

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Вимово 500 mg/20 mg таблетки с изменено освобождаване
Vimovo 500 mg/20 mg modified-release tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20110035
Разрешение №	
VG/MA/MP -	72244 / 19-06-2026
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с изменено освобождаване съдържа 500 mg напроксен (naproxen) и 20 mg езомепразол (esomeprazole) (като магнезиев трихидрат).

Помощни вещества с известен ефект

Вимово съдържа 0,02 mg метил-парахидроксибензоат и 0,01 mg пропил-парахидроксибензоат (вж. точки 4.4 и 6.1).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с изменено освобождаване, съдържащи ентэрално-обвит (стомашно-устойчив) напроксен и филмиран езомепразол.

18x9,5 mm, овални, биконвексни, жълти таблетки с надпис „500/20” с черно мастило.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Вимово е показан за симптоматично лечение на остеоартроза, ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит при възрастни пациенти, които са рискови за развитие на НСПВС-индуцирани язви на стомаха и/или дванадесетопръстника, при които лечението с по-ниски дози с напроксен или с други нестероидни противовоспалителни средства (НСПВС) се счита за недостатъчно.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчаната дозировка е 1 таблетка (500 mg/20 mg) два пъти дневно.

Честотата на развитие на нежелани лекарствени реакции към напроксен може да се намали чрез използване на най-ниската ефикасна доза за възможно най-кратко време (вж. точка 4.4). При пациентите, които не са били лекувани предварително с НСПВС, трябва да се вземе предвид по-ниска дневна доза напроксен или друг НСПВС. За тази цел има продукти с нефиксирана комбинация. Ако общата дневна доза от 1 000 mg (500 mg два пъти дневно) напроксен бъде преценена като неподходяща, следва да се премине към алтернативно лечение с таблетки напроксен с по-малко количество на активното вещество или с други НСПВС като нефиксирана комбинация.

Лечението трябва да се продължи до постигане на индивидуалните терапевтични цели, да се преоценява редовно и, ако не се установи полза или се наблюдава влошаване, следва да се преустанови.

Напроксен е ентэрално обвит, поради което освобождаването му е забавено (3-5 часа), отъ защо Вимово не е предназначен за бързо облекчаване на състояния с остра болка (като зъбна болка).



Все пак, с Вимово могат да се лекуват кризи на остеоартрит, ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Вимово трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с лека до умерено тежка бъбречна недостатъчност, като бъбречната функция следва да се следи стриктно. Трябва да се има предвид понижаване на общата дневна доза напроксен (вж. точки 4.4 и 4.5). Ако общата дневна доза от 1 000 mg (500 mg два пъти дневно) напроксен бъде преценена като неподходяща, следва да се премине към алтернативно лечение с таблетки напроксен с по-малко количество на активното вещество или с други НСПВС като нефиксирана комбинация, и освен това трябва да се оцени отново необходимостта от продължаване на гастропротективното лечение.

Приемът на Вимово при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/минута) е противопоказан, понеже при такива пациенти, както и при пациенти на хемодиализа, е наблюдавано кумулиране на метаболитите на напроксен (вж. точки 4.3 и 4.4).

Чернодробно увреждане

Вимово трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане, като чернодробната функция следва да се следи стриктно. Трябва да се има предвид понижаване на общата дневна доза напроксен (вж. точки 4.4 и 5.2). Ако общата дневна доза от 1 000 mg (500 mg два пъти дневно) напроксен бъде преценена като неподходяща, следва да се премине към алтернативно лечение с таблетки напроксен с по-малко количество на активното вещество или с други НСПВС като нефиксирана комбинация, и освен това трябва да се оцени отново необходимостта от продължаване на гастропротективното лечение.

При пациенти с тежко чернодробно увреждане приемът на Вимово е противопоказан (вж. точки 4.3 и 5.2).

Хора в старческа възраст (> 65-годишна възраст)

Хората в старческа възраст са с повишен риск за сериозни последици от нежелани лекарствени реакции (вж. точки 4.4 и 5.2). Ако общата дневна доза от 1 000 mg (500 mg два пъти дневно) напроксен бъде преценена като неподходяща (напр. при хора в старческа възраст с бъбречна недостатъчност или с ниска телесна маса), следва да се премине към алтернативно лечение с таблетки напроксен с по-малко количество на активното вещество или с други НСПВС като нефиксирана комбинация, и освен това трябва да се оцени отново необходимостта от продължаване на гастропротективното лечение.

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на Вимово при деца на възраст 0 до 18 години не е установена. Няма налични данни.

Начин на приложение

Таблетките Вимово трябва да се приемат цели, с вода, като не се разделят, дъвчат или разтрошават.

Препоръчва се Вимово да се приема поне 30 минути преди приемане на храна (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества, към някое от помощните вещества, описани в точка 6.1, или към субституирани бензимидазоли.
- Анамнеза за астма, уртикария или алергични реакции, индуцирани от прием на ацетилсалицилова киселина или други НСПВС (вж. точка 4.4).



- Трети триместър на бременността (вж. точка 4.6).
- Тежка чернодробна недостатъчност (напр. Child-Pugh C).
- Тежка сърдечна недостатъчност.
- Тежка бъбречна недостатъчност.
- Активна пептична язва (вж. точка 4.4, ефекти върху стомашно-чревния тракт *Напроксен*).
- Кървене от стомашно-чревния тракт, цереброваскуларно кървене или други нарушения, свързани с кървене (вж. точка 4.4).
- Вимово не трябва да се приема едновременно с атазанавир и нелфинавир (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Комбинирането на Вимово и НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа-2, трябва да се избягва, защото има кумулативен риск от предизвикване на сериозни нежелани реакции, свързани с НСПВС. Вимово може да се използва с ацетилсалицилова киселина в ниска доза (вж. също точка 4.5).

Честотата на развитие на нежелани лекарствени реакции може да се намали чрез използване на най-ниската ефикасна доза за възможно най-краткия период от време, необходим за овладяване на симптомите (вж. точка 4.2, както и стомашно-чревните и сърдечно-съдовите рискове по-долу).

За да се предотврати прекомерно лечение, предписващият лекар трябва да оценява на клинично значими интервали, определящи се от индивидуалните рискове и от характеристиката, и тежестта на лекуваното основно заболяване, дали е възможен достатъчен контрол на болката с по-ниски дози НСПВС като нефиксирани комбинации.

Ако общата дневна доза от 1 000 mg (500 mg два пъти дневно) напроксен бъде преценена като неподходяща, следва да се премине към алтернативно лечение с таблетки напроксен с по-малко количество на активното вещество или с други НСПВС като нефиксирана комбинация, и освен това трябва да се оцени отново необходимостта от продължаване на гастропротективното лечение.

