombinaciji z NSAID (vključno s selektivnimi zaviralci COX-2) obstaja večje tveganje krvavitev v prebavilih. Pri sočasni uporabi NSAID in kortikosteroidov je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci ACE/antagonisti receptorjev angiotenzina II

Poročila navajajo, da lahko NSAID zmanjšajo antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II. NSAID lahko tudi povečajo tveganje za okvaro ledvic, povezano z uporabo zaviralcev ACE ali antagonistov receptorjev angiotenzina II. Kombinacijo NSAID in zaviralcev ACE ali antagonistov receptorjev angiotenzina II je treba pri bolnikih, ki so starejši, hipovolemični ali imajo okvarjeno delovanje ledvic, uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Digoksin

Če so NSAID uporabljeni hkrati s srčnimi glikozidi, kot je digoksin, lahko povečajo koncentracijo srčnih glikozidov v plazmi.

Litij

NSAID so povečali koncentracijo litija v plazmi in zmanjšali ledvični očistek litija. Te učinke so pripisali zavrtju ledvične sinteze prostaglandinov z NSAID. Zato je treba v primeru sočasne uporabe NSAID in litija bolnike natančno spremljati glede znakov toksičnosti litija.

Metotreksat

Pri nekaterih bolnikih so med uporabo skupaj z zaviralci protonske črpalke opazili zvišanje koncentracije metotreksata. Opisano je, da NSAID v živalskem modelu zmanjšajo tubularno sekrecijo metotreksata. To bi lahko nakazovalo, da lahko tako esomeprazol kot naproksen povečata toksičnost metotreksata. Klinični pomen je verjetno večji pri bolnikih, ki prejemajo velike odmerke metotreksata, in pri bolnikih z motenim delovanjem ledvic. Med sočasno uporabo zdravila Combolly in metotreksata je potrebna previdnost. Med uporabo velikih odmerkov metotreksata je priporočljivo prehodno prenehanje jemanja zdravila Combolly.

Sulfonilsečnine, hidantoini

Naproksen je v veliki meri vezan na albumin v plazmi, zato obstaja teoretična možnost medsebojnih delovanj z drugimi zdravili, vezanimi na albumine, npr. s sulfonilsečninami in hidantoini. Bolnike, ki sočasno prejemajo naproksen in katerega od hidantoinov, sulfonamidov ali sulfonilsečnin, je treba spremljati zaradi morebitne prilagoditve odmerka, če je potrebna.

Klopidogrel

Rezultati študije pri zdravih preiskovancih so pokazali farmakokinetično (FK)/farmakodinamično (FD) medsebojno delovanje med klopidogrelom (300-mg polnilni odmerek/75 mg dnevni vzdrževalni odmerek) in esomeprazolom (40 mg na dan peroralno), ki je zmanjšalo izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogrela za povprečno 40 % in je posledično zmanjšalo največje zavrtje (z ADP inducirane) agregacije trombocitov za povprečno 14 %.

V študiji pri zdravih preiskovancih se je izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogrela v primeru uporabe fiksnega odmerka kombinacije 20 mg esomeprazola in 81 mg acetilsalicilne kisline skupaj s klopidogrelom zmanjšala za skoraj 40 % v primerjavi z uporabo samega klopidogrela. Največja raven zavrtja (z ADP inducirane) agregacije trombocitov pa je bila pri preiskovancih v obeh skupinah enaka.

Kliničnih študij o medsebojnem delovanju klopidogeta in fiksne kombinacije naproksena in esomeprazola (zdravilo Combolly) niso izvedli.

Opazovalne in klinične študije so dale razhajajoče se podatke o kliničnih posledicah farmakokinetičnega/farmakodinamičnega medsebojnega delovanja esomeprazola in klopidogeta, kar zadeva večje kardiovaskularne dogodke. Zaradi previdnosti naj zdravila Combolly in klopidogeta ne bi uporabljali sočasno (glejte poglavje 4.4).

Antikoagulant in zaviralci agregacije trombocitov

Nesteroidna protivnetna zdravila lahko povečajo učinek peroralnih antikoagulantov (npr. varfarina, dikumarola), heparinov in zaviralcev agregacije trombocitov (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba 40 mg esomeprazola pri bolnikih, zdravljenih z varfarinom, je pokazala, da so bili časi koagulacije v sprejemljivem razponu, kljub rahlemu povečanju najmanjše plazemske koncentracije v stanju ravnovesja manj aktivnega R-izomera varfarina. Kljub temu so bili v obdobju po začetku trženja opisani primeri klinično pomembnega zvišanja INR pri sočasnem zdravljenju z varfarinom. Ob uvedbi ali končanju zdravljenja z varfarinom ali drugimi kumarinskimi derivati je priporočljivo natančno spremljanje.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta

Naprosen in drugi NSAID lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek propranolola in drugih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta.

Probenecid

Sočasno uporabljeni probenecid poveča koncentracijo naproksenatnega aniona v plazmi in bistveno podaljša njegovo razpolovni čas.

Zdravila, katerih absorpcija je odvisna od želodčnega pH

Zavrtje želodčne kisline med zdravljenjem z esomeprazolom in drugimi zaviralci protonske črpalke lahko zmanjša ali poveča absorpcijo zdravil, katerih absorpcija je odvisna od pH v želodcu. Tako kot med uporabo drugih zdravil, ki zmanjšajo želodčno kislost, se lahko tudi med uporabo esomeprazola zmanjša absorpcija zdravil, kot so npr. ketokonazol, itraconazol, posakonazol in erlotinib in poveča absorpcija zdravil kot je npr. digoksin. Sočasni uporabi s posakonazolom in erlotinibom se je treba izogniti. Sočasno zdravljenje z omeprazolom (20 mg na dan) in digoksinom je pri zdravih preiskovancih povečalo biološko uporabnost digoksina za 10 % (do 30 % pri dveh od desetih preiskovancev).

Druge informacije o medsebojnem delovanju z zdravili

Študije, ki so ocenjevale sočasno uporabo esomeprazola z naproksenom (neselektivnim NSAID) ali rofekoksibom (za COX-2 selektivnim NSAID), niso odkrile klinično pomembnih medsebojnih delovanj.

