

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xidofa 500 mg/20 mg comprimate cu eliberare modificată

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat cu eliberare modificată conține naproxen 500 mg și esomeprazol (sub formă de sare de magneziu trihidrat) 20 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare modificată

Comprimate cu eliberare modificată ovale, de culoare galbenă (aproximativ 18,3 mm lungime și 9,4 mm lățime), inscripționate cu „NE2” cu cerneală neagră pe o față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Xidofa este indicat la adulți pentru tratamentul simptomatic al osteoartritei, poliartritei reumatoide și spondilitei anchilozante la pacienții cu risc de apariție a ulcerului gastric și/sau duodenal ca urmare a administrării medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și atunci când tratamentul cu doze mai mici de naproxen sau alte AINS este considerat insuficient.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de 1 comprimat (500 mg/20 mg) de două ori pe zi.

Reacțiile adverse care apar în urma administrării naproxen pot fi reduse la minim prin utilizarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă perioadă de timp posibilă (vezi pct. 4.4). La pacienții care nu au fost tratați anterior cu un AINS, trebuie avută în vedere o doză zilnică mai mică de naproxen sau alt AINS. Atunci când doza zilnică totală de 1000 mg de naproxen (500 mg de două ori pe zi) nu este considerată adecvată, trebuie utilizate regimuri terapeutice alternative cu doze mai mici de naproxen sau alte AINS sub formă de combinație non-fixă.

Tratamentul trebuie continuat pentru atingerea obiectivelor individuale de tratament, trebuie revizuit periodic și întrerupt în cazul în care nu se observă niciun beneficiu sau apare o înrăutățire a stării pacientului.

Având în vedere eliberarea întârziată a naproxenului din formula enterosolubilă (3-5 ore), Xidofa nu trebuie utilizat pentru tratamentul afecțiunilor dureroase acute (precum durere dentară). Cu toate acestea, puseele din osteoartrită, poliartrita reumatoidă și spondilita anchilozantă pot fi tratate cu Xidofa.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, Xidofa trebuie administrat cu precauție și trebuie monitorizată cu atenție funcția renală. Trebuie avută în vedere reducerea dozei zilnice totale de naproxen (vezi pct. 4.4 și 4.5). Atunci când doza zilnică totală de 1000 mg (500 mg de două ori pe zi) de naproxen nu este considerată corespunzătoare, trebuie utilizate regimuri terapeutice alternative cu doze mai mici de naproxen sau alte AINS sub formă de combinație non-fixă și, în plus, necesitatea continuării tratamentului protector gastric trebuie reevaluată.

Xidofa este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30ml/minut) deoarece la pacienții cu insuficiență renală severă și la cei care efectuează ședințe de dializă s-a observat acumularea metabolizilor naproxenului (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, Xidofa trebuie administrat cu precauție și trebuie monitorizată cu atenție funcția hepatică. Trebuie avută în vedere reducerea dozei zilnice totale de naproxen (vezi pct. 4.4 și 5.2). Atunci când doza zilnică totală de 1000 mg de naproxen (500 mg de două ori pe zi) nu este considerată adecvată, trebuie utilizate regimuri terapeutice alternative cu doze mai mici de naproxen sau alte AINS sub formă de combinație non-fixă, în plus, necesitatea continuării tratamentului protector gastric trebuie reevaluată.

Xidofa este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Vârstnici (>65 ani)

Pacienții vârstnici sunt expuși unui risc crescut de apariție a consecințelor grave ale reacțiilor adverse (vezi pct. 4.4 și 5.2). Atunci când doza zilnică totală de 1000 mg (500 mg de două ori pe zi) de naproxen nu este considerată adecvată (de exemplu la pacienți vârstnici cu funcție renală alterată sau greutate corporală scăzută), trebuie utilizat un tratament cu doze mai mici de naproxen sau alte AINS sub formă de combinație non-fixă și, în plus, necesitatea continuării tratamentului protector gastric trebuie reevaluată.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Xidofa la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Comprimatul Xidofa trebuie înghițit întreg, cu apă și nu trebuie rupt, mestecat sau sfărâmat.

Se recomandă ca Xidofa să fie administrat cu cel puțin 30 minute înainte de a consuma alimente (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la benzimidazoli substituiți

- Antecedente de astm bronșic, urticarie sau reacții alergice induse de administrarea acidului acetilsalicilic sau a altor AINS (vezi pct. 4.4)
- Trimestrul al treilea de sarcină (vezi pct. 4.6)
- Insuficiență hepatică severă (de exemplu Child-Pugh C)
- Insuficiență cardiacă severă
- Insuficiență renală severă
- Ulcer peptic activ (vezi pct. 4.4, Efecte gastrointestinale, Naproxen”)
- Hemoragii digestive, hemoragii cerebrovasculare sau alte tulburări de coagulare (vezi pct. 4.4, „Efecte hematologice”)
- Xidofa nu trebuie utilizat concomitent cu atazanavir și nelfinavir (vezi pct. 4.4 și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări generale

Administrarea Xidofa în asociere cu alte AINS, inclusiv cu inhibitori selectivi de ciclooxygenază-2, trebuie evitată din cauza riscurilor cumulate de a induce reacții adverse grave caracteristice AINS.

Xidofa poate fi administrat în asociere cu acid acetilsalicilic în doze mici (vezi, de asemenea, pct. 4.5.).

Reacțiile adverse pot fi reduse la minim prin utilizarea celei mai mici doze eficace pentru cea mai scurtă perioadă de timp necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.2, și riscurile gastrointestinale și cardiovasculare prezentate mai jos).

Atunci când doza zilnică totală de 1000 mg de naproxen (500 mg de două ori pe zi) nu este considerată adecvată, trebuie utilizate regimuri terapeutice alternative cu doze mai mici de naproxen sau alte AINS sub formă de combinație non-fixă, în plus, necesitatea continuării tratamentului protector gastric trebuie reevaluată.

Factorii de risc pentru dezvoltarea complicațiilor gastrointestinale la AINS includ vârsta înaintată, administrarea concomitentă de anticoagulante, corticosteroizi, alte AINS incluzând acid acetilsalicilic în doze mici, boală cardiovasculară invalidantă, infecție cu *Helicobacter pylori* și antecedente de ulcer gastric și/sau duodenal și sângerare la nivel gastrointestinal superior.

La pacienții cu următoarele afecțiuni, naproxen trebuie administrat după o analiză atentă a raportului beneficiu/risc:

- porfirii induse
- lupus eritematos sistemic și boală mixtă a țesutului conjunctiv. Acești pacienți pot prezenta un risc crescut de meningită aseptică.

Pacienții tratați timp îndelungat (în special cei tratați mai mult de un an) trebuie monitorizați periodic.

Vârstnici

Naproxen: Vârstnicii prezintă o frecvență crescută de apariție a reacțiilor adverse, în special a sângerărilor și perforațiilor gastrointestinale care pot fi letale (vezi pct. 4.2 și 5.2). Componenta de esomeprazol a Xidofa a redus incidența ulcerului la vârstnici.

Efecte gastrointestinale

Naproxen: Hemoragii, ulcerații sau perforații gastrointestinale care pot fi letale au fost raportate în legătură cu toate AINS, în orice moment al tratamentului, cu sau fără simptome de alarmă sau antecedente gastrointestinale grave.

Riscul de hemoragii, ulcerații sau perforații gastrointestinale este mai mare odată cu creșterea dozelor de AINS, la pacienții cu antecedente de ulcer, în special în cazul ulcerelor complicate cu hemoragie sau

perforație (vezi pct. 4.3), și la vârstnici. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat cu cea mai mică doză disponibilă. La acești pacienți, precum și la pacienții care necesită tratament în asociere cu acid acetilsalicilic în doze mici sau cu alte medicamente care pot crește riscul de reacții adverse gastrointestinale, trebuie avut în vedere tratamentul în asociere cu protectoare gastrice (de exemplu misoprostol sau inhibitori ai pompei de protoni) (vezi mai jos și pct. 4.5). Componenta esomeprazol a Xidofa este un inhibitor al pompei de protoni.

Pacienții cu antecedente de toxicitate gastrointestinală, în special vârstnicii, trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (în special sângerări gastrointestinale), mai ales în stadiile inițiale ale tratamentului.

Este necesară precauție în cazul pacienților la care se administrează AINS în asociere cu medicamente care pot crește riscul de apariție a ulcerărilor sau sângerării, cum sunt corticosteroizi orali, anticoagulante precum warfarină, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei sau medicamente antiagregante plachetare precum acid acetilsalicilic (pentru informații privind utilizarea Xidofa în asociere cu doze mici de acid acetilsalicilic, vezi pct. 4.5).

Complicațiile ulcerului, precum hemoragie, perforație și obstrucție nu au făcut obiectul studiilor clinice cu naproxen/esomeprazol.

Atunci când la pacienții cărora li se administrează Xidofa apar sângerări sau ulcerări gastrointestinale, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.3).

AINS trebuie administrate cu precauție la pacienții cu antecedente de afecțiuni gastrointestinale (colită ulcerativă, boală Crohn) deoarece pot determina exacerbară acestor afecțiuni (vezi pct. 4.8 – „Reacții adverse”).