Рисковите фактори за развитие на стомашно-чревни усложнения, свързани с НСПВС, включват голяма възраст, едновременна употреба на антикоагуланти, кортикостероиди, други НСПВС, включително и ниски дози ацетилсалицилова киселина, изтощително сърдечно-съдово заболяване, инфекция с *Helicobacter pylori* и анамнеза за язви на стомаха и/или дванадесетопръстника, и за кървене от горните отдели на стомашно-чревния тракт.

При пациенти със следните състояния, напроксен трябва да се използва само след строга оценка на отношението полза-риск:

- индуцибилни порфирии;
- системен лупус еритематозус и смесени заболявания на съединителната тъкан. При тези пациенти са описани редки случаи на асептичен менингит.

Пациентите на дългосрочно лечение (особено лекуваните в продължение на повече от година) трябва да са под редовен контрол.

Вимово съдържа метил- и пропил-парахидроксибензоат в много ниски концентрации, които могат да предизвикат развитието на алергични реакции (евентуално късни) (вж. точки 2 и 6.1).

Хора в старческа възраст

Напроксен: Хората в старческа възраст имат повишена честота на развитие на нежелани реакции особено кървене от стомашно-чревния тракт и перфорации, които могат да са фатални.



(вж. точки 4.2 и 5.2). Съдържащият се във Вимово езомепразол понижава честотата на развитие на язви при хората в старческа възраст.

Ефекти върху стомашно-чревния тракт

Напроксен: При прием на всички НСПВС има съобщения за кръвоизливи от стомашно-чревния тракт, развитие на язви или перфорации, които могат да са с летален изход и могат да се развият във всеки един момент от лечението – с или без алармиращи симптоми или анамнеза за сериозни нежелани реакции от страна на стомашно-чревния тракт.

Рискът за кръвоизлив от стомашно-чревния тракт, улцерация или перфорация при прием на НСПВС, расте с повишаване на дозата на НСПВС и е по-висок при пациенти с анамнеза за язва, особено за усложнена с кръвоизлив или перфорация (вж. точка 4.3), както и при хора в старческа възраст. При тези пациенти лечението трябва да се започва с най-ниската налична доза. При тях, както и при пациентите, при които се налага съпътстващ прием на ацетилсалицилова киселина в ниска доза или на други лекарствени продукти, повишаващи стомашно-чревния риск, трябва да се има предвид комбинираното лечение с гастропотектор (напр. с мизопростол или инхибитори на протонната помпа) (вж. по-долу и точка 4.5). Съставката на Вимово езомепразол е инхибитор на протонната помпа.

Пациентите с анамнеза за прояви на токсичност от страна на стомашно-чревния тракт, особено ако са в старческа възраст, трябва да съобщават за всеки симптом от страна на корема (най-вече за кървене от стомашно-чревния тракт), особено в началото на лечението.

Пациентите, приемащи НСПВС заедно с други лекарствени продукти, които могат да повишат риска от улцерации или кървене – като перорални кортикостероиди, антикоагуланти като варфарин, селективни инхибитори на обратния захват на серотонина или антиагреганти като ацетилсалицилова киселина, трябва да бъдат съветвани да се отнасят с повишено внимание (вж. точка 4.5 за информация за употребата на Вимово с ацетилсалицилова киселина в ниска доза).

В проучванията на Вимово не са проучвани усложненията на пептичните язви като кръвоизлив, перфорация или обструкция.

Ако при пациент на Вимово се развие кръвоизлив от стомашно-чревния тракт или улцерация, лечението трябва да се спре (вж. точка 4.3).

НСПВС трябва да се предписват с повишено внимание на пациентите с анамнеза за заболяване на стомашно-чревния тракт (улцерозен колит, болест на Crohn), понеже тези заболявания могат да се обострят (вж. точка 4.8).

Езомепразол: При наличие на алармиращи симптоми (напр. значима непреднамерена загуба на тегло, рецидивиращо повръщане, дисфагия, хематемеза или мелена), както и при съмнение за язва на стомаха или наличие на такава, трябва да се изключи злокачествено новообразувание, понеже лечението с езомепразол магнезий може да облекчи симптомите и да забави диагнозата.

Въпреки добавянето на езомепразол към комбинирания препарат, все пак може да се развие диспепсия (вж. точка 5.1).

Лечение с инхибитори на протонната помпа може да доведе до леко повишаване на риска от развитие на стомашно-чревни инфекции, например *Salmonella* и *Campylobacter* (вж. точка 5.1).

Езомепразол, подобно на всички блокиращи киселината лекарства, може да намали абсорбцията на витамин В₁₂ (цианкобаламин) поради хипо- или ахлорхидрия. Това трябва да се



има предвид при пациенти с намалени запаси или с рискови фактори за намалена резобция на витамин В₁₂ при дългосрочна терапия.

Сърдечно-съдови и мозъчно-съдови ефекти

Напроксен: Пациентите с анамнеза за артериална хипертония и/или лека до умерено тежка застойна сърдечна недостатъчност трябва да са под съответен контрол, и трябва да им бъдат дадени разяснения, понеже има съобщения за задръжка на течности и развитие на отоци във връзка с лечение с НСПВС.

Клиничните проучвания и епидемиологичните данни говорят, че коксибите и някои НСПВС (особено във високи дози и при дългосрочно лечение) могат да са свързани с леко повишаване на риска за артериална тромбоза (напр. инфаркт на миокарда или инсулт). Макар данните да говорят, че употребата на напроксен (1 000 mg дневно) може да е свързана с понижен риск, не може да се изключи наличието на такъв.

Пациентите с неовладяна артериална хипертония, застойна сърдечна недостатъчност, установена исхемична болест на сърцето, периферна съдова болест и/или мозъчно-съдова болест трябва да бъдат лекувани с напроксен само след внимателна оценка. Сходни съображения трябва да бъдат взимани предвид и преди започване на дългосрочно лечение при пациенти с рискови фактори за сърдечно-съдови инциденти (напр. артериална хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене).

Бъбречни ефекти

Напроксен: Има случаи, при които дългосрочният прием на НСПВС води до бъбречна папиларна некроза и други бъбречни увреди. Нефротоксичност е наблюдавана и при пациенти, при които бъбречните простагландини играят компенсаторна роля в поддържането на бъбречната перфузия. При тези пациенти приемът на НСПВС може да предизвика дозо-зависима редукция на простагландиновия синтез и, в резултат на това, ограничаване на бъбречния кръвоток, което да доведе до изява на бъбречна недостатъчност. Пациентите с най-висок риск за такава реакция са тези с нарушена бъбречна функция, хиповолемия, сърдечна недостатъчност, чернодробна недостатъчност, солево изчерпване, приемащите диуретици, инхибитори на ангиотензин конвертиращ ензим (АСЕ), ангиотензин II рецепторни антагонисти, както и хора в старческа възраст. Спирането на лечението с НСПВС обикновено се последва от възстановяване до състоянието преди лечението (вж. по-долу, както и точки 4.2 и 4.5).