Tako kot velja za druge NSAID, lahko sočasna uporaba holestiramina upočasni absorpcijo naproksena.

Pri zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba 40 mg esomeprazola povzročila 32 % povečanje AUC (površine pod krivuljo plazemske koncentracije po času) cisaprida in 31 % podaljšanje njegovega razpolovnega časa eliminacije ($t_{1/2}$), a brez pomembnega povečanja največje koncentracije v plazmi. Rahlo podaljšanje intervala QTc, opaženo po uporabi samega cisaprida, se ni dodatno povečalo, ko je bil cisaprid uporabljen v kombinaciji z esomeprazolom (glejte tudi poglavje 4.4).

Ugotovljeno je, da esomeprazol ne vpliva klinično pomembno na farmakokinetiko amoksicilina in kinidina.

Esomeprazol zavira CYP2C19, ki je glavni encim za presnovo esomeprazola. Esomeprazol se presnavlja tudi s CYP3A4. V zvezi s temi encimi je bilo opaženo naslednje:

- Sočasna uporaba 30 mg esomeprazola je za 45 % zmanjšala očistek diazepama, ki je substrat CYP2C19. Ni verjetno, da bi bilo to medsebojno delovanje klinično pomembno.
- Sočasna uporaba 40 mg esomeprazola je pri bolnikih z epilepsijo zvečala najmanjšo koncentracijo fenitoina v plazmi v stacionarnem stanju za 13 %.
- Sočasna uporaba esomeprazola in kombiniranega zaviralca CYP2C19 in CYP3A4, npr. vorikonazola, lahko več kot podvoji izpostavljenost esomeprazolu.
- Sočasna uporaba esomeprazola in zaviralca CYP3A4, klaritromicina (500 mg dvakrat na dan) je podvojila izpostavljenost (AUC) esomeprazolu.

Odmerka esomeprazola ni treba prilagoditi v nobenem od teh primerov.

Zdravila, ki inducirajo CYP2C19 ali CYP3A4 ali oba (npr. rifampicin in šentjanževka), lahko zmanjšajo koncentracijo esomeprazola v serumu, ker povečajo njegovo presnovo.

Omeprazol in esomeprazol delujeta kot zaviralca CYP2C19. V navzkrižni študiji je omeprazol, uporabljen v 40 mg odmerkih pri zdravih preiskovancih, povečal C_{max} cilostazola za 18 % in njegovo AUC za 26 % ter C_{max} enega od njegovih aktivnih presnovkov za 29 % in AUC za 69 %.

Podatki pridobljeni na živalih kažejo, da lahko nesteroidna protivnetna zdravila povečajo tveganje za pojav konvulzij v povezavi s kinolonskimi antibiotiki. Pri bolnikih, ki prejemajo kinolone, lahko obstaja večje tveganje konvulzij.

Vpliv zdravila na laboratorijske preiskave

Naproxen lahko zmanjša agregacijo trombocitov in podaljša čas krvavitve. Ta učinek je treba upoštevati pri določanju časa krvavitve.

Uporaba naproksena lahko povzroči zvišanje vrednosti 17-ketogenih steroidov v urinu zaradi medsebojnega delovanja zdravila in/ali njegovih presnovkov z m-di-nitrobenzenom, ki se uporablja v tem preizkusu. Sicer ne kaže, da bi se pojavili artefakti pri meritvah 17-hidroksi-kortikosteroidov (Porter-Silberjev test). Kljub temu naj bi zdravljenje z naproksenom začasno prekinili 72 ur pred preiskavami delovanja nadledvičnih žlez, če bo uporabljen Porter-Silberjev test.

Naproxen lahko vpliva na nekatere urinske preizkuse za določanje 5-hidroksiindolacetne kisline (5HIAA).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Naproxen:

Zavrtje sinteze prostaglandinov lahko neugodno vpliva na nosečnost in/ali razvoj zarodka oz. ploda. Podatki epidemioloških študij kažejo večje tveganje za spontane splave, srčne napake in gastroshizo po uporabi zaviralcev sinteze prostaglandinov v zgodnji nosečnosti. Absolutno tveganje za kardiovaskularne malformacije se je povečalo z manj kot 1 % na približno 1,5 %. Tveganje se verjetno povečuje z odmerkom in trajanjem zdravljenja. Pri živalih uporaba zaviralca sinteze prostaglandinov poveča pred- in postimplantacijske izgube in embrio-fetalno smrtnost. Poleg tega so med uporabo zaviralcev sinteze prostaglandinov v obdobju organogeneze ugotovili večjo incidenco različnih malformacij, vključno z malformacijami srca in ožilja (glejte poglavje 5.3).

Ženske, ki poskušajo zanositi, in nosečnice v prvem in drugem trimesečju nosečnosti ne smejo dobiti zdravila Combolly, razen če možna korist za bolnico odtehta možno tveganje za plod. Od 20. tedna nosečnosti naprej lahko uporaba zdravila Combolly povzroči oligohidramnijo, ki je posledica motenj delovanja ledvic pri plodu. To se lahko pojavi kmalu po začetku zdravljenja in je po prekinitvi običajno reverzibilno. Poleg tega so po zdravljenju v drugem trimesečju poročali o konstrikciji arterioznega

duktusa, ki je večinoma po prenehanju zdravljenja izzvenela. Če ženska, ki poskuša zanositi, ali ženska v prvem in drugem tromesečju nosečnosti jemlje zdravilo Combolly, mora odmerek ostati čim manjši, trajanje zdravljenja pa čim krajše.

Po večdnevni izpostavljenosti zdravilu Combolly od 20. tedna nosečnosti dalje je treba razmisliti o prenatalnem spremljanju glede oligohidramnija in konstrikcije arterioznega duktusa. Če se ugotovi oligohidramnija ali konstrikcija arterioznega duktusa, je treba uporabo zdravila Combolly prekiniti.