Esomeprazol: În prezența oricărui simptom de alarmă (de exemplu scădere ponderală semnificativă neintenționată, vărsături recurente, disfagie, hematemeză sau melenă) și dacă se suspicionează sau se confirmă prezența ulcerului gastric, trebuie exclusă malignitatea, deoarece tratamentul cu esomeprazol sare de magneziu poate ameliora simptomele și întârzia diagnosticul.

Dispepsia poate să apară în pofida adăugării de esomeprazol la formula conținută în comprimat (vezi pct. 5.1).

Tratamentul cu inhibitori ai pompei de protoni poate determina un risc ușor crescut de infecții gastrointestinale cu germeni precum *Salmonella* și *Campylobacter* (vezi pct. 5.1).

Similar tuturor medicamentelor care inhibă secreția acidă, esomeprazolul poate reduce absorbția vitaminei B12 (ciancobalamină) din cauza hipoclorhidriei sau aclorhidriei. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții care urmează tratament de lungă durată și care au depozite reduse din această vitamină în organism sau cu factori de risc pentru absorbția scăzută de vitamina B12.

Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare

Naproxen: La pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară până la moderată se impun monitorizare și consiliere corespunzătoare, deoarece au fost raportate retenție de lichide și edeme în asociere cu tratamentul cu AINS.

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează faptul că utilizarea coxibilor și unora dintre AINS (în special în doze mari și în cazul tratamentului de lungă durată) se poate asocia cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu infarct miocardic sau accident vascular cerebral). Deși datele sugerează că administrarea naproxen (1000 mg pe zi) poate fi asociată cu un risc mai scăzut, un anumit grad de risc nu poate fi exclus.

Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată terapeutic, insuficiență cardiacă congestivă, cardiopatie ischemică diagnosticată, arteriopatie periferică și/sau boală cerebrovasculară trebuie tratați cu naproxen numai după o analiză atentă. O analiză similară trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului de lungă durată la pacienții cu factori de risc pentru evenimente cardiovasculare (de exemplu hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat).

Efecte renale

Naproxen: Administrarea de lungă durată a AINS a determinat necroză papilară renală și alte leziuni renale. Toxicitatea renală a fost observată, de asemenea, la pacienții la care prostaglandinele renale au un rol compensator în menținerea perfuziei renale. La acești pacienți administrarea de AINS poate determina reducerea dependentă de doză a formării prostaglandinei și, secundar, a fluxului sanguin renal, care poate precipita decompensarea renală simptomatică. Pacienții cu risc crescut pentru această reacție sunt cei cu insuficiență renală, hipovolemie, insuficiență cardiacă, disfuncție hepatică, depleție sodică, pacienții care utilizează diuretice, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau antagoniști ai receptorilor angiotensinei II și vârstnici. De regulă, după întreruperea tratamentului cu AINS, se revine la starea anterioară instituirii acestuia (vezi, de asemenea, mai jos, precum și pct. 4.2 și 4.5).

Nefrita tubulo-interstițială (NTI) acută a fost observată la pacienți tratați cu medicamente care conțin esomeprazol și naproxen și se poate manifesta în orice moment în timpul tratamentului cu Xidofa (a se vedea punctul 4.8). Nefrita tubulo-interstițială acută poate conduce la insuficiență renală.

În cazul în care se suspectează apariția NTI, tratamentul cu Xidofa trebuie întrerupt, impunându-se instituirea imediată a tratamentului adecvat.

Administrarea la pacienții cu insuficiență renală

Având în vedere faptul că naproxenul și metaboliții acestuia sunt eliminați în mare măsură (95%) prin urină, prin filtrare glomerulară, naproxen trebuie administrat cu prudență deosebită la pacienții cu insuficiență renală și se recomandă monitorizarea creatininemiei și/sau a clearance-ului creatininei la acești pacienți. Xidofa este contraindicat la pacienții cu un clearance inițial al creatininei mai mic de 30 ml/minut (vezi pct. 4.3).

Hemodializa nu scade concentrația plasmatică a naproxenului, din cauza gradului ridicat de legare de proteinele plasmatice.

La unii pacienți, în special la cei la care fluxul sanguin renal este compromis din cauza depleției volumului extracelular, cirozei hepatice, restricției de sodiu, insuficienței cardiace congestive și bolii renale preexistente, funcția renală trebuie evaluată înainte și în timpul tratamentului cu Xidofa. Unii pacienți vârstnici la care se anticipează o funcție renală afectată, precum și pacienții care utilizează diuretice, inhibitori ai ECA, sau antagoniști ai receptorilor angiotensinei II se încadrează, de asemenea, în această categorie. Trebuie avută în vedere reducerea dozei zilnice pentru a evita posibilitatea unei acumulări excesive a metaboliților naproxenului la acești pacienți.

Efecte hepatice

La pacienții care utilizează AINS pot să apară creșteri la limită ale rezultatelor unuia sau mai multor teste funcționale hepatice. Tulburările hepatice pot fi mai degrabă rezultatul hipersensibilității decât al toxicității directe. Au fost raportate cazuri rare de reacții hepatice severe, incluzând icter și hepatită fulminantă letală, necroză hepatică și insuficiență hepatică, unele dintre acestea cu evoluție letală.

Sindrom hepatorenal

Administrarea de AINS poate fi asociată cu insuficiența renală acută la pacienții cu ciroză hepatică severă. Acești pacienți prezintă frecvent coagulopatii asociate, cauzate de sinteza inadecvată de factori de coagulare. Efectul antiplachetar asociat naproxenului poate duce la creșteri suplimentare ale riscului de sângerrări severe la acești pacienți.

Efecte hematologice

Naproxen: Pacienții cu tulburări de coagulare sau cărora li se administrează medicamente care interferă cu hemostaza, trebuie monitorizați atent dacă li se administrează medicamente care conțin naproxen. Pacienții cu risc crescut de sângerare și care urmează terapie anticoagulantă completă (de exemplu anticoagulante cumarinice) pot prezenta risc crescut de sângerare dacă li se administrează concomitent medicamente care conțin naproxen (vezi pct. 4.5).

Naproxenul scade agregarea plachetară și prelungește timpul de sângerare. Acest efect trebuie avut în vedere atunci când se măsoară timpii de sângerare.

Dacă la pacienții la care se administrează Xidofa apare o hemoragie activă și semnificativă din punct de vedere clinic, de orice cauză, tratamentul trebuie întrerupt.

Efecte oculare

Naproxen: Din cauza evenimentelor adverse constatate în studiile la animale efectuate cu AINS se recomandă efectuarea unui consult oftalmologic în cazul oricărei modificări sau tulburări de vedere.

Efecte dermatologice

Naproxen: Foarte rar au fost raportate reacții cutanate grave, unele letale, inclusiv dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică în asociere cu administrarea AINS (vezi pct. 4.8). Se pare că pacienții au cel mai mare risc de apariție a acestor reacții adverse la începutul tratamentului, debutul reacției survenind în majoritatea cazurilor în prima lună de tratament. Reacție adversă la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) a fost raportată la pacienții cărora li se administrează AINS. Tratamentul cu Xidofa trebuie întrerupt imediat la primul semn de erupție cutanată, leziuni mucoase sau orice alt semn de hipersensibilitate.

Esomeprazol: Inhibitorii de pompă de protoni sunt asociați cu cazuri foarte rare de LECS. Dacă apar leziuni, mai ales în zonele expuse la soare ale pielii, și dacă acestea sunt însoțite de artralgie, pacientul trebuie să se adreseze imediat medicului, iar profesionistul în domeniul sănătății trebuie să ia în considerare oprirea administrării Xidofa. Apariția LECS după tratamentul anterior cu un inhibitor de pompă de protoni poate crește riscul de LECS în cazul utilizării altor inhibitori de pompă de protoni.

Reacții adverse cutanate severe (RACS)

Esomeprazol: Reacțiile adverse cutanate severe (RACS), cum ar fi eritemul polimorf (EP), sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (NET), reacția la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), care pot pune viața în pericol sau pot fi fatale, au fost raportate foarte rar în asociere cu tratamentul cu esomeprazol.

Pacienții trebuie informați despre semnele și simptomele reacției cutanate severe EP/SSJ/NET/DRESS și trebuie să solicite imediat sfatul medicului lor atunci când observă orice semne sau simptome indicative. Administrarea de esomeprazol trebuie întreruptă imediat la apariția semnelor și simptomelor de reacții cutanate severe și trebuie asigurată îngrijire medicală suplimentară/monitorizare atentă, după cum este necesar. Reluarea tratamentului nu trebuie efectuată la pacienții cu EP/SSJ/NET/DRESS.

Reacții anafilactice (anafilactoides)

Naproxen: La pacienții susceptibili pot să apară reacții de hipersensibilitate. Reacțiile anafilactice (anafilactoides) pot să apară la pacienții cu antecedente de hipersensibilitate sau expunere la acid acetilsalicilic, alte AINS sau medicamente care conțin naproxen. De asemenea, acestea pot să apară la persoane cu antecedente de angioedem, reactivitate bronhospastică (de exemplu astm bronșic), rinită și polipi nazali.