Остър тубулоинтерстициален нефрит (ТИН) е наблюдаван при пациенти, приемащи продукти, съдържащи езомепразол и напроксен, и може да възникне по всяко време на терапията с Вимово (вж. раздел 4.8). Острият тубулоинтерстициален нефрит може да прогресира до бъбречна недостатъчност.

При съмнение за ТИН приемът на Вимово трябва да се преустанови и незабавно да се започне подходящо лечение.

Употреба при пациенти с бъбречно увреждане

Понеже напроксен и метаболитите му се елиминират в голяма степен (95%) чрез екскреция с урината посредством гломерулна филтрация, той трябва да се използва с огромно внимание при пациенти с нарушена бъбречна функция, като при такива пациенти се препоръчва контрол на серумния креатинин и/или на креатининовия клирънс. Вимово е противопоказан при пациенти, чийто креатининов клирънс изходно е под 30 ml/минута (вж. точка 4.3).

Хемодиализата не понижава плазмената концентрация на напроксен поради голямата му степен на свързване с плазмените протеини.

При определени пациенти, по-точно при тази с компрометиран бъбречен кръвоток поради извънклетъчно обемно изчерпване, чернодробна цироза, ограничаване на приема на натрий,



застойна сърдечна недостатъчност и предшестващо бъбречно заболяване, бъбречната функция трябва да бъде оценявана преди и по време на лечението с Вимово. Някои пациенти в старческа възраст, при които може да се очаква нарушена бъбречна функция, както и пациентите, приемащи диуретици, АСЕ-инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти, също попадат в тази категория. При тези пациенти трябва да се има предвид намаляване на дневната доза с цел ограничаване на ексцесивното кумулиране на метаболити на напроксен.

Чернодробни ефекти

При пациенти, приемащи НСПВС, може да се установи гранично повишаване на един или повече от чернодробните ензими. Чернодробните отклонения може да са резултат по-скоро от свръхчувствителност, отколкото от директна токсичност. Има съобщения за тежки чернодробни реакции, включително жълтеница и фатален фулминантен хепатит, чернодробна некроза и чернодробна недостатъчност, някои от тях – с летален изход.

Хепаторенален синдром

Употребата на НСПВС може да бъде свързана с остра бъбречна недостатъчност при пациенти с тежка чернодробна цироза. Тези пациенти често имат и съпътстваща коагулопатия, свързана с недостатъчен синтез на фактори на кръвосъсирването. Антитромбоцитният ефект, свързан с напроксен, може допълнително да повиши риска от тежко кървене при тези пациенти.

Хематологични ефекти

Напроксен: При приложение на съдържащи напроксен продукти пациентите с нарушения на коагулацията, както и приемащите лекарствени продукти, повлияващи хемостазата, трябва да бъдат проследявани внимателно.

Рисковите за кръвоизливи пациенти, както и тези на антикоагулантно лечение (напр. с дикумаролови производни) може да са с повишен риск за кървене при съвместен прием с препарати, съдържащи напроксен (вж. точка 4.5).

Напроксен подтиква тромбоцитната агрегация и удължава времето на кървене. Този ефект трябва да се има предвид при определяне на времето на кървене.

Когато при пациенти, приемащи Вимово, се развие активно и клинично значимо кървене от какъвто и да е източник, лечението трябва да се спре.

Ефекти върху очите

Напроксен: Поради установяването в проучванията на НСПВС при животни на нежелани реакции от страна на очите, се препоръчва при развитие на промяна или нарушение на зрението да се направи очен преглед.

Кожни ефекти

Напроксен: Има много редки съобщения за развитие на сериозни кожни реакции, в някои случаи с летален изход, включително екسفолитивен дерматит, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза, във връзка с употребата на НСПВС (вж. точка 4.8). Изглежда, че рискът за развитие на такива реакции е по-висок в началото на лечението, като в повечето случаи те се развиват през първия месец от лечението. Съобщава се за лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) при пациенти, приемащи НСПВС. При първата поява на кожен обрив, лигавична лезия или друг белег на свръхчувствителност, лечението с Вимово трябва да се спре.

Тежки кожни нежелани реакции (SCAR)

Езомепразол: много рядко във връзка с лечението с езомепразол се съобщава за тежки кожни нежелани реакции (SCAR), като еритема мултиформе (EM), синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), които могат да бъдат животозастрашаващи или летални.



Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на тежката кожна реакция EM/SJS/TEN/DRESS и трябва незабавно да потърсят медицински съвет от своя лекар, когато забележат каквито и да било показателни признаци или симптоми. Лечението с Вимово трябва да се прекрати незабавно при поява на признаци и симптоми на тежки кожни реакции и при необходимост да се осигури допълнително медицинско лечение/внимателно наблюдение. Лечението не трябва да се възобновява при пациенти с EM/SJS/TEN/DRESS.

Езомерпазол: Инхибиторите на протонната помпа са свързани с много редки случаи на субакутен кожен лупус еритематодес (SCLE). Ако се появят лезии, особено в участъци от кожата, изложени на слънчеви лъчи, и ако те са съпроводени с болки в ставите, пациентът трябва незабавно да потърси медицинска помощ и медицинският специалист следва да обмисли спиране на приема на Вимово. SCLE, настъпил след предходно лечение с инхибитор на протонната помпа, може да увеличи риска от SCLE при употреба на други инхибитори на протонната помпа.

Анафилактични (анафилактоидни) реакции

Напроксен: При предразположени пациенти могат да се развият реакции на свръхчувствителност. Анафилактични (анафилактоидни) реакции могат да се развият както при пациенти със, така и при пациенти без анамнеза за свръхчувствителност или експозиция към ацетилсалицилова киселина, други НСПВС, или съдържащи напроксен препарати. Такива реакции могат да се развият и при пациенти с анамнеза за ангиоедем, бронхоспазъм (напр. астма), ринит и назални полипи.

Предшестваща астма

Напроксен: Употребата на ацетилсалицилова киселина при пациенти с аспиринова астма е свързана с тежък бронхоспазъм, който може да е с летален изход. Понеже при такива пациенти има съобщения за наличие на кръстосана чувствителност, включително и с развитие на бронхоспазъм, между ацетилсалицилова киселина и други НСПВС, при пациентите с подобна чувствителност към ацетилсалицилова киселина не трябва да се прилага Вимово (вж. точка 4.3), а при пациенти с предшестваща астма трябва да се прилага с повишено внимание.

Възпаление

Напроксен: Антипиретичният и противовъзпалителен ефект на напроксен може да подтисне фебрилитета и другите прояви на възпаление, като по този начин ограничава стойността им като диагностични белези.

Фертилитет при жени

Употребата на Вимово, както всяко друго лекарство, което инхибира циклооксигеназата/простагландиновия синтез може да наруши фертилитета и не се препоръчва при жени, които се опитват да заченат. При жени със затруднено зачеване или при които се правят изследвания за безплодие, следва да се обсъди спиране на приема на Вимово (вж. точка 4.6).