V tretjem trimesečju nosečnosti lahko vsi zaviralci sinteze prostaglandinov pri plodu povzročijo:

- kardiopulmonalne toksične učinke (s prezgodnjo konstrikcijo/zaprtjem arterioznega duktusa in pljučno hipertenzijo),
- moteno delovanje ledvic (glejte zgoraj)

pri materi in novorojenčku pa lahko na koncu nosečnosti:

- podaljšajo čas krvavitve, zaradi antiagregacijskega učinka, ki se lahko pojavi tudi po majhnih odmerkih,
- zavrejo krčenje maternice in tako zapoznijo ali podaljšajo porod.

Zato je zdravilo Combolly v tretjem trimesečju nosečnosti kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Esomeprazol:

Podatkov o uporabi esomeprazola pri nosečnicah je malo. Podatki epidemioloških študij na podlagi večjega števila izpostavljenih nosečnosti med uporabo racemne zmesi omeprazola ne kažejo vpliva na pojavljanje malformacij ali fetotoksičnih učinkov. Študije z esomeprazolom na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na razvoj zarodka oziroma ploda. Študije z racemno zmesjo na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, porod ali postnatalni razvoj.

Dojenje

Naproxen se v majhni količini izloča v materinem mleku. Ni znano, ali se esomeprazol izloča v materinem mleku. Objavljeno poročilo o primeru z racemno zmesjo omeprazola navaja izločanje majhne količine v materinem mleku pri človeku (na telesno maso prilagojeni odmerek < 7 %). Zdravila Combolly se ne sme uporabljati med obdobjem dojenja.

Plodnost

Uporaba NSAID kot je naproxen, lahko poslabša plodnost ženske. Uporaba zdravila Combolly ni priporočljiva pri ženskah, ki poskušajo zanositi (glejte poglavje 4.4).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Nekateri neželeni učinki (npr. omotica), opisani po uporabi zdravila Combolly, lahko zmanjšajo reakcijsko sposobnost, zato ima zdravilo Combolly vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, ki pa je majhen.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Esomeprazol s takojšnjim sproščanjem je dodan v tableto z namenom zmanjšanja incidence gastrointestinalnih neželenih učinkov naproksena. Ugotovljeno je, da zdravilo Combolly bistveno zmanjša pojavljanje razjed na želodcu in z NSAID povezanih neželenih učinkov v zgornjih prebavilih v primerjavi z naproksenom uporabljenim samostojno (glejte poglavje 5.1).

Med zdravljenjem z zdravilom Combolly v celotni študijski populaciji (n = 1157) ni bilo novih izsledkov glede varnosti v primerjavi z dobro znanimi varnostnimi značilnostmi obeh posameznih učinkovin, naproksena in esomeprazola.

Tabelarični povzetek neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti in organskem sistemu. Kategorije pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

1 Combolly

Naslednji neželeni učinki so bili opisani pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo naproksen/esomeprazol v kliničnih preskušanjih.

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Infekcijske in parazitske bolezni			okužba	divertikulitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				eozinofilija, levkopenija
Bolezni imunskega sistema				preobčutljivostne reakcije
Presnovne in prehranske motnje			motnja apetita	zastajanje tekočine, hiperkaliemija, hiperurikemija
Pshiatrične motnje			anksioznost, depresija, nespečnost	zmedenost, nenormalnosti sanj
Bolezni živčevja		omotica, glavobol, motnje okušanja	parestezije, sinkopa	zaspanost, tremor
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			tinitus, vrtoglavica	
Srčne bolezni			motnje srčnega ritma, palpitacije	miokardni infarkt, tahikardija
Žilne bolezni		hipertenzija		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			astma, bronhospazem, dispneja	

Bolezni prebavil	dispepsija	bolečine v trebuhu, zaprtost, driska, ezofagitis, flatulenca, razjede na želodcu/dvanajstniku*, gastritis, navzea, bruhanje	suha usta, spahovanje, krvavitve v prebavilih, stomatitis	glositis, hematemeza, rektalna krvavitve
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj na koži	dermatitis, hiperhidroza, srbenje, urtikarija	alopecija, ekhimoze
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgija	mialgija	
Bolezni sečil				proteinurija, odpoved ledvic
Motnje reprodukcije in dojk				menstrualne motnje
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		edemi	astenija, utrujenost, pireksija	
Preiskave			nenormalni testi delovanja jeter, zvišan kreatinin v serumu	

*kot je bilo ugotovljeno z načrtovano rutinsko endoskopijo

2 Naproksen

Naslednji neželeni učinki so bili opisani pri bolnikih, ki so jemali naproksen v kliničnih preskušanjih in na podlagi poročanja v obdobju trženja zdravila.

	Pogosti	Občasni/redki	neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	divertikulitis	aseptični meningitis, okužba, sepsa	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		agranulocitoza, aplastična anemija, eozinofilija, granulocitopenija, hemolitična anemija, levkopenija, limfadenopatija, pancitopenija, trombocitopenija	
Bolezni imunskega sistema		anafilaktične reakcije, anafilaktoidne reakcije, preobčutljivostne reakcije	
Presnovne in prehranske motnje		motnja apetita, zastajanje tekočine, hiperglikemija, hiperkaliemija, hiperurikemija,	

		hipoglikemija, spremembe telesne mase	
Pshiatrične motnje	depresija, nespečnost	agitiranost, anksioznost, zmedenost, nenormalnosti sanj, halucinacije, živčnost	
Bolezni živčevja	omotica, zaspanost, glavobol, omedlevica, vrtoglavica	kognitivna disfunkcija, koma, konvulzije, nezmožnost koncentracije, optični nevritis, parestezije, sinkopa, tremor	
Očesne bolezni	motnje vida	zamegljen vid, konjunktivitis, motnjavost roženice, papiledem, papilitis	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus, motnje sluha	okvara sluha	
Srčne bolezni	palpitacije	motnje srčnega ritma, kongestivno srčno popuščanje, miokardni infarkt, tahikardija	
Žilne bolezni		hipertenzija, hipotenzija, vaskulitis	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	astma, bronhospazem, eozinofilni pnevmonitis, pljučnica, pljučni edem, depresija dihanja	
Bolezni prebavil	dispepsija, bolečine v trebuhu, navzea, bruhanje, driska, zaprtost, zgaga, peptične razjede, stomatitis	suha usta, ezofagitis, razjede na želodcu, gastritis, glositis, spahovanje, flatulenca, razjede na želodcu/dvanajstniku, krvavitve in/ali perforacija v prebavilih, melena, hematemeza, pankreatitis, kolitis, poslabšanje vnetne črevesne bolezni (ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen), nepeptične gastrointestinalne razjede, rektalna krvavitev, ulcerativni stomatitis	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		holestaza, hepatitis, zlatenica, odpoved jeter	
Bolezni kože in podkožja	srbenje, ekhimoze, purpura, izpuščaj na koži	alopecija, eksantem, urtikarija, bulozne reakcije vključno s Stevens-	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) (glejte

		Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo (TEN), multiformni eritem, nodozni eritem, fiksni medikamentozni izpuščaj, <i>lichen planus</i> , sistemski eritematozni lupus, fotosenzitivni dermatitis, fotosenzibilnostne reakcije, vključno z redkimi primeri, podobnimi pozni kožni porfiriji (<i>pseudoporphyria</i>), eksfoliativni dermatitis, angionevrotični edem, pustulozna reakcija	poglavje 4.4)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišična šibkost, mialgija	
Bolezni sečil		glomerularni nefritis, hematurija, tubulointersticijski nefritis (z možnim napredovanjem do ledvične odpovedi), nefrotski sindrom, oligurija/poliurija, proteinurija, odpoved ledvic, ledvična papilarna nekroza, tubularna nekroza	
Motnje reprodukcije in dojk		neplodnost, menstrualne motnje	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost, edemi, znojenje, žeja	astenija, splošno slabo počutje, pireksija	
Preiskave		nenormalni testi delovanja jeter, podaljšan čas krvavitve, zvišan kreatinin v serumu	

3 Esomeprazol

V programu kliničnih preskušanj z gastrozistentnim esomeprazolom in/ali med njegovo uporabo v obdobju po začetku trženja so ugotovili ali posumili na naslednje neželene učinke. Za nobenega ni bilo ugotovljeno, da bi bil odvisen od odmerka.

	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			levkopenija, trombocitopenija	agranulocitoza, pancitopenija	
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivostne reakcije, npr. povišana telesna temperatura, angioedem in anafilaktična reakcija/šok		
Presnovne in prehranske motnje		periferni edemi	hiponatriemija		hipomagneziemija; huda hipomagneziemija lahko povzroči hipokalcemijo; hipomagneziemijo lahko spremlja tudi hipokaliemija
Pshiatrične motnje		nespečnost	agitiranost, zmedenost, depresija	agresivnost, halucinacije	
Bolezni živčevja	glavobol	omotica, parestezije, zaspanost	motnje okušanja		
Očesne bolezni			zamegljen vid		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtoглаvica			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			bronhospazem		
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, driska, flatulenca, navzea/bruhanje, zaprtost, benigni polipi fundusnih žlez	suha usta	stomatitis, gastrointestinalna kandidoza	mikroskopski kolitis	

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišanje jetrnih encimov	hepatitis z zlatenico ali brez nje	odpoved jeter, hepatična encefalopatija pri bolnikih z obstoječo boleznijo jeter	
Bolezni kože in podkožja		dermatitis, srbenje, urtikarija, izpuščaj	alopecija, fotosenzitivnost	multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)	subakutni kožni eritematozni lupus (glejte poglavje 4.4)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		zlomi kolka, zapestja ali hrbtenice (glejte poglavje 4.4)	artralgija, mialgija	mišična šibkost	
Bolezni sečil				tubulointersticijski nefritis (z možnim napredovanjem do ledvične odpovedi)	
Motnje reprodukcije in dojk				ginekomastija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			splošno slabo počutje, močnejše znojenje		

Opis izbranih neželenih učinkov

Naproksen

Klinična preskušanja in epidemiološki podatki kažejo, da lahko uporabo koksibov in nekaterih NSAID (zlasti v velikih odmerkih in med dolgotrajnim zdravljenjem) spremlja majhno povečanje tveganja za arterijske trombotične dogodke (npr. miokardni infarkt ali možganska kap). Čeprav podatki kažejo, da je uporaba naproksena (1000 mg na dan) najverjetneje povezana z manjšo stopnjo tveganja, tveganja ni mogoče povsem izključiti (glejte poglavje 4.4).

V povezavi z zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili so bili opisani edemi, hipertenzija in srčno popuščanje.

Najpogostejše zabeleženi neželeni učinki so učinki na prebavila. Pojavijo se lahko peptične razjede, perforacija ali krvavitev v prebavilih, včasih s smrtnim izidom, zlasti pri starejših osebah (glejte poglavje 4.4). Po uporabi so bili opisani navzea, bruhanje, driska, flatulenca, zaprtost, dispepsija, bolečine v trebuhu, melena, hematemeza, ulcerativni stomatitis, poslabšanje kolitisa in Crohnove bolezni (glejte poglavje 4.4, Posebna opozorila in previdnostni ukrepi). Redkeje so opažali gastritis.

Zdravilo Combolly je bilo razvito z esomeprazolom za zmanjšanje incidence gastrointestinalnih

neželenih učinkov naproksena. Dokazano je, da značilno zmanjša pojavljanje razjed na želodcu in/ali dvanajstniku ter z NSAID povezanih neželenih učinkov na zgornjih prebavilih v primerjavi s samim naproksenom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Kliničnih podatkov o prevelikem odmerjanju zdravila Combolly ni.

Pričakovati je, da bi se učinki prevelikega odmerjanja zdravila Combolly odražali predvsem v učinkih prevelikega odmerjanja naproksena.

Simptomi

Povezani s prevelikim odmerjanjem naproksena

Pomembno preveliko odmerjanje naproksena lahko povzroči letargijo, omotico, zaspanost, bolečine v epigastriju, nelagodje v trebuhu, zgago, težave z želodcem, navzeo, prehodne spremembe delovanja jeter, hipoprotrombinemijo, moteno delovanje ledvic, metabolično acidozo, apnejo, dezorientiranost ali bruhanje.