Astm bronșic preexistent

Naproxen: Administrarea acidului acetilsalicilic la pacienții cu astm bronșic sensibil la acid acetilsalicilic a fost asociată cu bronhospasm sever care poate fi letal. Deoarece la pacienții cu sensibilitate la acid acetilsalicilic a fost raportată reactivitatea încrucișată, inclusiv bronhospasm, între acid acetilsalicilic și alte AINS, Xidofa nu trebuie administrat la acești pacienți cu sensibilitate la acid acetilsalicilic (vezi pct. 4.3) și trebuie administrat cu precauție la pacienți cu astm bronșic preexistent.

Inflamație

Naproxen: Efectele antipiretice și antiinflamatorii ale naproxenului pot reduce febra și alte semne de inflamație, scăzând astfel utilitatea acestora ca semne pentru stabilirea diagnosticului.

Fertilitatea la femei

Similar oricărui medicament despre care se cunoaște că inhibă ciclooxygenaza/sinteza de prostaglandine, utilizarea Xidofa poate afecta fertilitatea la femei și nu este recomandată femeilor care intenționează să rămână gravide. La femeile care au dificultăți în a rămâne gravide sau care efectuează investigații pentru infertilitate, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Xidofa (vezi pct. 4.6).

Administrarea în asociere cu alte medicamente

Administrarea concomitentă de atazanavir cu inhibitori ai pompei de protoni nu este recomandată (vezi pct. 4.5). În cazul în care administrarea atazanavir în asociere cu un inhibitor al pompei de protoni este considerată inevitabilă, se recomandă monitorizarea clinică atentă (de exemplu determinarea viremiei), concomitent cu o creștere a dozei de atazanavir la 400 mg cu 100 mg de ritonavir; nu trebuie depășită doza de 20 mg esomeprazol și, prin urmare, Xidofa nu trebuie administrat concomitent cu atazanavir (vezi pct. 4.3).

Esomeprazol este un inhibitor al CYP2C19. Atunci când se inițiază sau se încheie tratamentul cu esomeprazol, trebuie avut în vedere potențialul de interacțiuni cu medicamentele metabolizate pe calea izoenzimei CYP2C19. S-a observat o interacțiune între clopidogrel și esomeprazol (vezi pct. 4.5). Relevanța clinică a acestei interacțiuni este incertă. Ca măsură de precauție, administrarea concomitentă de esomeprazol și clopidogrel trebuie descurajată.

Hipomagneziemia

Hipomagneziemia severă a fost raportată la pacienții tratați cu inhibitori ai pompei de protoni (IPP) precum esomeprazolul, pe o perioadă de cel puțin trei luni și în cele mai multe cazuri pentru un an. Pot să apară manifestări grave ale hipomagneziemiei cum sunt oboseală, tetanie, delir, convulsii, amețeli și aritmie ventriculară, dar ele pot debuta insidios și pot fi trecute cu vederea. La cei mai mulți pacienți afectați, hipomagneziemia s-a ameliorat după înlocuirea magneziului și întreruperea administrării de inhibitori ai pompei de protoni. La pacienții la care se preconizează un tratament pe termen lung sau care iau inhibitori ai pompei de protoni (IPP) cu digoxină sau cu medicamente care pot cauza hipomagneziemia (de exemplu diureticele), cadrele medicale trebuie să ia în considerare măsurarea concentrațiilor de magneziu înainte de începerea și periodic în timpul tratamentului cu inhibitori ai pompei de protoni (IPP).

Fracturi osoase

Dacă sunt utilizați în special în doze ridicate și pentru o perioadă lungă de timp (peste 1 an), inhibitorii pompei de protoni pot crește ușor riscul fracturii de șold, articulației mâinii și coloanei vertebrale, în special la vârstnici sau în prezența altor factori de risc recunoscuți. Studiile observaționale sugerează că inhibitorii pompei de protoni pot crește riscul global de fractură cu 10-40% . Unele din aceste creșteri pot fi cauzate de alți factori de risc. Pacienții cu risc de osteoporoză trebuie îngrijiți conform recomandărilor clinice curente și trebuie să primească doze adecvate de vitamina D și calciu.

Interferențe cu testele de laborator

Creșterea valorilor concentrațiilor plasmatice ale cromograninei A (CgA) poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine. Pentru a evita această interferență, tratamentul cu Xidofa trebuie oprit temporar, pentru cel puțin cinci zile înainte de evaluarea CgA (vezi pct. 5.1). Dacă, după evaluarea

inițială, valorile concentrațiilor plasmatice ale CgA și gastrinei nu revin la valorile din intervalul de referință, trebuie repetate evaluările la 14 zile de la întreruperea tratamentului cu inhibitor de pompă de protoni.

Xidofa conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Contraindicații pentru administrarea concomitentă (vezi pct. 4.3)

Medicamente antiretrovirale

S-a raportat că omeprazolul, amestecul racemic dintre R+S omeprazol (esomeprazol), interacționează cu unele medicamente antiretrovirale. Importanța clinică și mecanismele responsabile de aceste interacțiuni nu sunt întotdeauna cunoscute. Creșterea pH-ului gastric în timpul tratamentului cu omeprazol poate modifica absorbția medicamentului antiretroviral. Alte posibile mecanisme ale interacțiunilor sunt pe calea izoenzimei CYP2C19. Pentru unele medicamente antiretrovirale, cum sunt atazanavir și nelfinavir, s-au raportat concentrații plasmatice scăzute în cazul administrării concomitente cu omeprazol. Administrarea concomitentă de omeprazol (40 mg o dată pe zi) cu atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg la voluntari sănătoși a determinat o reducere substanțială a expunerii la atazanavir (scădere de aproximativ 75% a ASC, C_{max} și C_{min}). Creșterea dozei de atazanavir la 400 mg nu a compensat impactul omeprazolului asupra expunerii la atazanavir. Administrarea concomitentă de omeprazol (40 mg pe zi) a redus valorile medii ale ASC, C_{max} și C_{min} pentru nelfinavir cu 36-39% și valorile medii ale ASC, C_{max} și C_{min} pentru metabolitul activ farmacologic M8 cu 75-92%.

Pentru alte medicamente antiretrovirale, cum sunt saquinavir, s-a raportat creșterea concentrațiilor plasmatice. Există și anumite medicamente antiretrovirale pentru care nu s-a raportat modificarea concentrațiilor plasmatice în cazul administrării concomitente cu omeprazol.

Nu s-au efectuat studii de interacțiune cu Xidofa și atazanavir. Cu toate acestea, având în vedere proprietățile farmacodinamice și farmacocinetice similare ale omeprazol și esomeprazol, nu se recomandă administrarea concomitentă de atazanavir și nelfinavir cu esomeprazol, iar administrarea concomitentă cu Xidofa este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă cu precauții

Alte analgezice incluzând inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei-2

Administrarea concomitentă a două sau mai multe AINS trebuie evitată deoarece poate crește riscul de reacții adverse, în special a ulcerului și hemoragiilor gastrointestinale. Administrarea concomitentă a Xidofa cu alte AINS, cu excepția acidului acetilsalicilic în doze mici (≤ 325 mg/zi) nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Acid acetilsalicilic

Xidofa poate fi administrat concomitent cu acid acetilsalicilic în doze mici (≤ 325 mg/zi). În studiile clinice, pacienții tratați cu Xidofa concomitent cu acid acetilsalicilic în doze mici nu au prezentat o creștere a incidenței ulcerului gastric comparativ cu pacienții tratați cu Xidofa în monoterapie (vezi pct. 5.1). Cu toate acestea, administrarea concomitentă a acidului acetilsalicilic și Xidofa poate crește riscul de evenimente adverse grave (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Datele de farmacodinamie clinică sugerează că utilizarea concomitentă de naproxen mai mult de o zi consecutiv poate inhiba efectul dozelor mici de acid acetilsalicilic asupra funcției plachetare și că această acțiune inhibitorie poate persista până la câteva zile după oprirea tratamentului cu naproxen. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestei interacțiuni.

Tacrolimus

Similar altor AINS, există un risc posibil de nefrotoxicitate atunci când AINS sunt administrate concomitent cu tacrolimus. S-a raportat creșterea concentrației serice a tacrolimus la administrarea concomitentă a esomeprazolului. În timpul tratamentului cu Xidofa, trebuie monitorizate atent atât concentrațiile de tacrolimus cât și funcția renală (clearance-ul creatininei), iar doza de tacrolimus trebuie ajustată dacă este necesar.

Ciclosporină

Similar altor AINS, se recomandă precauție în cazul administrării concomitente cu ciclosporină, din cauza riscului crescut de nefrotoxicitate.

Diuretice

Studiile clinice, ca și constatările din perioada de după punerea pe piață, au demonstrat că AINS pot reduce efectul natriuretic al furosemidei și tiazidelor la unii pacienți. Acest răspuns a fost atribuit inhibiției sintezei renale de prostaglandine. În timpul tratamentului concomitent cu AINS, pacientul trebuie monitorizat atent pentru semnele insuficienței renale, dar și pentru a asigura eficacitatea diureticului (vezi pct. 4.4).

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)

Administrarea concomitentă a AINS, incluzând inhibitori selectivi ai COX-2, și ISRS crește riscul de sângerare gastrointestinală (vezi pct. 4.4).

Corticosteroizi

Există un risc crescut de hemoragii gastrointestinale atunci când se administrează concomitent corticosteroizi și AINS incluzând inhibitori selectivi ai COX-2. Se recomandă precauție la administrarea concomitentă a AINS cu corticosteroizi (vezi pct. 4.4).