Комбинации с други лекарствени продукти

Не се препоръчва едновременното приложение на атазанавир с инхибитори на протонната помпа (вж. точка 4.5). Ако комбинирането на атазанавир с инхибитор на протонната помпа е преценено като неизбежно, препоръчва се стриктно клинично мониториране (напр. вирусно натоварване) с повишаване на дозата на атазанавир до 400 mg със 100 mg ритонавир; не трябва да се превишава дозата от 20 mg езомерпазол и следователно, Вимово не трябва да се използва едновременно с атазанавир (вж. точка 4.3).

Езомерпазол е инхибитор на CYP2C19. Когато се започва или прекратява лечение с езомерпазол трябва да се прецени потенциалът за взаимодействия с лекарства, които се метаболизират от CYP2C19. Наблюдавано е взаимодействие между клопидогрел и езомерпазол (вж. точка 4.5). Клиничната съотносимост на това взаимодействие е несигурно. Като предпазна мярка, не трябва да се насърчава едновременната употреба на езомерпазол и клопидогрел.



Хипомагнезиемия

Съобщава се за тежка хипомагнезиемия при пациенти, лекувани с инхибитори на протонната помпа (ИПП) като езомепразол в продължение на поне 3 месеца, а в повечето случаи в продължение на година. Сериозни признаци на хипомагнезиемия като умора, тетания, делириум, конвулсии, замаяване и камерна аритмия могат да се появят, но те могат да започнат скрито и да бъдат пренебрегнати. При повечето засегнати пациенти, хипомагнезиемията се подобрява след заместителна терапия с магнезий и прекратяване приема на ИПП.

При пациенти, които се очаква да бъдат на продължителна терапия, или които приемат ИПП в комбинация с дигоксин или лекарства, които могат да предизвикат хипомагнезиемия (напр. диуретици), здравните специалисти трябва да имат предвид измерване на нивата на магнезий преди започване на терапия с ИПП и периодично по време на лечението.

Фрактури на костите

Инхибиторите на протонната помпа, особено ако се използват във високи дози и за дълъг период от време (> 1 година), могат умерено да повишат риска от фрактури на бедрото, китката или гръбначния стълб, главно при хора в старческа възраст или при наличие на други известни рискови фактори. Обсервационни проучвания предполагат, че инхибиторите на протонната помпа могат да повишат общия риск от фрактура с 10-40%. В някои случаи това повишение може да се дължи на други рискови фактори. Пациентите с риск от остеопороза трябва да получават грижи съгласно настоящите клинични ръководства и трябва да имат адекватен прием на витамин D и калций.

Влияние върху лабораторни изследвания

Повишеното ниво на хромогранин А (CgA) може да повлияе на изследванията за невроендокринни тумори. За да се избегне това взаимодействие, лечението с Вимово трябва да се спре временно най-малко за 5 дни преди определянето на CgA (вж. точка 5.1). Ако нивата на CgA и гастрин не са се възстановили в референтните си граници след началното определяне, измерването трябва да бъде повторено 14 дни след спиране на лечението с инхибитор на протонната помпа.

Вимово съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, така че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Противопоказания за съвместно приложение (вж. точка 4.3)

Антиретровирусни лекарствени продукти

Има съобщения, че омепразол, рацемичната смес от D+S-омепразол (езомепразол), влиза във взаимодействие с някои антиретровирусни лекарствени продукти. Не във всички случаи клиничната значимост и механизмите на тези взаимодействия са известни. Повишаването на стомашното рН по време на лечение с омепразол може да промени абсорбцията на антиретровирусните лекарствени продукти. Други възможни механизми на взаимодействие са чрез CYP2C19. За някои антиретровирусни лекарствени продукти – като атазанавир и нелфинавир, има съобщения за понижаване на плазмената концентрация при употреба с омепразол. Съвместното приложение на омепразол (40 mg еднократно дневно) с атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg при здрави доброволци води до значимо понижаване на експозицията на атазанавир (понижаване с приблизително 75% на AUC, C_{max} и C_{min}).

Повишаването на дозата на атазанавир до 400 mg не компенсира влиянието на омепразол върху експозицията на атазанавир. Съвместното приложение на омепразол (40 mg дневно) понижава средните AUC, C_{max} и C_{min} на нелфинавир с 36-39%, а средните AUC, C_{max} и C_{min} на фармакологично активния му метаболит M8 с 75-92%.

За други антиретровирусни лекарствени продукти – като саквинавир, има съобщения за повишаване на серумното ниво. Има някои антиретровирусни лекарства, за които се съобщава за непроменени серумни нива, когато са давани с омепразол.



Няма проведено проучване за взаимодействия с Вимово и атазанавир. Поради сходните фармакодинамични и фармакокинетични свойства на омепразол и езомепразол, обаче, съвместното приложение на Вимово с атазанавир и нелфинавир е противопоказано (вж. точка 4.3).

Съвместно приложение с повишено внимание

Други аналгетици, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа-2:

Трябва да се избягва едновременното приложение на два или повече НСПВС, тъй като това може да повиши риска от нежелани ефекти, особено стомашно-чревни язви и кървене. Едновременната употреба на Вимово с други НСПВС, с изключение на ацетилсалицилова киселина в ниска доза (≤ 325 mg/ден) не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Ацетилсалицилова киселина

Вимово може да се прилага с ацетилсалицилова киселина в ниска доза (≤ 325 mg/дневно). В клиничните проучвания пациентите, приемащи Вимово в комбинация с ацетилсалицилова киселина в ниска доза, не показват повишена честота на развитие на язва на стомаха в сравнение с пациентите, приемащи само Вимово (вж. точка 5.1). Все пак едновременната употреба на ацетилсалицилова киселина и Вимово може да повиши риска за развитие на сериозни нежелани реакции (вж. точки 4.4 и 4.8).

Клиничните фармакодинамични данни предполагат, че едновременната употреба на напроксен за повече от един ден последователно може да инхибира ефекта на нискодозовата ацетилсалицилова киселина върху тромбоцитната активност и това инхибиране може да продължи до няколко дни след спиране на терапията с напроксен. Клиничното значение на това взаимодействие не е известно.

Такролимус

Както при всички НСПВС, съществува риск от развитие на нефротоксичност при едновременно приложение на напроксен и такролимус. Има данни, че едновременното приложение с езомепразол повишава серумните нива на такролимус. Концентрациите на такролимус, както и бъбречната функция (креатининов клирънс), трябва интензивно да се проследяват по време на лечение с Вимово, и при нужда дозата на такролимус да се коригира.

Циклоспорин

Както при всички НСПВС, се препоръчва повишено внимание при едновременно приложение с циклоспорин поради наличието на повишен риск за нефротоксичност.