Pojavi se lahko krvavitev v prebavilih. Pojavijo se lahko hipertenzija, akutna odpoved ledvic, depresija dihanja in koma, a so redke. Pri terapevtskih odmerkih NSAID so bile opisane anafilaktoidne reakcije, ki se lahko pojavijo tudi po prevelikem odmerjanju. Pri nekaj bolnikih so se pojavile konvulzije, vendar ni jasno, ali so bile povezane z zdravilom ali ne. Ni znano, kolikšen odmerek zdravila bi bil smrtno nevaren.

Povezani s prevelikim odmerjanjem esomeprazola

Simptomi, opisani po namernem prevelikem odmerjanju esomeprazola (iz omejenih izkušenj z odmerki, večjimi od 240 mg/dan), so prehodni. Enkratni odmerki 80 mg esomeprazola niso povzročili simptomov.

Obvladovanje

Povezano z naproksenom

Po prevelikem odmerjanju NSAID je treba bolnike obravnavati simptomatsko in s podporno oskrbo, zlasti glede učinkov na prebavila in okvaro ledvic. Specifičnih antidotov ni.

Naproksen je v veliki meri vezan na beljakovine, zato hemodializa ne zmanjša njegove koncentracije v plazmi. Pri bolnikih, pregledanih v 4 urah po zaužitju, ki imajo simptome, ali po znatno prevelikem odmerjanju so lahko indicirani bruhanje in/ali aktivno oglje (od 60 do 100 g pri odraslih, od 1 do 2 g/kg pri otrocih) in/ali osmotska odvajala. Forsirana diureza, alkalizacija urina ali hemoperfuzija morda ne bodo koristile, ker je vezava na beljakovine velika.

Povezano z esomeprazolom

Specifičen antidot ni znan. Esomeprazol je v veliki meri vezan na beljakovine v plazmi in se zato ne dializira zlahka. Kot vedno v primeru prevelikega odmerjanja mora biti zdravljenje simptomatsko in

uporabiti je treba splošne podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: naproksen in esomeprazol. Oznaka ATC: M01AE52

Mehanizem delovanja

Kombinacija naproksen/esomeprazol je bila razvita v obliki tablete z zaporednim sproščanjem učinkovin, ki vsebuje magnezijev esomeprazolat v plasti s takojšnjim sproščanjem in naproksen v gastrozistentnem jedru s podaljšanim sproščanjem. Posledično se esomeprazol sprosti v želodcu, preden se v tankem črevesu začne raztapljati naproksen. Gastrozistentna obloga prepreči sproščanje naproksena pri pH pod 5 in to zagotavlja zaščito pred možnimi lokalnimi toksičnimi učinki naproksena na želodec.

Zaradi podaljšane sproščanja naproksena zdravilo Combolly ni namenjeno zdravljenju akutnih bolečin in pri njih tudi ni raziskano.

Naproksen je NSAID z analgetičnimi in antipiretičnimi lastnostmi. Tako kot velja za druge NSAID, mehanizem delovanja naproksenatnega aniona ni povsem pojasnjen, a morda je povezan z zavrtjem prostaglandin-sintaze.

Esomeprazol je S-enantiomer omeprazola in zmanjša izločanje želodčne kisline prek specifičnega mehanizma delovanja. Esomeprazol je šibka baza. V močno kislem okolju sekretornih kanalčkov parietalnih celic se koncentrira in pretvori v aktivno obliko ter zavira encim H^+K^+ -ATP-sintazo – kislinsko črpalko. Zavre bazalno in stimulirano izločanje želodčne kisline.

Farmakodinamski učinki

Vpliv na izločanje želodčne kisline

Optimalen učinek (vzdrževanje visokega pH v želodcu) je bil dosežen z obliko kombinacije naproksen/esomeprazol, ki vsebuje 20 mg esomeprazola. Po 9 dneh uporabe kombinacije naproksen/esomeprazol dvakrat na dan pri zdravih prostovoljcih se je želodčni pH nad 4 ohranil povprečno 17,1 ure (standardni odklon (SD) 3,1). Ustrezna vrednost za 20 mg esomeprazola je bila 13,6 ure (standardni odklon (SD) 2,4).

Drugi učinki, povezani z zaviranjem izločanja kisline

Med zdravljenjem z antisekrecijskimi zdravili se zaradi zmanjšane izločanja kisline zviša gastrin v serumu. Zaradi manjše kislosti v želodcu se zviša tudi kromogranin A (CgA). Višja koncentracija CgA lahko ovira preiskave glede nevroendokrinih tumorjev. Poročila v literaturi kažejo, da je treba zdravljenje z zaviralci protonske črpalke (PPI- *proton pump inhibitors*) ukiniti med 5 do 14 dni pred meritvijo CgA. S tem se koncentracija CgA, ki bi lahko bila po zdravljenju s PPI navidezno povišana, vrne v referenčno območje.

Pri nekaterih bolnikih so med dolgotrajnim zdravljenjem z esomeprazolom opazili povečanje števila enterokromafinim podobnih celic (ECL); to je morda posledica večje koncentracije gastrina v serumu. Ti izsledki ne veljajo za klinično pomembne.

Opisano je, da se med dolgotrajnim zdravljenjem z antisekrecijskimi zdravili nekoliko pogosteje pojavljajo ciste želodčnih žlez. Te spremembe so fiziološka posledica izrazito zavrtega izločanja želodčne kisline, so benigne in po vsem sodeč reverzibilne.

Zmanjšana kislost v želodcu zaradi kakršnegakoli vzroka, vključno z zaviralci protonske črpalke, v želodcu poveča število bakterij, ki so običajno prisotne v gastrointestinalnem traktu. Zdravljenje z

zaviralci protonske črpalke lahko rahlo poveča tveganje okužb gastrointestinalnega trakta, npr. z bakterijami, kakršne so *Salmonella* in *Campylobacter* in, pri hospitaliziranih bolnikih, morda tudi *Clostridium difficile*.