Inhibitori ai ECA/ Antagoniști ai receptorilor angiotensinei II

Raportările sugerează că AINS pot reduce efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA și al antagoniștilor receptorilor angiotensinei II; AINS pot crește de asemenea riscul de afectare renală asociat administrării inhibitorilor ECA sau antagoniștilor receptorilor angiotensinei II. Asocierea AINS cu inhibitori ai ECA sau cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie administrată cu precauție la pacienții vârstnici, cu depleție de volum sau cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4).

Digoxină

AINS pot crește concentrațiile plasmatice ale glicozidelor cardiace în cazul administrării concomitente cu glicozide cardiace precum digoxina.

Litiu

AINS au determinat creșterea concentrațiilor plasmatice de litiu și reducerea clearance-ului renal al litiului. Aceste efecte au fost atribuite inhibiției sintezei renale de prostaglandine de către AINS. Astfel, când se administrează concomitent AINS și litiu, pacienții trebuie monitorizați atent pentru semne de toxicitate indusă de litiu.

Metotrexat

Atunci când este administrat împreună cu inhibitori de pompă de protoni, la unii pacienți s-a raportat o creștere a concentrațiilor plasmatice de metotrexat. Pentru AINS s-a raportat reducerea secreției tubulare a metotrexatului în modele animale. Aceasta poate arăta că atât esomeprazolul cât și naproxenul pot crește toxicitatea metotrexatului. Relevanța clinică poate fi mai mare la pacienții care primesc doze mari de metotrexat și la pacienții cu disfuncție renală. Se recomandă precauție în cazul administrării concomitente cu metotrexat. La administrarea unor doze mari de metotrexat, se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu Xidofa.

Sulfoniluree, hidantoine

Naproxen se leagă puternic de albumina plasmatică; astfel, are un potențial teoretic de interacțiune cu alte medicamente care se leagă de albumină, cum sunt sulfonilureele și hidantoinile. Pacienții tratați simultan cu naproxen și o hidantoină, sulfonamidă sau sulfoniluree trebuie monitorizați pentru ajustarea dozei dacă aceasta este necesară.

Clopidogrel

Rezultatele din studiile clinice la indivizii sănătoși au evidențiat o interacțiune farmacocinetică (FC)/farmacodinamică(FD) între clopidogrel (300 mg ca doză de inițiere de urmată de 75 mg/zi doză zilnică de întreținere) și esomeprazol (40 mg zilnic pe cale orală), rezultând în scăderea expunerii la metabolitul activ al clopidogrelului în medie cu 40%, ducând la o scădere a inhibării plachetare maxime (indusă de ADP) cu 14%.

Într-un studiu clinic la indivizi sănătoși, expunerea la metabolitul activ al clopidogrelului a fost scăzută cu aproximativ 40% atunci când o combinație în doze fixe de 20 mg esomeprazol și 81 mg acid acetilsalicilic a fost administrată împreună cu clopidogrel, comparativ cu clopidogrel administrat singur. Cu toate acestea, nivelurile maxime de inhibiție a agregării plachetare (indusă de ADP) la acești indivizi au fost aceleași în ambele grupuri.

Nu au fost realizate studii clinice privind interacțiunea dintre clopidogrel și combinația în doze fixe naproxen + esomeprazol .

În studiile observaționale și clinice au fost raportate date contradictorii cu privire la implicațiile clinice ale acestei interacțiuni farmacocinetice/farmacodinamice în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare majore. Ca măsură de precauție, administrarea concomitentă a Xidofa și clopidogrel trebuie descurajată (vezi pct. 4.4).

Anticoagulantele și antiagregante plachetare

AINS pot potența efectele anticoagulantelor orale (de exemplu warfarină, dicumarol), heparinelor și antiagregantelor plachetare (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă a 40 mg esomeprazol la pacienții tratați cu warfarină a demonstrat că, în pofida unei ușoare creșteri a concentrației plasmatice minime a izomerului R, mai puțin potent al warfarinei, timpii de coagulare s-au situat în intervalul acceptat. Cu toate acestea, după punerea pe piață, s-au raportat cazuri de creștere a INR cu semnificație clinică în timpul tratamentului concomitent cu warfarină. Se recomandă monitorizarea atentă la inițierea și oprirea tratamentului cu warfarină sau cu alți derivați cumarinici.

Beta-blocante

Naproxenul și alte AINS pot reduce efectul antihipertensiv al propranololului și al altor beta-blocante.

Probenecid

Probenecid administrat concomitent crește concentrațiile plasmatice ale anionului naproxen și prelungește semnificativ timpul de înjumătățire al acestuia.

Medicamente cu absorbție dependentă de valoarea pH-ului gastric

Supresia acidității gastrice în timpul tratamentului cu esomeprazol și cu alți IPP poate reduce sau crește absorbția medicamentelor cu absorbție dependentă de un pH-ul gastric. Ca și în cazul altor medicamente care scad aciditatea intragastrică, absorbția unor medicamente precum ketoconazol, itraconazol, posaconazol și erlotinib poate să scadă, în timp ce absorbția unor medicamente ca digoxina poate crește, în timpul tratamentului cu esomeprazol. Utilizarea concomitentă cu posaconazol și erlotinib trebuie evitată. Tratamentul concomitent cu omeprazol (20 mg zilnic) și digoxină la subiecții sănătoși a crescut biodisponibilitatea digoxinei cu 10% (până la 30% la 2 din 10 pacienți).

Alte informații privind interacțiunile medicamentoase

Studiile care au evaluat administrarea concomitentă de esomeprazol și, fie a naproxen (AINS neselectiv), fie a rofecoxib (AINS selectiv COX-2) nu au identificat nicio interacțiune relevantă clinic.

Similar altor AINS, administrarea concomitentă de colestiramină poate întârzia absorbția naproxenului.

La voluntari sănătoși, administrarea concomitentă a 40 mg esomeprazol a determinat o creștere de 32% a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) și o creștere cu 31% a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$), însă nu a determinat creșteri semnificative ale concentrațiilor plasmatice maxime de cisapridă. Prolungirea ușoară a intervalului QTc observată după administrarea de cisapridă în monoterapie nu a avut valori mai mari în cazul administrării concomitente de cisapridă și esomeprazol (vezi pct. 4.4).

S-a demonstrat că esomeprazolul nu are efecte clinice relevante asupra farmacocineticii amoxicilinei și chinidinei.

Esomeprazolul inhibă CYP2C19, principala izoenzimă care metabolizează esomeprazolul. Esomeprazolul este metabolizat și pe calea CYP3A4. În legătură cu aceste izoenzime s-au observat următoarele:

- administrarea concomitentă a 30 mg esomeprazol a determinat o scădere de 45% a clearance-ului substratului CYP2C19, diazepam. Este puțin probabil ca interacțiunea să aibă relevanță clinică.
- administrarea concomitentă a 40 mg esomeprazol a determinat o creștere de 13% a concentrațiilor plasmatice minime ale fenitoinii la pacienții cu epilepsie.
- administrarea concomitentă de esomeprazol și un inhibitor combinat al CYP2C19 și CYP3A4, precum voriconazol, poate determina creșterea de peste două ori a expunerii la esomeprazol.
- administrarea concomitentă de esomeprazol și inhibitorului CYP3A4 claritromicină (500 mg de două ori pe zi), a determinat dublarea expunerii (ASC) la esomeprazol.

Ajustarea dozei de esomeprazol nu este necesară în niciunul dintre aceste cazuri.

Medicamente cunoscute ca inductori ai CYP2C19 sau CYP3A4 sau ai amândurora (ca rifampicină și sunătoare) pot duce la scăderea nivelelor serice ale esomeprazolului, prin creșterea metabolizării esomeprazolului.

Omeprazolul, ca și esomeprazolul acționează ca inhibitori ai CYP 2C19. Într-un studiu încrucișat, omeprazolul, administrat în doze de 40mg la subiecți sănătoși, a crescut C_{max} și ASC pentru cilostazol cu 18%, respectiv 26%, iar pentru unul dintre metaboliții activi cu 29%, respectiv 69%.

Datele obținute din studii la animale indică faptul că AINS pot crește riscul de convulsii asociate antibioticelor din clasa chinolone. Pacienții tratați cu chinolone pot avea risc crescut de apariție a convulsiilor.

Interacțiuni medicamentoase/cu analizele de laborator

Naproxen poate reduce agregarea plachetară și prelungește timpul de sângerare. Acest efect trebuie avut în vedere atunci când se determină timpul de sângerare.

Administrarea naproxen poate determina creșterea concentrațiilor urinare pentru 17-cetosteroizi din cauza interacțiunii dintre medicament și/sau metaboliții acestuia cu m-di-nitrobenzenul folosit pentru efectuarea acestei analize. Deși măsurarea 17-hidroxi corticosteroizilor (testul Porter-Silber) nu pare a fi modificată din cauza artefactelor, se sugerează ca tratamentul cu naproxen să fie întrerupt temporar cu 72 ore înainte de efectuarea analizelor funcției suprarenalei în cazul în care se va folosi testul Porter-Silber.