Диуретици

Клиничните проучвания, както и постмаркетинговите данни показват, че при някои пациенти НСПВС могат да намалят натрийуретичния ефект на фуросемид и тиазидните диуретици. Този отговор се отдава на инхибирането на бъбречния синтез на простагландини. По време на съвместно приложение с НСПВС пациентите трябва да бъдат под строго наблюдение за белези на бъбречна недостатъчност, както и за потвърждаване на ефикасността на диуретика (вж. точка 4.4).

Селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRI)

Едновременното приложение на НСПВС, включително и на селективни инхибитори на COX-2, със SSRI, повишава риска от развитие на кръвоизлив от стомашно-чревния тракт (вж. точка 4.4).

Кортикостероиди

При комбиниране на кортикостероиди с НСПВС, включително и със селективни инхибитори на COX-2, съществува повишен риск за кръвоизлив от стомашно-чревния тракт. При съвместно



приложение на НСПВС с кортикостероиди трябва да се подхожда с повишено внимание (вж. точка 4.4).

АСЕ-инхибитори/Ангиотензин II рецепторни антагонисти

Съобщенията говорят, че НСПВС могат да подтиснат антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибиторите и на ангиотензин II рецепторните антагонисти. НСПВС могат също да повишат риска от нарушение на бъбречната функция във връзка с употребата на АСЕ-инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти. Комбинацията на НСПВС с АСЕ-инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти в старческа възраст, с обемно изчерпване или с нарушена бъбречна функция (вж. точка 4.4).

Дигоксин

При съвместно приложение със сърдечни гликозиди като например дигоксин, НСПВС могат да предизвикат повишаване на плазмените нива на сърдечните гликозиди.

Литий

НСПВС водят до повишаване на плазмената концентрация на лития и понижаване на бъбречния му клирънс. Тези ефекти се отдават на инхибирането на синтеза на простагландини в бъбрека от НСПВС. Поради това при едновременно приложение на НСПВС и литий пациентите трябва да са под строг контрол за белези на литиева токсичност.

Метотрексат

Има съобщения, че при някои пациенти, при едновременно приложение с инхибитори на протонната помпа, нивата на метотрексат се повишават. Има съобщения, че НСПВС понижават тубуларната секреция на метотрексат при животински модел. Това може да означава, че и езомепразол, и напроксен биха могли да повишат токсичността на метотрексат. Вероятно е клиничната значимост да бъде по-голяма при пациенти, които получават високи дози метотрексат и при пациенти с нарушена бъбречна функция. Налага се повишено внимание при едновременната употреба на Вимово и метотрексат. При приложение на високи дози метотрексат, се препоръчва временно прекратяване на лечението с Вимово.

Сулфониурейни препарати, хидантоини

Напроксен се свързва с плазмения албумин във висока степен; поради това теоретично съществува потенциал за взаимодействие с други лекарствени продукти, които се свързват с албумина – като сулфониурейни препарати и хидантоини. Пациентите, които получават едновременно напроксен и хидантоин, сулфонамид или сулфониурейен препарат, трябва да са под стриктно наблюдение, за да може при нужда дозата да се коригира.

Клопидогрел

Резултатите от проучвания при здрави доброволци показват наличието на фармакодинамично (ФД)/фармакокинетично (ФК) взаимодействие между клопидогрел (300 mg натоварваща доза/75 mg дневно поддържаща доза) и езомепразол (40 mg дневно през устата), водещо до намаляване на експозицията на активния метаболит на клопидогрел със средно 40% и намаляване на максималното инхибиране (индуцирано от АДФ) на тромбоцитната агрегация със средно 14%.

В проучване при здрави доброволци при едновременно приложение на клопидогрел и фиксирана комбинация на езомепразол 20 mg и ацетилсалицилова киселина 81 mg, се установява намаляване на експозицията на активния метаболит на клопидогрел с почти 40%, в сравнение с тази при приложение само на клопидогрел. При тях обаче, максималните стойности на инхибиране (индуцирано от АДФ) на тромбоцитната агрегация остават еднакви в двете групи.

Не са провеждани клинични проучвания за взаимодействието между клопидогрел и фиксираната комбинация напроксен и езомепразол (Вимово).



Както от обсервационни така и от клинични проучвания се съобщават противоречиви данни за клиничните последиствия от това ФК/ФД взаимодействие на езомепразол по отношение на големите сърдечносъдови събития. Като предпазна мярка, не трябва да се насърчава едновременната употреба на Вимово и клопидогрел (вж. точка 4.4).

Антикоагуланти и тромбоцитни антиагреганти

НСПВС могат да потенцират ефектите на пероралните антикоагуланти (напр. варфарин, дикумарол), хепариновите препарати и тромбоцитни антиагреганти (вж. точка 4.4).

Приложението на 40 mg езомепразол при пациенти, получаващи варфарин показва, че въпреки лекото повишаване на плазмената концентрация на по-слабо активния R-изомер на варфарина, показателите на коагулацията остават в референтните граници. Все пак, има постмаркетингови съобщения за случаи на клинично значимо повишаване на INR при едновременно приложение с варфарин. При започване и спиране на лечение с варфарин или други кумаринови деривати се препоръчва стриктен контрол.

Бета-рецепторни блокери

Напроксен, както и други НСПВС, могат да подтиснат антихипертензивния ефект на пропранолола и други бета-блокери.

Пробенецид

Едновременното приложение с пробенецид води до повишаване на плазмената концентрация на напроксеновия анион и значимо удължаване на плазмения му полуживот.

Лекарствени продукти с рН-зависима абсорбция

Потискането на стомашната киселинност по време на лечение с езомепразол и други инхибитори на протонната помпа може да понижи или повиши абсорбцията на лекарства, с рН-зависима абсорбция. Както и при други лекарства, които намаляват интрагастралната киселинност, абсорбцията на лекарства като кетоназол, итраконазол, позаконазол и ерлотиниб може да се понижи, докато абсорбцията на лекарства като дигоксин може да се повиши, по време на лечение с езомепразол. Едновременното приложение с позаконазол и ерлотиниб трябва да се избягва. Едновременното лечение с омепразол (20 mg дневно) и дигоксин при здрави доброволци повишава бионаличността на дигоксин с 10% (до 30% при двама от десет доброволци).

Допълнителна информация, касаеща лекарствените взаимодействия

В проучвания, оценяващи едновременното приложение на езомепразол и/или напроксен (неселективен НСПВС), или рофекоксиб (СОХ-2-селективен НСПВС), не се установяват клинично значими взаимодействия.

Както и при други НСПВС, едновременното приложение с холестирамин може да забави абсорбцията на напроксен.

При здрави доброволци едновременното приложение с 40 mg езомепразол води до повишаване с 32% на площта под кривата на плазмената концентрация, в зависимост от времето (AUC), и удължаване с 31% на елиминационния полуживот ($t_{1/2}$) на цизаприд, но не и до значимо повишаване на пиковата му плазмена концентрация. Наблюдаваното, след самостоятелно приложение на цизаприд, леко удължаване на QTc-интервала не показва допълнително удължаване след приложение на цизаприд в комбинация с езомепразол (вж. и точка 4.4).