Klinična učinkovitost in varnost

V vseh kliničnih študijah je 491 bolnikov jemalo kombinacijo naproksen/esomeprazol 6 mesecev, 135 bolnikov pa 12 mesecev. V dveh randomiziranih, dvojno slepih, z učinkovino kontroliranih študijah je bila incidenca razjed na želodcu in dvanajstniku med 6-mesečnim obdobjem zdravljenja značilno manjša s kombinacijo naproksen/esomeprazol kot z gastrozistentnim naproksenom 500 mg dvakrat na dan (brez esomeprazola ali drugega zaviralca protonske črpalke). Pri udeležencih je zaradi visoke starosti ali anamneze razjed na želodcu ali dvanajstniku obstajalo vnaprejšnje večje tveganje razjed zaradi NSAID. Bolniki pozitivni na *H. pylori* v ta preskušanja niso bili vključeni.

Incidenca razjed na želodcu je bila za kombinacijo naproksen/esomeprazol 5,6 % in z gastrozistentnim naproksenom 23,7 % (6-mesečni podatki 2 endoskopskih študij). Pri kombinaciji naproksen/esomeprazol je bilo tudi značilno manjše pojavljanje razjed na dvanajstniku v primerjavi z gastrozistentnim naproksenom (0,7 % v primerjavi s 5,4 %) (6-mesečni podatki 2 endoskopskih študij).

Kombinacija naproksen/esomeprazol je v teh preskušanjih tudi značilno zmanjšala pojavljanje vnaprej opredeljenih, z NSAID povezanih neželenih učinkov v zgornjih prebavilih v primerjavi z gastrozistentnim naproksenom (53,3 % v primerjavi s 70,4 % (kumulativni podatki)).

V preskušanja s kombinacijo naproksen/esomeprazol so bili vključeni le bolniki s tveganjem za gastrointestinalne razjede, povezane z NSAID, npr. bolniki, starejši od 50 let ali s predhodno nezapleteno razjedo; dovoljena je bila vključitev oseb, ki so sočasno jemale majhne odmerke acetilsalicilne kisline (LDA – *low-dose acetylsalicylic acid*). Analize podskupin so glede učinkovitosti zdravljenja Combolly za preprečevanje gastrointestinalnih razjed potrdile enak trend, kot je bil ugotovljen za celotno populacijo. Med uporabniki majhnih odmerkov acetilsalicilne kisline je bila incidenca gastrointestinalnih razjed v skupini s kombinacijo naproksen/esomeprazol (n = 99) 4,0 % (95 % IZ: 1,1–10,0 %) v primerjavi s 32,4 % (95 % IZ: 23,4–42,3 %) v skupini, ki je dobivala gastrozistentno obliko samega naproksena (n = 102). Pri starejših osebah od 60 let je bila incidenca gastrointestinalnih razjed v skupini s kombinacijo naproksen/esomeprazol 3,3 % (95 % IZ: 1,3–6,7 %; n = 212) in v skupini, ki je dobivala gastrozistentno obliko samega naproksena 30,1 % (95 % IZ: 24,0–36,9 %; n = 209).

V dveh kliničnih preskušanjih je kombinacija naproksen/esomeprazol v 6-mesečnem obdobju povzročila manj težav v zgornjem delu trebuha (merjeno s simptomi dispepsije) kot gastrozistentni naproksen. Zaradi neželenih učinkov je sodelovanje v študijah predčasno končal značilno manjši delež bolnikov, ki so jemali kombinacijo naproksen/esomeprazol (7,9 %), v primerjavi s tistimi, ki so jemali samo gastrozistentni naproksen (12,5 %); neželeni učinki v zgornjem delu trebuha, vključno z razjedami dvanajstnika, so pri tem povzročili prekinitev 4,0 % bolnikov iz prve in 12,0 % bolnikov iz druge skupine.

V dveh 12-tedenskih študijah bolnikov z osteoartritisom kolena je kombinacija naproksen/esomeprazol (500 mg/20 mg dvakrat na dan) dosegla podobno izboljšanje bolečin in funkcije, čas do začetka olajšanja bolečin in število prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov, kot celekoksib 200 mg enkrat na dan.

Pediatrska populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij s kombinacijo naproksen/esomeprazol.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Naproksen

Po uporabi enkratnega odmerka je največja koncentracija v plazmi dosežena po 3 do 5 urah, zaužitje

hrane pa povzroči nadaljnjo upočasnitev do 8 ur ali več. V stanju dinamičnega ravnovesja po uporabi kombinacije naproksen/esomeprazol dvakrat na dan je največja koncentracija naproksena v plazmi dosežena v medianem času 3 ure po jutranjem in po večernem odmerku.

Dokazana je bioekvivalenca kombinacije naproksen/esomeprazol in gastrozistentnega naproksena, in sicer tako glede na površino pod krivuljo plazemske koncentracije po času (AUC) kot glede na največjo plazemsko koncentracijo (C_{max}) naproksena.

Naproksen se hitro in popolnoma absorbira iz prebavil; njegova biološka uporabnost *in vivo* je 95 %.

Koncentracija naproksena v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena v 4 do 5 dneh.

Esomeprazol

Po uporabi kombinacije naproksen/esomeprazol dvakrat na dan se esomeprazol hitro absorbira. Največja koncentracija v plazmi je dosežena v medianem času 0,5 do 0,75 ure po jutranjem in večernem odmerku, in sicer tako prvi dan uporabe kot v stanju dinamičnega ravnovesja. Po večkratni uporabi kombinacije naproksen/esomeprazol ob odmerjanju dvakrat na dan je C_{max} od 2- do 3-krat večja, AUC pa od 4- do 5-krat večja kot prvi dan uporabe. To je verjetno deloma posledica večje absorpcije zaradi farmakodinamičnega učinka esomeprazola pri višjem želodčnem pH, ki povzroči manjšo razgradnjo esomeprazola s kislino v želodcu. K večji plazemski koncentraciji v stanju dinamičnega ravnovesja pripomoreta tudi zmanjšanje presnove prvega prehoda in sistemskega očistka esomeprazola med ponavljajočo se uporabo (glejte linearnost/nelinearnost).