Naproxen poate interfera cu unele analize urinare ale acidului 5-hidroxi indolacetic (5HIAA).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Naproxen:

Inhibarea sintezei de prostaglandine poate avea o influență negativă asupra sarcinii și/sau a dezvoltării embrionare/fetale. Datele din studiile epidemiologice sugerează creșterea riscului de avort spontan, de malformații cardiace și de gastroschizis după utilizarea inhibitorilor sintezei de prostaglandine în prima parte a sarcinii. Riscul absolut de malformații cardiovasculare a crescut de la mai puțin de 1% la aproximativ 1,5%. Se consideră că riscul crește odată cu doza și cu durata tratamentului. La animale, s-a demonstrat că administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine determină o creștere a numărului de sarcini pierdute pre- și postimplantare și a mortalității embriofetale. În plus, la animalele la care s-a administrat un inhibitor al sintezei de prostaglandine în timpul perioadei de organogeneză, a fost raportată o incidență crescută a diverselor malformații, inclusiv cardiovasculare (a se vedea cap. 5.3).

La femeile care intenționează să rămână gravide, precum și în primul și al doilea trimestru de sarcină, Xidofa nu trebuie administrat, cu excepția cazului în care beneficiul potențial depășește riscul potențial pentru făt. Începând cu săptămâna 20 de sarcină, utilizarea Xidofa poate provoca oligoamnios, rezultat ca urmare a disfuncției renale fetale. Poate apărea la scurt timp după inițierea tratamentului și, de obicei, este reversibil după întreruperea tratamentului. În plus, au existat raportări de constricție a ductului arterial (ductus arteriosus) în urma tratamentului în cursul celui de al doilea trimestru, dintre care majoritatea s-au remis după încetarea tratamentului. Prin urmare, dacă naproxen este utilizat de către o femeie care intenționează să rămână gravidă sau aflată în timpul primului și celui de al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie menținută la cea mai mică valoare eficientă și durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil. Monitorizarea prenatală pentru oligoamnios și constricție a ductului arterial trebuie luată în considerare după expunerea la Xidofa timp de câteva zile, începând cu săptămâna 20 de sarcină. Administrarea de Xidofa trebuie întreruptă dacă se constată oligoamnios sau constricție a ductului arterial. În timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină toți inhibitorii sintezei de prostaglandine pot expune fătul la:

- toxicitate cardiopulmonară (cu constricție / închidere prematură a ductului arterial și hipertensiune pulmonară);
- disfuncție renală (vezi mai sus)

iar la sfârșitul sarcinii mama și nou-născutul, la:

- o posibilă prelungire a timpului de sângerare, un efect antiagregant care poate surveni la doze foarte mici.
- inhibarea contracțiilor uterine, cu întârzierea sau prelungirea travaliului.

Ca urmare, este contraindicată administrarea Xidofa în al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3).

Esomeprazol:

Datele privind utilizarea esomeprazol la gravide sunt limitate. În cazul amestecului racemic de omeprazol, datele obținute de la un număr mare de sarcini expuse, din cadrul unor studii epidemiologice, nu au indicat efecte teratogene sau fetotoxice. Studiile cu esomeprazol efectuate la animale nu au indicat niciun efect nociv direct sau indirect asupra dezvoltării embrionare/fetale. Studiile cu amestec racemic efectuate la animale nu au evidențiat efecte nocive directe sau indirecte asupra sarcinii, nașterii sau dezvoltării postnatale.

Alăptarea

Naproxen este excretat în cantități mici în laptele uman. Nu se cunoaște dacă esomeprazolul se elimină în laptele uman. O raportare de caz publicată în legătură cu amestecul racemic de omeprazol a indicat excreția în cantități mici în laptele uman (doza ajustată în funcție de greutate <7%). Xidofa nu trebuie administrat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Administrarea AINS precum naproxen poate afecta fertilitatea la femei. Administrarea Xidofa nu este recomandată la femeile care intenționează să rămână gravide (vezi pct. 4.4).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Xidofa are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje; pornind de la unele reacții adverse (de exemplu amețeală) raportate în urma utilizării Xidofa, acesta poate reduce capacitatea de reacție.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Esomeprazol cu eliberare imediată a fost inclus în formula comprimatului pentru a reduce incidența reacțiilor adverse gastrointestinale determinate de naproxen. S-a demonstrat că naproxen/esomeprazol reduce semnificativ incidența ulcerului gastric și a evenimentelor adverse de la nivelul tractului gastrointestinal superior asociate AINS comparativ cu administrarea naproxen în monoterapie (vezi pct. 5.1).

Nu s-au identificat date noi de siguranță în timpul tratamentului cu naproxen/esomeprazol la populația generală din studii (n=1157) comparativ cu profilurile de siguranță cunoscute ale substanțelor active individuale, naproxen și esomeprazol.

Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10,000$), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

Naproxen/Esomeprazol

Următoarele evenimente adverse au fost raportate la pacienții la care s-a administrat naproxen/esomeprazol în timpul studiilor clinice

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Infecții și infestări			infecții	diverticulită
Tulburări hematologice și limfatice				eozinofilie, leucopenie
Tulburări ale sistemului imunitar				reacții de hipersensibilitate
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări metabolice și de nutriție			tulburări ale apetitului alimentar	retenție de lichide, hiperkaliemie, hiperuricemie
Tulburări psihice			anxietate, depresie, insomnii	confuzie, vise anormale

Tulburări ale sistemului nervos		amețeli, cefalee, tulburări ale gustului	parestezii, sincopă	somnolență, tremor
Tulburări acustice și vestibulare			tinnitus, vertij	
Tulburări cardiace			aritmii, palpitații	infarct miocardic, tahicardie
Tulburări vasculare		hipertensiune arterială		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Astm bronșic, bronhospasm, dispnee	
Tulburări gastrointestinale	dispepsie	dureri abdominale, constipație, diaree, esofagită, flatulență, ulcer gastric /duodenal*, gastrită, greață, vărsături	xerostomie, eructații, sângerări gastrointestinale, stomatită	glosită, hematemeză, rectoragie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		erupții cutanate	dermatită, hiperhidroză, prurit, urticarie	alopecie, echimoze
Tulburări musculo-scheletale și ale țesutului conjunctiv		artralgii	mialgii	
Tulburări renale și ale căilor urinare				proteinurie, insuficiență renală
Tulburări ale aparatului genital și ale glandei mamare				tulburări menstruale
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		edeme	astenie, fatigabilitate, febră	
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Investigații diagnostice			valori anormale ale testelor funcției hepatice, creșterea creatininemiei	

* detectate la endoscopia programată de rutină

Naproxen

Următoarele evenimente adverse au fost raportate la pacienții la care s-a administrat naproxen în timpul studiilor clinice și prin raportări ulterioare punerii pe piață.

	Frecvente	Mai puțin frecvente/rare
Infecții și infestări	diverticulită	meningită aseptică, infecții, sepsis

Tulburări hematologice și limfatice		agranulocitoză, anemie aplastică, eozinofilie, granulocitopenie, anemie hemolitică, leucopenie, limfadenopatie, pancitopenie, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar		reații anafilactice, reacții anafilactoide, reacții de hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție		tulburări ale apetitului alimentar, retenție de lichide, hiperglicemie, hiperkaliemie, hiperuricemie, hipoglicemie, modificări ale greutății corporale
Tulburări psihice	depresie, insomnie	agitație, anxietate, confuzie, vise anormale, halucinații, nervozitate
Tulburări ale sistemului nervos	amețeli, somnolență, cefalee, senzație de amețeală, vertij	disfuncție cognitivă, comă, convulsii, incapacitate de concentrare, nevrită optică, parestezii, sincopă, tremor
Tulburări oculare	tulburări de vedere	vedere încețoșată, conjunctivită, opacitate corneană, edem papilar, papilită
Tulburări acustice și vestibulare	tinitus, tulburări de auz	afectarea auzului
Tulburări cardiace	palpitații	aritmii, insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic, tahicardie
Tulburări vasculare		hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, vasculită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	dispnee	astm bronșic, bronhospasm, pneumonie eozinofilică, pneumonie, edem pulmonar, deprimarea respirației
	Frecvente	Mai puțin frecvente/rare
Tulburări gastrointestinale	dispepsie, dureri abdominale, greață, vărsături, diaree, constipație, pirozis, ulcere peptice, stomatită	xerostomie, esofagită, ulcere gastrice, gastrită, glosită, eructații, flatulență, ulcere gastrice/duodenale, sângerare și/sau perforație gastrointestinale, melenă, hematemeză, pancreatită, colită, exacerbarea bolii intestinale inflamatorii (colită ulcerativă, boala Crohn), ulcerație gastrointestinală nepeptică, rectoragie, stomatită ulcerativă
Tulburări hepatobiliare		colestază, hepatită, icter, insuficiență hepatică

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	prurit, echimoze, purpură, erupții cutanate	alopecie, exantem, urticarie, reacții buloase incluzând sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică (NET), eritem polimorf, eritem nodos, erupție medicamentoasă fixă, lichen plan, lupus eritematos sistemic, dermatită fotosensibilă, reacții de fotosensibilitate incluzând cazuri rare cu aspect de porfirie cutanată tardivă (pseudoporfirie), dermatită exfoliativă, angioedem, reacție pustuloasă
Tulburări musculo-scheletale și ale țesutului conjunctiv		slăbiciune musculară, mialgii
Tulburări renale și ale căilor urinare		nefrită glomerulară, hematurie, nefrită tubulo-interstițială (care poate conduce la insuficiență renală), sindrom nefrotic, oligurie/poliurie, proteinurie, insuficiență renală, necroză papilară renală, necroză tubulară
Tulburări ale aparatului genital și ale glandei mamare		infertilitate, tulburări menstruale
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	fatigabilitate, edeme, transpirații, senzație de sete	astenie, stare generală de rău, febră
Investigații diagnostice		valori anormale ale testelor funcției hepatice, creșterea timpului de sângerare, creșterea creatininemiei

Esomeprazol

Următoarele reacții adverse medicamentoase au fost identificate sau suspicionate în programul de studii clinice în care s-a administrat esomeprazol enterosolubil și/sau din administrarea ulterioară punerii pe piață. Pentru niciuna dintre acestea nu s-a demonstrat a fi dependentă de doză.