Езомепразол няма клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на амоксицилин и хинидин.

Езомепразол инхибира CYP2C19, основният метаболизиращ го ензим. Езомепразол се метаболизира и от CYP3A4. Във връзка с тези ензими е наблюдавано:



- Едновременното приложение с 30 mg езомепразол води до понижаване с 45% на клирънса на субстрата на CYP2C19 диазепам. Не се очаква това взаимодействие да има клинично значение.
- Едновременното приложение на фенитоин с 40 mg езомепразол при пациенти с епилепсия води до повишаване с 13% на плазмената концентрация на фенитоина, преди приложението на следващата доза.
- Едновременното приложение на езомепразол с препарат, инхибиращ едновременно CYP2C19 и CYP3A4 – като вориконазол, може да доведе до увеличаване над два пъти на експозицията на езомепразол.
- Едновременното приложение на езомепразол с инхибитора на CYP3A4 кларитромицин (500 mg два пъти дневно) води до удвояване на експозицията (AUC) на езомепразол.

В нито един от тези случаи не се налага корекция на дозата на езомепразол.

Лекарства, за които е известно, че индуцират CYP2C19 или CYP3A4, или и двата (напр. рифампицин и жълт кантарион), може да доведат до понижаване на серумните нива на езомепразол като повишават метаболизма на езомепразол.

Омепразол, както и езомепразол са инхибитори на CYP 2C19. Омепразол, прилаган в дози от 40 mg на здрави доброволци в кръстосано проучване, повишава C_{max} и AUC на цилостазол съответно с 18% и с 26%, а на един от неговите активни метаболити съответно с 29% и с 69%.

Данните при животни показват, че НСПВС могат да повишат риска от гърчове, свързани с хинолонови антибиотици. Пациентите, които приемат хинолони, могат да имат повишен риск от развитие на гърчове.

Взаимодействия с лабораторни изследвания

Напроксен може да подтисне тромбоцитната агрегация и да удължи времето на кървене. Това трябва да се има предвид при определяне на времето на кървене.

Приложението на напроксен може да доведе до повишаване на концентрацията на 17-кетостероиди в урината, поради взаимодействие между лекарствения продукт и/или метаболитите му с m-динитробензена, използван в теста. Макар да изглежда, че определянето на концентрацията на 17-хидрокси-кортикостероиди (чрез реакция на Porter-Silber) не се повлиява, се препоръчва лечението с напроксен да се спира временно 72 часа преди провеждане на изследвания за функцията на надбъбрека, ако ще се използва реакцията на Porter-Silber.

Напроксен може да повлияе някои тестове за определяне на концентрацията на 5-хидроксииндолоцетна киселина (5-ХИОК).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Напроксен:

Инхибирането на простагландиновия синтез може да доведе до нежелано въздействие върху бременността и/или ембриофеталното развитие. Данните от ембриологичните проучвания говорят за повишен риск за аборт, развитие на сърдечни малформации и лапаросхиза след употреба на инхибитор на простагландиновия синтез в ранните срокове на бременността. Абсолютният риск за развитие на сърдечно-съдови малформации се повишава от под 1% до приблизително 1,5%. Смята се, че този риск нараства с повишаване на дозата и с увеличаване на продължителността на лечението. Има данни, че при животни приложението на инхибитори на простагландиновия синтез води до повишаване на пре- и постимплантационната загуба на плода и на ембрио-феталната смъртност. В допълнение, има съобщения за повишена честота



различни малформации, включително и на сърдечно-съдови, при животни, на които по време на органогенезата е прилаган инхибитор на простагландиновия синтез (вж. точка 5.3).

Вимово не трябва да се прилага при жени, които се опитват да забременеят, или през първия и втория триместър на бременността, освен ако потенциалната полза за пациента не надвишава потенциалния риск за плода.

От 20-ата седмица на бременността нататък употребата на Вимово може да причини олигохидрамнион в резултат на нарушение на бъбречната функция на фетуса. Това може да се случи скоро след започване на лечението и обикновено е обратимо при прекратяването му. Освен това има съобщения за стесняване на Боталовия проток след лечение през втория триместър, повечето от които отшумяват след прекратяване на лечението. Поради това, ако напроксен се приема от жена, която се опитва да зачене, или жена в първия и втория триместър на бременността, дозата трябва да се поддържа възможно най-ниска и лечението трябва да е максимално кратко. След експозиция на Вимово в продължение на няколко дни от 20-та гестационна седмица нататък, трябва да се обмисли антенатално проследяване за олигохидрамнион и стесняване на Боталовия проток. Употребата на Вимово трябва да се преустанови, ако се установи олигохидрамнион или стесняване на Боталовия проток.

По време на третия триместър на бременността всички инхибитори на синтеза на простагландини носят риск за плода от:

- кардио-пулмонална токсичност (преждевременно стесняване/затваряне на Боталовия проток и белодробна хипертония);
- бъбречна дисфункция (вж. по-горе).

За майката и плода в края на бременността:

- възможно удължаване на времето на кървене в резултат на антиагрегантния ефект, който може да се прояви дори и при много ниски дози;
- инхибиране на маточните контракции, което може да доведе до забавяне или удължаване на родовата дейност.

Поради това, по време на третия триместър на бременността Вимово е противопоказан (вж. точка 4.3).

Езомерпазол:

Има ограничени данни от употребата на езомерпазол при бременни жени. Данните за прием на рацемичната смес омерпазол при по-голям брой проследени бременности, в хода на епидемиологични проучвания, говорят за липса на малформативни или фетотоксични ефекти. Проучванията на езомерпазол при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с ембрионалното/феталното развитие. Проучванията на рацемичната смес при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, раждането или послеродовото развитие.

Кърмене

Напроксен се екскретира в кърмата в малко количество. Не е известно дали езомерпазол се екскретира в кърмата. Публикуван случай на прием на рацемичната смес омерпазол говори за екскреция в кърмата в малка степен (коригирана спрямо теглото доза < 7%). Вимово не трябва да се използва в периода на кърмене.

Фертилитет

Употребата на НСПВС, като напроксен може да понижи женския фертилитет. Употребата на Вимово не се препоръчва при жени, които се опитват да забременеят (вж. точка 4.4)

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Вимово оказва минимално влияние върху способността за шофиране и работа с машини; трябва да се има предвид, че някои от нежеланите реакции (например замаяност), за които има съобщения след употреба на Вимово, могат да забавят реакциите.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

В препарата е включен езомепразол с непосредствено освобождаване, с цел намаляване на честотата на стомашно-чревните нарушения, в резултат на приема на напроксен. В сравнение с монотерапията с напроксен, при прием на Вимово е значимо по-ниска честотата на развитие на стомашни язви и на свързани с приема на НСПВС нежелани реакции от страна на горния стомашно-чревен тракт (вж. точка 5.1).