Čeprav je bil razpon AUC v stanju dinamičnega ravnovesja z esomeprazolom 20 mg enkrat na dan primerljiv s kombinacijo naproksen/esomeprazol dvakrat na dan (esomeprazol: 292,0–2279,0 ng/ml, kombinacija naproksen/esomeprazol: 189,0–2931,0 ng/ml), je bila izpostavljenost pri kombinaciji naproksen/esomeprazol 60 % večja (IZ: 1,28–1,93). To je mogoče pričakovati zaradi različnega celotnega odmerka esomeprazola pri kombinaciji naproksen/esomeprazol in pri esomeprazolu (40 mg v primerjavi z 20 mg). C_{max} je bila pri kombinaciji naproksen/esomeprazol 60 % večja (IZ: 1,27–2,02), kar je pričakovano za obliko s takojšnjim sproščanjem.

Sočasna uporaba s hrano

Uporaba kombinacije naproksen/esomeprazol s hrano ne vpliva na obseg absorpcije naproksena, a značilno upočasni njegovo absorpcijo za približno 8 ur in zmanjša največjo koncentracijo v plazmi za približno 12 %.

Uporaba kombinacije naproksen/esomeprazol s hrano ne upočasni absorpcije esomeprazola, a značilno zmanjša obseg njegove absorpcije in tako zmanjša površino pod krivuljo plazemske koncentracije po času za 52 % in največjo koncentracijo v plazmi za 75 %.

Uporaba kombinacije naproksen/esomeprazol 30 minut pred jedjo le malo ali nič ne vpliva na obseg in čas do absorpcije naproksena ter nima pomembnega vpliva na hitrost ali obseg absorpcije esomeprazola v primerjavi z uporabo na prazen želodec (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Naproksen

Volumen porazdelitve naproksena je 0,16 l/kg. V terapevtski koncentraciji je naproksen več kot 99 % vezan na albumin. Naproksenatni anion so zaznali v mleku doječih žensk v koncentraciji, ki je ustrezala približno 1 % največje koncentracije naproksena v plazmi (glejte poglavje 4.6).

Esomeprazol

Navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je pri zdravih preiskovancih približno 0,22 l/kg telesne mase. Esomeprazol se v 97 % veže na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Naproksen

30 % naproksena se v jetrih s sistemom citokroma P450 (CYP), predvsem s CYP2C9, presnovi v 6-0-dezmetilnaproksen. Niti nespremenjeno zdravilo, niti presnovki ne inducirajo presnovnih encimov. Oba, naproksen in 6-0-dezmetilnaproksen, se še naprej presnovita v ustrezna acilglukuronidna konjugirana presnovka.

Esomeprazol

Esomeprazol se popolnoma presnovi s sistemom CYP. Glavni del presnove esomeprazola je odvisen od polimorfizma CYP2C19, ki je odgovoren za tvorbo hidroksi- in dezmetiliranih presnovkov esomeprazola. Preostali del je odvisen od druge specifične izooblike, CYP3A4, ki je odgovoren za tvorbo esomeprazolsulfona, glavnega presnovka esomeprazola v plazmi. Glavni presnovki esomeprazola ne vplivajo na izločanje želodčne kisline.

Izločanje

Naproksen

Po uporabi kombinacije naproksen/esomeprazol dvakrat na dan je povprečni razpolovni čas izločanja naproksena približno 9 ur po jutranjem odmerku in približno 15 ur po večernem odmerku ter se po ponavljanju se uporabi ne spremeni.

Očistek naproksena je 0,13 ml/min/kg. Približno 95 % naproksena iz vsakega odmerka se izloči v urinu, predvsem kot naproksen (< 1 %), 6-0-dezmetilnaproksen (< 1 %) ali njuni konjugati (66 % do 92 %). Majhna količina, 3 % ali manj uporabljenega odmerka, se izloči v blatu. Pri bolnikih z odpovedjo ledvic se presnovki lahko kopičijo (glejte poglavje 4.4).

Esomeprazol

Po uporabi kombinacije naproksen/esomeprazol dvakrat na dan znaša povprečni razpolovni čas izločanja esomeprazola prvi dan približno 1 uro, po jutranjem in po večernem odmerku; v stanju dinamičnega ravnovesja pa je eliminacijski razpolovni čas nekoliko daljši (1,2–1,5 ure).

Celotni plazemski očistek esomeprazola je približno 17 l/h po posamičnem odmerku in približno 9 l/h pri ponavljanju se uporabi.

Skoraj 80 % peroralnega odmerka esomeprazola se izloči v obliki presnovkov v urinu, preostanek pa v blatu. V urinu se pojavi manj kot 1 % nespremenjenega zdravila.

Linearnost/nelinearnost

Naproksen

Z odmerki naproksena nad 500 mg/dan je porast koncentracije v plazmi manj kot sorazmeren, in sicer zaradi večjega očistka, ki ga povzroči nasičenje vezave na plazemske beljakovine pri večjih odmerkih (povprečna najmanjša c_{ss} je 36,5 mg/l po 500-mg dnevnom odmerku naproksena, 49,2 mg/l po 1000-mg in 56,4 mg/l po 1500-mg).

Esomeprazol

Površina pod krivuljo plazemske koncentracije esomeprazola po času se pri ponavljajočem odmerjanju kombinacije naproksen/esomeprazol povečuje. Povečanje je odvisno od odmerka in kaže nelinearno povezanost odmerka in AUC pri ponavljajočem odmerjanju. Ta odvisnost od časa in odmerka je deloma posledica zmanjšanja učinka presnove prvega prehoda in sistemskega očistka esomeprazola; verjetno ker esomeprazol in/ali njegov sulfonski presnovek zavirata encim CYP2C19. Večja absorpcija esomeprazola po ponavljajočem odmerjanju kombinacije naproksen/esomeprazol verjetno prav tako pripomore k odvisnosti od časa in odmerka (glejte Absorpcija).