	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice			leucopenie, trombocitopenie	agranulocitoză, pancitopenie	
Tulburări ale sistemului imunitar			reacții de hipersensibilitate de exemplu febră, angioedem și reacții anafilactice/șoc anafilactic		

Tulburări metabolice și de nutriție		edeme periferice	hiponatremie		Hipomagneziemie; hipomagneziemia severă poate determina hipocalcemie; Hipomagneziemia poate fi asociată cu hipokaliemie
Tulburări psihice		insomnie	agitație, confuzie, depresie	agresivitate, halucinații	
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee	amețeli, parestezii, somnolență	modificări ale gustului		
Tulburări oculare			vedere încețoșată		
Tulburări acustice și vestibulare		vertij			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			bronhospasm		
Tulburări gastrointestinale	dureri abdominale, diaree, flatulență, greață/vărsături, constipație polipi ai glandelor fundice (benigni)	xerostomie	stomatită, candidoză gastrointestinală	colită microscopică	
Tulburări hepatobiliare		creșterea valorilor enzimelor hepatice	hepatită cu sau fără icter	insuficiență hepatică, encefalopatie hepatică la pacienți cu hepatopatie preexistentă	
	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		dermatită, prurit, urticarie, erupție cutanată	alopecie, fotosensibilitate	eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică (NET), reacție adversă la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)	Lupus eritematos cutanat subacut (vezi punctul 4.4)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		fracturi ale șoldului, încheieturii mâinii și coloanei vertebrale (vezi punctul 4.4)	artralгии, mialгии	slăbiciune musculară	
Tulburări renale și ale căilor urinare				nefrită tubulo-interstițială (care poate conduce la insuficiență renală)	
Tulburări ale aparatului genital și ale glandei mamare				ginecomastie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			stare generală de rău, transpirație excesivă		

Descrierea anumitor reacții adverse

Naproxen

Datele din studii clinice și epidemiologice sugerează că tratamentul cu coxibi și unele AINS (mai ales în doze mari și în cazul tratamentului de lungă durată) se poate asocia cu o ușoară creștere a riscului de evenimente trombotice arteriale (de exemplu infarct miocardic sau accident vascular cerebral). Deși datele sugerează că utilizarea naproxen (1000 mg pe zi) se poate asocia cu un risc mai redus, un anumit grad de risc nu poate fi exclus (vezi pct. 4.4).

Edemele, hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă au fost raportate în asociere cu tratamentul cu AINS.

Evenimentele adverse cel mai frecvent observate sunt cele gastrointestinale. Pot să apară ulcere peptice, perforație sau sângerare gastrointestinală, uneori letală, în special la vârstnici (vezi pct. 4.4). După administrare, au fost raportate greață, vărsături, diaree, flatulență, constipație, dispepsie, durere abdominală, melenă, hematemeză, stomatită ulcerativă, exacerbarea colitei ulcerative și bolii Crohn (vezi pct. 4.4 – „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”). Gastrita a fost observată mai puțin frecvent.

Xidofa a fost conceput cu esomeprazol în vederea reducerii incidenței reacțiilor adverse gastrointestinale ale naproxen și s-a demonstrat că scade semnificativ incidența ulcerelor gastrice și/sau duodenale și a evenimentelor adverse de la nivelul tractului digestiv superior asociate AINS comparativ cu naproxen în monoterapie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu există date clinice privind supradozajul cu naproxen/esomeprazol.

Se anticipează ca orice efect ale unui supradozaj cu naproxen/esomeprazol să reflecte în principal reacțiile adverse ale supradozajului cu naproxen.

Simptome

Legate de supradozajul cu naproxen

Supradozajul semnificativ cu naproxen se poate manifesta prin letargie, amețeală, somnolență, durere epigastrică, disconfort abdominal, pirozis, indigestie, greață, modificări tranzitorii ale funcției hepatice, hipoprotrombinemie, disfuncție renală, acidoză metabolică, apnee, dezorientare sau vărsături.

Pot să apară sângerări gastrointestinale. Pot să apară hipertensiune arterială, insuficiență renală acută, deprimare respiratorie și comă, însă aceste reacții sunt rare. În urma utilizării orale în scop terapeutic de AINS au fost raportate reacții anafilactoide, iar acestea pot să apară și în urma supradozajului. Câțiva pacienți au manifestat convulsii, însă nu este clar dacă acestea sunt asociate sau nu administrării medicamentului. Nu se cunoaște ce doză ar putea pune viața în pericol.

Legate de supradozajul cu esomeprazol

Simptomele descrise în relație cu supradozajul intenționat cu esomeprazol (experiență limitată în privința dozelor care depășesc 240 mg/zi) sunt tranzitorii. Doze unice de 80 mg esomeprazol nu au determinat nicio reacție adversă.

Abordarea terapeutică

Supradozajul cu naproxen

În caz de supradozaj cu AINS, pacienții trebuie tratați simptomatic și prin măsuri suportive, în special în legătură cu efectele gastrointestinale și afectarea renală. Nu există un antidot specific.

Hemodializa nu scade concentrația plasmatică a naproxenului din cauza gradului ridicat de legare de proteinele plasmatic. La pacienții consultați în primele 4 ore de la ingestie care prezintă simptome sau în

caz de supradozaj masiv, poate fi indicată provocarea emezei și/sau administrarea de cărbune activat (60-100 g la adulți, 1-2 g/kg la copii) și/sau de purgative osmotice. Este posibil ca diureza forțată, alcalinizarea urinei sau hemoperfuzia să nu fie utile din cauza gradului mare de legare de proteinele plasmatice.

Supradozajul cu esomeprazol

Nu se cunoaște niciun antidot specific. Esomeprazolul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice și, de aceea, nu este eliminat ușor prin dializă. Similar oricărui caz de supradozaj, tratamentul trebuie să fie simptomatic și trebuie aplicate măsuri generale de îngrijire suportivă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: naproxen și esomeprazol, codul ATC: M01AE52.

Mecanism de acțiune

Xidofa a fost conceput sub forma unui comprimat cu eliberare secvențială care combină un strat de esomeprazol sare de magneziu cu eliberare imediată și un nucleu de naproxen enterosolubil cu eliberare întârziată. Ca urmare, esomeprazolul este eliberat la nivelul stomacului înainte de dizolvarea naproxen în intestinul subțire. Îvelișul enterosolubil previne eliberarea naproxen la valori ale pH-ului sub 5, asigurând protecție împotriva posibilei toxicități gastrice locale a naproxen.

Din cauza eliberării întârziate a naproxen, naproxen/esomeprazol nu este destinat pentru tratamentul durerii acute, și nici nu a fost studiat în acest sens.

Naproxenul este un AINS cu proprietăți analgezice și antipiretice. Mecanismul de acțiune al anionului de naproxen, ca și al celorlalte AINS, nu este complet înțeles, dar poate fi legat de inhibarea prostaglandin-sintetazei.

Esomeprazolul este enantiomerul S al omeprazolului și reduce secreția de acid gastric printr-un mecanism de acțiune țintit specific. Esomeprazolul este o bază slabă și este concentrat și transformat la forma activă în mediul cu aciditate crescută al canaliculilor secretorii ai celulei parietale, unde inhibă enzima H⁺K⁺-ATP-ază – pompa de protoni și inhibă atât secreția acidă bazală, cât și pe cea stimulată.

Efecte farmacodinamice

Efectul asupra secreției acide gastrice

Un efect optim (menținerea unui pH gastric crescut) a fost obținut cu formularea naproxen/esomeprazol care conține 20 mg de esomeprazol. După 9 zile de tratament cu naproxen/esomeprazol administrat de două ori pe zi, o valoare a pH-ului intragastric peste 4 a fost menținută pentru un interval mediu de 17,1 ore (DS 3,1) la voluntarii sănătoși. Valoarea corespunzătoare pentru esomeprazol 20 mg a fost de 13,6 ore (DS 2,4).

Alte efecte legate de inhibarea secreției acide

Pe durata tratamentului cu medicamente antisecretorii, concentrația plasmatică a gastrinei crește, ca reacție la secreția scăzută de acid. Valorile concentrațiilor plasmatice ale CgA cresc și ca urmare a acidității gastrice scăzute. Valoarea crescută a concentrațiilor plasmatice ale CgA poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine. Dovezile publicate disponibile sugerează că tratamentul cu inhibitori de pompă de protoni trebuie întrerupt cu 5 zile până la 2 săptămâni înainte de evaluările CgA. Astfel, valorile CgA fals crescute ca urmare a tratamentului cu IPP au posibilitatea să revină la valorile din intervalul de referință.