В хода на лечението с Вимово, в общата проучвана популация (n=1 157), не са установени нови данни, касаещи безопасността, различни от известните профили на безопасност на отделните активни съставки – напроксен и езомепразол.

Таблично резюмиране на нежеланите реакции

Нежеланите реакции се класифицират по честота и системно-органен клас. Категориите честоти се дефинират въз основа на следните граници: Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Вимово

При пациенти, приемали Вимово в клинични проучвания, са съобщени следните нежелани реакции:

	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Инфекции и инфестации			Инфекции	Дивертикулит
Нарушения на кръвта и лимфната система				Еозинофилия, левкопения
Нарушения на имунната система				Реакции на свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето			Нарушения на апетита	Задръжка на течности, хиперкалиемия, хиперурикемия
Психични нарушения			Тревожност, депресия, инсомния	Объркване, необичайни сънища
Нарушения на нервната система		Замаяност, главоболие, нарушения на вкуса	Парестезии, синкоп	Сомнолентност, тремор
Нарушения на ухото и лабиринта			Тинитус, вертиго (световъртеж)	



	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Сърдечни нарушения			Аритмии, палпитации	Инфаркт на миокарда, тахикардия
Съдови нарушения		Хипертония		
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения			Астма, бронхоспазъм, диспнея	
Стомашно-чревни и нарушения	Диспепсия	Болка в корема, констипация, диария, езофагит, флатуленция, язви* на стомаха/дванадес етопръстника, гастрит, гадене, повръщане	Ксеростомия, оригване, кръвоизлив от стомашно-чревни я тракт, стоматит	Глосит, хематемеза, ректално кървене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Кожни обриви	Дерматит, хиперхидроза, пруритус, уртикария	Алоpecia, екхимози
Нарушения на мускулно-скелет ната система и съединителната тъкан		Артралгии	Миалгии	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Протеинурия, бъбречна недостатъчност
Нарушения на възпроизводител ната система и гърдата				Менструални нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Отоци	Астения, умора, треска	
Изследвания			Отклонения в чернодробните ензими, повишаване на серумния креатинин	

*както са установени при назначена рутинна ендоскопия



Напроксен

При пациенти, приемали напроксен в клинични проучвания, както и през постмаркетинговия период, има съобщение за следните нежелани реакции:

	Чести	Нечести/редки
Инфекции и инфестации	Дивертикулит	Асептичен менингит, инфекции, сепсис
Нарушения на кръвта и лимфната система		Агранулоцитоза, апластична анемия, еозинофилия, гранулоцитопения, хемолитична анемия, левкопения, лимфаденопатия, панцитопения, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система		Анафилактични реакции, анафилктоидни реакции, реакции на свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето		Нарушения на апетита, задръжка на течности, хипергликемия, хиперкалиемия, хиперурикемия, хипогликемия, промяна на теллото
Психични нарушения	Депресия, инсомния	Възбуда, тревожност, объркване, аномални сънища, халюцинации, нервност
Нарушения на нервната система	Замаяност, сънливост, главоболие, обърканост, вертиго	Когнитивни нарушения, кома, гърчове, невъзможност за концентриране, неврит на зрителния нерв, парестезии, синкоп, тремор
Нарушения на очите	Зрителни нарушения	Замъглено виждане, конюнктивит, роговичен опакитет, оток на папилата, папилит
Нарушения на ухото и лабиринта	Тинитус, нарушения на слуха	Отслабване на слуха
Сърдечни нарушения	Палпитации	Аритмии, застойна сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда, тахикардия
Съдови нарушения		Хипертония, хипотония, васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	Астма, бронхоспазъм, еозинофилен пневмонит, пневмония, белодробен оток, подтискане на дишането



	Чести	Нечести/редки
Стомашно-чревни нарушения	Диспепсия, болки в корема, гадене, повръщане, диария, констипация, киселини, пептична язва, стоматит	Ксеростомия, езофагит, язва на стомаха, гастрит, глосит, оригване, флатуленция, стомашни/дуоденални язви, кървене от стомашно-чревния тракт и/или перфорация, мелена, хематемеза, панкреатит, колит, обостряне на възпалително чревно заболяване (улцерозен колит или болест на Crohn), не-пептични стомашно-чревни улцерации, ректално кървене, улцерозен стоматит
Хепатобилиарни нарушения		Холестаза, хепатит, иктер, чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Пруритус, екхимози, пурпура, кожни обриви	Алоpecia, екзантем, уртикария, булозни реакции, включително синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза (ТЕН), еритема мултиформе, еритема нодозум, локализиран медикаментозен обрив, плосък лишей, системен лупус еритематодес, дерматит от фоточувствителност, реакции на фоточувствителност, включително и редки случаи на порфирия кутанеа тарда (псевдопорфирия), ексфолиативен дерматит, ангионевротичен едем, пустулозна реакция
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулна слабост, миалгии
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Гломерулонефрит, хематурия, тубулоинтерстициален нефрит (с възможна прогресия до бъбречна недостатъчност), нефротичен синдром, олигурия/полиурия, протеинурия, бъбречна недостатъчност, бъбречна папиларна некроза, тубулна некроза
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Безплодие, менструационни нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора, отоци, потене, жажда	Астения, неразположение, треска



	Чести	Нечести/редки
Изследвания		Отклонения в чернодробните ензими, удължаване на времето на кървене, повишаване на серумния креатинин

Езоменпразол:

В клиничните проучвания на ентерално-обвитата лекарствена форма на езоменпразол, и/или през постмаркетинговия период, са установени или е имало съмнения за изброените по-долу нежелани реакции. За нито една от тях не е установена зависимост от дозата.

	Чести	Нечести	Редки	Много редки	Неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			Левкопения, тромбоцитопения	Агранулоцитоза, панцитопения	
Нарушения на имунната система			Реакции на свръхчувствителност, напр. фебрилитет, ангиоедем и анафилактични реакции/шок		
Нарушения на метаболизма и храненето		Периферни отоци	Хипонатриемия		Хипомагнезиемия; тежката хипомагнезиемия може да доведе до хипокалциемия; хипомагнезиемията също може да е свързана с хипокалиемия.
Психични нарушения		Инсомния	Тревожност, объркване, депресия	Агресивно поведение, халюцинации	
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замаяност, парестезии, сомнолентност	Нарушения на вкуса		
Нарушения на очите			Замъглено виждане		
Нарушения на ухото и лабиринта		Вертиго (световъртеж)			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Бронхоспазъм		



	Чести	Нечести	Редки	Много редки	Неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Болки в корема, диария, флатуленция, гадене/повръщане, констипация, полипи на дъното (фундуса) на стомаха (доброкачествени)	Ксеростомия	Стоматит, стомашно-чревна кандидоза	Микроскопичен колит	
Хепатобиларни нарушения		Повишаване на чернодробните ензими	Хепатит със или без иктер	Чернодробна недостатъчност, чернодробна енцефалопатия при пациенти с предшестващо чернодробно заболяване	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Дерматит, пруритус, уртикария, обриви	Алоpecia, фотосензибилизация	Еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза (ТЕН), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)	Субакутен кожен лупус еритематодес (вж. точка 4.4)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Фрактури на бедрото, китката или гръбначния стълб (вж. точка 4.4)	Артралгии, миалгии	Мускулна слабост	