Posebne populacije

Okvara ledvic

Farmakokinetika kombinacije naproksen/esomeprazol pri bolnikih z okvaro ledvic ni ugotovljena.

Naproksen: Farmakokinetika naproksena pri bolnikih z okvaro ledvic ni ugotovljena.

Naproksen, njegovi presnovki in konjugati se izločajo predvsem skozi ledvice. Zato pri bolnikih z okvaro ledvic obstaja možnost kopičenja presnovkov naproksena. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je odstranjevanje naproksena zmanjšano. Zdravilo Combolly je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.3).

Esomeprazol: Študije z esomeprazolom pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic niso izvedli. Ledvice so odgovorne za izločanje presnovkov esomeprazola, ne pa za odstranjevanje nespremenjenega zdravila. Zato ni pričakovati, da bi bila presnova esomeprazola pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic spremenjena.

Okvara jeter

Farmakokinetika zdravila Combolly pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni ugotovljena.

Naproksen: Farmakokinetika naproksena pri posameznikih z okvaro jeter ni ugotovljena.

Kronična alkoholna bolezen jeter in verjetno tudi druge oblike ciroze zmanjšajo celotno koncentracijo naproksena v plazmi, vendar se koncentracija nevezanega naproksena v plazmi poveča. Posledica tega za odmerjanje naproksena v zdravilu Combolly ni znana, vendar je preudarno uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek.

Esomeprazol: Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je lahko presnova esomeprazola slabša. Hitrost presnove je pri bolnikih s hudo okvaro jeter zmanjšana. Površina pod krivuljo plazemske koncentracije esomeprazola po času se pri takšnih bolnikih podvoji.

Bolniki s hudo insuficienco jeter ne smejo dobiti zdravila Combolly (glejte poglavje 4.3).

Starejši

Specifičnih podatkov o farmakokinetiki zdravila Combolly pri bolnikih, starejših od 65 let, ni.

Naproksen: Študije kažejo, da se pri starejših osebah celotna koncentracija naproksena v plazmi sicer ne spremeni, poveča pa se nevezana frakcija naproksena v plazmi, vendar je nevezani delež < 1 % celotne koncentracije naproksena. Klinični pomen tega ni znan. Mogoče pa je, da bi bila večja koncentracija prostega naproksena pri nekaterih starejših bolnikih povezana z večjim deležem neželenih učinkov glede na posamezen odmerek.

Esomeprazol: Pri starejših osebah (71–80 let) presnova esomeprazola ni bistveno spremenjena.

Slabi presnavljalci s CYP2C19

Esomeprazol: Približno 3 % populacije nima funkcionalnega CYP2C19 in jih imenujemo slabi presnavljalci. Pri slabih presnavljalcih presnovo esomeprazola verjetno v glavnem katalizira CYP3A4. Po ponavljajoči se uporabi 40 mg esomeprazola enkrat na dan je bila povprečna površina pod krivuljo plazemske koncentracije po času pri slabih presnavljalcih približno 100 % večja kot pri osebah s funkcionalnim encimom CYP2C19 (dobrih presnavljalcih). Povprečna največja koncentracija v plazmi je bila približno 60 % večja.

Ti izsledki nimajo posledic za odmerjanje zdravila Combolly.

Spol

Esomeprazol: Po posamičnem odmerku 40 mg esomeprazola je povprečna površina pod krivuljo plazemske koncentracije po času pri ženskah približno 30 % večja kot pri moških. Po večkratnem odmerjanju enkrat na dan niso ugotovili razlik med spoloma. Ti izsledki nimajo posledic za odmerjanje zdravila Combolly.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predkliničnih podatkov o kombinaciji obeh učinkovin ni na voljo. Med naproksenom in esomeprazolom ni znanih medsebojnih delovanj, ki bi nakazovala nove ali sinergistične neželene interakcije farmakološke, farmako/toksikokinetične, toksične, fizikalne ali kemijske narave ali težave s prenašanjem v primeru njune uporabe v kombinaciji.

Naproksen

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, embrio-fetalne toksičnosti in plodnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Glavna izsledka študij toksičnosti pri ponavljajočih se velikih peroralnih odmerkih na živalih sta bila draženje prebavil in okvara ledvic. Oboje so pripisali zavrtju sinteze prostaglandinov. Peroralna uporaba naproksena pri brejih podganah v tretji tretjini brejosti je v peri- in postnatalnih študijah povzročila težave pri kotitvi. To je znan učinek te skupine učinkovin.

Esomeprazol

Predklinične premostitvene študije na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Pri podganah so v študijah kancerogenosti racemne zmesi ugotovili hiperplazijo želodčnih enterokromafinim podobnih celic in karcinoide. Ti učinki na želodec pri podganah so posledica stalne, izrazite hipergastrinemije zaradi manjšega nastajanja želodčne kisline. Pojavijo se pri podganah po dolgotrajnem zdravljenju z zaviralci izločanja želodčne kisline.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

koloidni brezvodni silicijev dioksid,
kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata (1 : 1); 30 % disperzija,
polisorbat 80,
glicerilmonostearat 40-55,
trietilcitrat,
laktoza monohidrat,
premreženi natrijev karmelozat,
natrijev stearilfumarat,
mikrokristalna celuloza; tip 112,
mikrokristalna celuloza; tip 302,
magnezijev oksid, lahki,
povidon K30,
kalcijev stearat

Obloga

hipromeloza (E464),
makrogol 400 (E1521),
titanov dioksid (E171),
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po prvem odprtju plastenke: 60 dni

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Plastenka naj bo tesno zaprta za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenke iz HDPE, ki vsebujejo sušilno sredstvo silikagel (ohranja tablete suhe), zaprte z indukcijsko pritrjenim aluminijevim pečatom ter navojno zaporko.

Sušilno sredstvo v vsebniku ni za zaužitje.

Velikosti pakiranja: 30 in 60 tablet s prirejenim sproščanjem.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Sandoz farmacevtska družba d.d., Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

H/25/03184/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 14. 3. 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21. 2. 2025