Creșterea numărului de celule enterocromafine (ECL) posibil corelată cu creșterea gastrinemiei a fost observată la unii pacienți în timpul tratamentului de lungă durată cu esomeprazol. Constatările sunt considerate a nu avea importanță clinică.

În timpul tratamentului de lungă durată cu medicamente antisecretoorii s-a raportat o incidență ușor crescută a chisturilor glandulare gastrice. Aceste modificări sunt o consecință fiziologică a inhibării accentuate a secreției acide, sunt benigne și par a fi reversibile.

Scăderea acidității gastrice, obținută prin orice mijloc, inclusiv prin administrarea de inhibitori ai pompei de protoni, crește numărul bacteriilor prezente în mod normal în tractul gastrointestinal. Tratamentul cu inhibitori ai pompei de protoni poate duce la o creștere ușoară a riscului de infecții gastrointestinale cu germeni precum *Salmonella* și *Campylobacter*, posibil și *Clostridium difficile*, la pacienții spitalizați.

Eficacitate clinică și siguranță

În toate studiile clinice naproxen/esomeprazol a fost administrat la 491 pacienți timp de 6 luni și la 135 pacienți timp de 12 luni.

În două studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate activ, incidența ulcerului gastric și duodenal a fost semnificativ mai mică după tratamentul cu naproxen/esomeprazol comparativ cu naproxen enterosolubil 500 mg administrat de două ori pe zi (fără esomeprazol sau un alt IPP) pe durata a 6 luni de tratament. Participanții la studiu au avut anterior intrării în studiu factori de risc pentru a dezvolta ulcer asociat AINS, din cauza vârstei înaintate sau antecedentelor de ulcer gastric sau duodenal. Pacienții cu rezultate pozitive ale testului de detectare a prezenței *H pylori* au fost excluși din aceste studii.

Incidența ulcerului gastric pentru naproxen/esomeprazol a fost de 5,6% și 23,7% pentru naproxen enterosolubil (date din 2 studii endoscopice pe o perioadă de 6 luni). De asemenea, naproxen/esomeprazol a redus semnificativ incidența ulcerului duodenal comparativ cu naproxen enterosolubil (0,7 față de 5,4%) (date din 2 studii endoscopice pe o perioadă de 6 luni).

Naproxen/esomeprazol a redus semnificativ și incidența evenimentelor adverse gastrointestinale superioare predefinite asociate AINS comparativ cu naproxen enterosolubil în timpul acestor studii (53,3% față de 70,4%) (date cumulate).

În studiile clinice cu naproxen/esomeprazol au fost incluși numai pacienții cu risc de a dezvolta ulcer gastroduodenal indus de AINS, cum sunt vârsta >50 ani sau antecedente de ulcer peptic necomplicat; a fost permisă includerea pacienților care utilizau concomitent acid acetilsalicilic în doză mică. Analizele pe subgrupe de pacienți au confirmat aceeași tendință observată la populația generală în ceea ce privește eficacitatea prevenirii ulcerelor gastrointestinale de către naproxen/esomeprazol. La utilizatorii de doze mici de acid acetilsalicilic, incidența ulcerelor gastroduodenale a fost de 4,0% (ÎI 95%, 1,1-10,0%) în grupul tratat cu naproxen/esomeprazol (n=99) față de 32,4% (ÎI 95%, 23,4-42,3%) în grupul tratat cu naproxen enterosolubil în monoterapie (n=102). La vârstnici (> 60 ani) incidența ulcerelor gastroduodenale a fost de 3,3% (ÎI 95%, 1,3-6,7%) față de 30,1% (ÎI 95%, 24,0-36,9%) în grupul tratat cu naproxen/esomeprazol (n=212) și, respectiv în cel tratat cu naproxen enterosolubil în monoterapie (n=209).

În două studii clinice, naproxen/esomeprazol a determinat un grad redus de disconfort la nivelul tractului digestiv superior pe durata a 6 luni comparativ cu naproxen gastrorezistent evaluat prin simptomatologia dispeptică. O proporție semnificativ mai mică de pacienți tratați cu naproxen/esomeprazol au întrerupt studiile prematur din cauza evenimentelor adverse comparativ cu pacienții tratați cu naproxen gastrorezistent în monoterapie (7,9% față de 12,5%); o proporție de 4,0% și, respectiv 12,0% dintre întreruperi au fost cauzate de evenimente adverse la nivelul tractului digestiv superior, incluzând ulcer duodenal.

În două studii cu durată de 12 săptămâni la pacienți cu gonartroză, naproxen/esomeprazol (500 mg/20 mg administrat de două ori pe zi) a determinat o ameliorare similară a durerii și afectării funcționale, un timp similar până la debutul ameliorării durerii și rată similară de întrerupere a tratamentului din cauza evenimentelor adverse, comparativ cu celecoxib 200 mg administrat o dată pe zi.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu naproxen/esomeprazol.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Naproxen

După administrarea unei singure doze, timpul de atingere a concentrației plasmatice maxime este de 3-5 ore; cu toate acestea alimentele ingerate pot întârzia mai mult acest proces, până la 8 ore sau mai mult. La starea de echilibru după administrarea naproxen/esomeprazol de două ori pe zi, concentrațiile plasmatice maxime de naproxen au fost atinse într-un interval median de 3 ore atât după doza administrată dimineața cât și după cea administrată seara.

Bioechivalența între naproxen/esomeprazole și naproxen gastrorezistent a fost demonstrată atât pe baza ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) cât și pe baza concentrației plasmatice maxime (C_{max}) de naproxen.

Naproxen este absorbit rapid și complet din tractul gastrointestinal cu o biodisponibilitate *in vivo* de 95%.

Concentrațiile la starea de echilibru ale naproxen se ating în 4 până la 5 zile.

Esomeprazol

După administrarea naproxen/esomeprazol de două ori pe zi, esomeprazol este absorbit rapid, concentrația plasmatică maximă fiind atinsă într-un interval median de 0,5-0,75 ore după administrarea dozei de dimineață și a celei de seară, atât în prima zi de administrare cât și la starea de echilibru. După administrarea de doze repetate de naproxen/esomeprazole, de două ori pe zi, C_{max} a fost de 2-3 ori mai mare și ASC de 4-5 ori mai mare, comparativ cu prima zi de administrare. Parțial, acesta este, probabil, rezultatul absorbției crescute ca urmare a efectului farmacodinamic al esomeprazolului cu creșterea pH-ului intragastric, care determină reducerea degradării de către sucul gastric a esomeprazol la nivelul stomacului. Scăderea metabolizării la primul pasaj hepatic și a clearance-ului sistemic al esomeprazol în urma administrării repetate contribuie, de asemenea, la obținerea unor concentrații plasmatice mai mari la starea de echilibru (vezi Linearitate/Non-linearitate).

Deși limitele ASC la starea de echilibru au fost comparabile pentru esomeprazol 20 mg administrat o dată pe zi și naproxen/esomeprazol administrat de două ori pe zi: 292,0-2279,0 ng/ml și, respectiv 189,0-2931,0 ng/ml, expunerea medie a fost cu 60% mai mare (Î: 1,28-1,93) pentru naproxen/esomeprazol. Această observație poate fi explicată pe baza diferenței dintre doza totală de esomeprazol administrată sub forma naproxen/esomeprazol sau esomeprazol (40 față de 20 mg). C_{max} a fost cu 60% mai mare (Î: 1,27-2,02), pentru naproxen/esomeprazol, rezultat care era anticipat pentru o formulare cu eliberare imediată.

Administrarea concomitentă cu alimente

Administrarea naproxen/esomeprazol împreună cu alimente nu influențează gradul de absorbție a naproxen, însă întârzie semnificativ absorbția cu aproximativ 8 ore și reduce concentrația plasmatică maximă cu aproximativ 12%.

Administrarea naproxen/esomeprazol împreună cu alimente nu întârzie absorbția esomeprazolului, însă reduce semnificativ gradul de absorbție, determinând reduceri de 52% și, respectiv 75% ale ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp și concentrației plasmatice maxime.

Administrarea naproxen/esomeprazol cu 30 minute înainte de masă are doar efect minim sau nu are niciun efect asupra gradului și timpului până la absorbția naproxen și nu are un efect semnificativ asupra vitezei sau gradului de absorbție a esomeprazolului comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Naproxen

Naproxenul are un volum de distribuție de 0,16 l/kg. La concentrații terapeutice, naproxenul se leagă de albumină în proporție de peste 99%. Anionul naproxen a fost depistat în laptele femeilor care alăptau la concentrații plasmatice echivalente cu aproximativ 1% din concentrația plasmatică maximă de naproxen (vezi pct. 4.6).

Esomeprazol

Volumul aparent de distribuție la starea de echilibru la subiecții sănătoși este de aproximativ 0,22 l/kg corp. Esomeprazolul se leagă în proporție de 97% de proteinele plasmatice.

Metabolizare

Naproxen

Naproxen este metabolizat hepatic în proporție de 30% pe calea sistemului enzimatic al citocromului P450 (CYP), în special CYP2C9, la 6-O-desmetil naproxen. Nici substanța nemodificată și nici metabolii nu induc enzime metabolizatoare. Atât naproxen cât și 6-O-desmetil naproxen sunt metabolizate în continuare la metabolii lor acilglucuronoconjugați.

Esomeprazol

Esomeprazol este metabolizat complet pe calea sistemului enzimatic CYP. Metabolizarea esomeprazolului este dependentă în principal de izoenzima CYP2C19, responsabilă de formarea metabolitelor hidroxi- și desmetil- ai esomeprazolului. Restul metabolizării este dependentă de altă izoenzimă specifică, CYP3A4, responsabilă de formarea esomeprazol sulfonei, principalul metabolit din plasmă. Metabolii principali ai esomeprazolului nu au niciun efect asupra secreției acide gastrice.

Eliminare

Naproxen

După administrarea de naproxen/esomeprazol de două ori pe zi, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru naproxen este de aproximativ 9 și, respectiv 15 ore după administrarea dozei de dimineață și a celei de seară, fără nicio modificare în urma administrării de doze repetate.

Clearance-ul naproxenului este de 0,13 ml/min și kg. Aproximativ 95% din orice doză de naproxen este excretată în urină, în principal ca naproxen (<1%), 6-O-desmetil naproxen (<1%) sau conjugații acestora (66% până la 92%). Cantități mici, 3% sau mai puțin din doza administrată, sunt excretate în materiile fecale. La pacienții cu insuficiență renală, se poate produce acumularea metabolitelor (vezi pct. 4.4).

Esomeprazol

După administrarea de naproxen/esomeprazol de două ori pe zi, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru esomeprazol este de aproximativ 1 oră după administrarea dozei de dimineață și a celei de seară în ziua 1, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare ușor mai crescut la starea de echilibru (1,2-1,5 ore).

Clearance-ul plasmatic total pentru esomeprazol este de aproximativ 17 l/oră după administrarea unei doze unice și de aproximativ 9 l/oră după administrarea de doze repetate.

Aproape 80% din doza orală de esomeprazol este eliminată sub formă de metaboliți în urină, iar restul în materiile fecale. Mai puțin de 1% din substanța nemodificată se regăsește în urină.

Linearitate/non-linearitate

Naproxen

La doze de naproxen mai mari de 500 mg/zi există o creștere neproportională a concentrațiilor plasmatice din cauza unei creșteri a clearance-ului determinat de saturarea legării de proteinele plasmatice la doze mai mari (valori medii ale concentrației plasmatice la starea de echilibru, înainte de administrarea următoarei doze [C_{ss}] de 36,5, 49,2 și 56,4 mg/l pentru doze zilnice de naproxen de 500, 1000 și, respectiv, 1500 mg).

Esomeprazol

Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp crește după administrări repetate de naproxen/esomeprazol. Această creștere este dependentă de doză și determină o relație non-lineară doză - ASC, după administrări repetate. Această dependență de doză și timp se datorează parțial unei scăderi a metabolizării la primul pasaj hepatic și clearance-ului sistemic, ca urmare, probabil, a inhibării enzimei CYP2C19 de către esomeprazol și/sau metabolitul său sulfonă. O absorbție crescută a esomeprazolului la administrarea repetată a naproxen/esomeprazol contribuie probabil la dependența de doză și timp (vezi Absorbție).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Profilul farmacocinetic al naproxen/esomeprazol nu a fost determinat la pacienții cu insuficiență renală.

Naproxen: Profilul farmacocinetic al naproxenului nu a fost determinat la pacienții cu insuficiență renală.

Având în vedere faptul că naproxenul, metaboliții și conjugatii acestuia sunt eliminați în principal pe cale renală, există posibilitatea ca metaboliții naproxenului să se acumuleze la pacienții cu insuficiență renală. Eliminarea naproxenului este redusă la pacienții cu insuficiență renală severă. XIDOFA este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min) (vezi pct. 4.3).

Esomeprazol

Nu s-au efectuat studii cu esomeprazol la pacienți cu disfuncție renală. Deoarece excreția metaboliților esomeprazolului, însă nu și eliminarea substanței originare, se realizează pe cale renală, nu se anticipează ca metabolizarea esomeprazolului să fie modificată la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Profilul farmacocinetic al naproxen/esomeprazol nu a fost determinat la pacienții cu insuficiență hepatică.

Naproxen: Profilul farmacocinetic al naproxenului nu a fost determinat la pacienții cu insuficiență hepatică.

Hepatopatia alcoolică cronică și probabil și alte forme de ciroză scad concentrația plasmatică totală de naproxen, însă concentrația plasmatică de naproxen liber este crescută. Implicația acestei observații pentru componenta naproxen din doza de Xidofa nu este cunoscută, însă se recomandă administrarea celei mai mici doze eficiente.

Esomeprazol: Metabolizarea esomeprazol la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată poate fi afectată. Viteza de metabolizare este redusă la pacienții cu insuficiență hepatică severă determinând dublarea ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp pentru esomeprazol. Pacienților cu insuficiență hepatică severă nu trebuie să li se administreze Xidofa (vezi pct. 4.3).

Vârstnici

Nu există date specifice privind farmacocinetica naproxen/esomeprazol la pacienți cu vârsta peste 65 ani.

Naproxen: Studiile indică faptul că, deși concentrația plasmatică totală de naproxen este nemodificată, fracțiunea plasmatică nelegată de naproxen este crescută la vârstnici, însă fracțiunea nelegată este <1% din concentrația totală de naproxen. Semnificația clinică a acestei observații este neclară, deși este posibil ca această creștere a concentrației de naproxen liber să fie asociată cu creșterea incidenței evenimentelor adverse pentru o anumită doză administrată la unii pacienți vârstnici.

Esomeprazol: Metabolizarea esomeprazol nu este semnificativ modificată la vârstnici (vârsta 71-80 ani).

Metabolizatori lenți pe calea izoenzimei CYP2C19

Esomeprazol: La aproximativ 3% din populație lipsește o enzimă CYP2C19 funcțională; aceste persoane sunt numite metabolizatori lenți. La aceste persoane metabolizarea esomeprazolului este probabil catalizată în principal de izoenzima CYP3A4. După administrarea repetată o dată pe zi a 40 mg esomeprazol, valoarea medie a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp a fost cu aproximativ 100% mai mare la metabolizatorii lenți decât la subiecții având izoenzima CYP2C19 funcțională (metabolizatorii rapizi). Valoarea medie a concentrațiilor plasmatice maxime a fost cu aproximativ 60% mai mare.

Aceste observații nu au nicio implicație asupra modului de administrare a Xidofa.

Sex

Esomeprazol: După administrarea unei doze unice de 40 mg esomeprazol valoarea medie a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp este cu aproximativ 30% mai mare la femei față de bărbați. Nu se observă nicio diferență între sexe după administrări repetate de doze unice zilnice. Aceste observații nu au nicio implicație asupra modului de administrare a Xidofa.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu sunt disponibile date non-clinice cu privire la combinația substanțelor active. Nu există interacțiuni cunoscute între naproxen și esomeprazol care ar indica efecte noi sau sinergice legate de farmacologie, farmaco/toxicocinetică, toxicitate, interacțiuni fizice/chimice sau probleme de tolerabilitate ca rezultat al combinației dintre acestea.

Naproxen

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind genotoxicitatea, carcinogenicitatea, toxicitatea embriofetală și fertilitatea. Principale efecte observate la doze mari în studii privind toxicitatea după administrarea orală de doze repetate la animale, au fost iritație gastrointestinală și leziuni renale, ambele fiind atribuite inhibiției sintezei prostaglandinelor. Administrarea orală de naproxen la femele de șobolan în al treilea trimestru de gestație în studii peri și postnatale, a determinat travaliu dificil. Acesta este un efect cunoscut pentru această clasă de medicamente.

Studiile de mediu au arătat că naproxenul poate prezenta un risc pentru compartimentul acvatic (vezi pct. 6.6).

Esomeprazol

Datele non-clinice din studii de extrapolare nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere. Studiile privind carcinogenicitatea efectuate la șobolan utilizând amestecul racemic au evidențiat hiperplazia celulelor ECL gastrice și tumori carcinoide. Aceste efecte gastrice la șobolan au fost

rezultatul unei hipergastrinemii susținute și pronunțate, secundară secreției reduse de acid gastric și sunt observate după tratamentul de lungă durată la șobolan cu inhibitori ai secreției acide gastrice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică (E468)
Povidonă
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu (E470b)

Film

Hipromeloză tip 2910
Macrogol 8000
Copolimer acid metacrilic - acrilat de etil (1:1) dispersie 30%
Trietil citrat
Dioxid de titan (E171)
Polidextroză
Polisorbat 80
Monostearat de glicerol 40-55
Oxid galben de fer (E172)
Ceară Carnauba

Cerneală de inscripționare

Oxid negru de fer (E172)
Propilenglicol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Blister:

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Flacon:

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A se păstra în ambalajul original și a se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere OPA/Alu/PVC//Alu în cutii ce conțin 10, 30 sau 60 comprimate cu eliberare modificată.

Flacon din PEÎD închis cu capac din PP, prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii și desicant (silicagel) în plic, cu 10, 30, 60 comprimate cu eliberare modificată.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Acest medicament poate prezenta un risc pentru mediu (vezi pct. 5.3).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MSN Labs Europe Limited
KW20A, Corradino Park
Paola PLA 3000
Malta

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16769/2026/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iulie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2026