	Чести	Нечести	Редки	Много редки	Неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Тубулоинтерстициален нефрит (с възможна прогресия до бъбречна недостатъчност)	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				Гинекомастия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Неразположение, повишено потене		

Описание на избрани лекарствени реакции

Напроксен

Данните от клинични проучвания и епидемиологичните данни предполагат, че употребата на коксиби и някои НСПВС (по-специално във високи дози и при продължително лечение) може да е свързана с малък повишен риск от артериални тромботични събития (напр. миокарден инфаркт или инсулт). Въпреки че данните предполагат, че употребата на напроксен (1 000 mg дневно) може да е свързана с по-нисък риск, не може да се изключи наличието на някакъв риск (вж. точка 4.4).

Оток, хипертония и сърдечна недостатъчност се съобщават във връзка с лечение с НСПВС.

Най-често наблюдаваните нежелани ефекти са по природа стомашно-чревни. Могат да се появят пептични язви, перфорация или стомашно-чревно кървене, понякога фатални, особено при хора в старческа възраст (вж. точка 4.4). След приложение се съобщава за гадене, повръщане, диария, флатуленция, констипация, диспепсия, абдоминална болка, мелена, хематемезис, улцеративен стоматит, екзацербация на колит и болест на Крон (вж. точка 4.4). С по-малка честота е наблюдаван гастрит.

Вимово е с включен езомепразол, за да се намали честотата на стомашно-чревните нежелани ефекти на напроксен и показва значително намаляване на появата на язви на стомаха и/или дванадесетопръстника и на нежелани събития, свързани с НСПВС, от страна на горния стомашно-чревен тракт, в сравнение със самостоятелно приложен напроксен.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция до:

България
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София



Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Липсват клинични данни за предозиране на Вимово.

Очаква се ефектите на предозиране на Вимово да отразяват главно ефектите на предозиране на напроксен.

Симптоми

Във връзка с предозиране на напроксен

Значимо предозиране с напроксен може да се характеризира с летаргия, замаяност, сънливост, болка в епигастриума, дискомфорт в корема, парене зад гръдната кост, диспепсия, гадене, преходни отклонения в чернодробната функция, хипопротромбинемия, нарушена бъбречна функция, метаболитна ацидоза, апнея, нарушена ориентация или повръщане.

Може да се развие кървене от стомашно-чревния тракт. Могат да се развият хипотония, остра бъбречна недостатъчност, респираторна депресия и кома, но тези прояви са редки. Има съобщения за анафилактични реакции при терапевтичен прием на НСПВС, като такива могат да се развият и при предозиране. При някои пациенти се развиват гърчове, но не е ясно дали те са във връзка с приема на лекарствения продукт. Не е известно в каква доза лекарственият продукт би бил животозастрашаващ.

Във връзка с предозиране на езомепразол

Симптомите, описани с умишлено предозиране на езомепразол (при ограничен опит с дози, надвишаващи 240 mg/дневно), са преходни. Приемът на еднократна доза от 80 mg езомепразол не води до развитие на белези на предозиране.

Лечение

Във връзка с напроксен

При предозиране с НСПВС лечението трябва да е симптоматично, като се вземат поддържащи мерки, особено по отношение на стомашно-чревните ефекти и бъбречната увреда. Няма специфичен антидот.

Хемодиализата не намалява плазмената концентрация на напроксен поради високата му степен на свързване с плазмените протеини. Предизвикването на повръщане или приложението на медицински въглен (60 до 100 g за възрастни, 1 до 2 g/kg за деца), и/или осмотични лаксативи, може да са показани до 4 часа след приема при наличие на симптоми, или при прием на свръхдоза. Възможно е форсираната диуреза, алкализирането на урината или хемоперфузията да не са от полза поради високата степен на свързване с плазмените протеини.

Във връзка с езомепразол

Не е известен специфичен антидот. Езомепразол се свързва във висока степен с плазмените протеини и поради това не се диализира в голяма степен. Както при всеки случай на предозиране, лечението трябва да е симптоматично и следва да се приемат общи поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: напроксен и езомепразол, АТС код: M01AE52

Механизъм на действие



Вимово е разработен като препарат с последователно освобождаване на активните съставки, съдържащ слой от езомепразол магнезий с непосредствено освобождаване и ентэрално-обвито ядро от напроксен със забавено освобождаване. В резултат на това езомепразолът се освобождава в стомаха преди разтварянето на напроксена в тънкото черво. Ентэралната обвивка предотвратява освобождаването на напроксена при рН под 5, което осигурява защита срещу евентуалната локална стомашна токсичност на напроксен.

Поради забавеното освобождаване на напроксена Вимово не е показан и не е проучван за лечение на остра болка.

Напроксен е НСПВС с аналгетични и антипиретични свойства. Механизмът на действие на напроксен, както и този на други НСПВС, не е напълно изяснен, но вероятно е свързан с инхибирането на простагландиновия синтез.

Езомепразол е *S*-енантиомерът на омепразол и подтиска стомашната киселинна секреция по специфичен таргетен механизъм. Езомепразол е слаба основа, като в силно киселинните условия на секреторните каналчета на париеталните клетки се концентрира и превръща в активната форма, която инхибира ензима H^+K^+-ATP -аза – протонната помпа, като подтиска както базалната, така и стимулираната киселинна секреция.

Фармакодинамични ефекти

Ефекти върху стомашната киселинна секреция

Оптимален ефект (поддържане на високо стомашно рН) се постига с Вимово със съдържание на езомепразол 20 mg. При здрави доброволци след 9-дневен прием на Вимово 2 пъти дневно стомашното рН се поддържа над 4, средно 17,1 часа (SD 3,1). Съответната стойност за Нексиум 20 mg е 13,6 часа (SD 2,4).

Други ефекти във връзка с инхибирането на киселинната секреция

По време на лечение с антисекреторни лекарствени продукти, гастрин в серума се повишава в отговор на понижената киселинна секреция. В резултат на намалената стомашна киселинност, се повишава и нивото на CgA. Повишеното ниво на CgA може да повлияе изследванията за невроендокринни тумори.

Наличните публикувани данни показват, че прилагането на инхибитор на протонната помпа трябва да се преустанови между 5 дни и 2 седмици преди измерване на CgA. Това се прави с цел нивата на CgA, които могат да са лъжливо повишени след лечение с ИПП, да се възстановят до референтните си граници.

При някои пациенти на дългосрочно лечение с езомепразол се установява повишен брой ентерохромафиноподобни (ECL) клетки – вероятно във връзка с повишената серумна концентрация на гастрин. Смята се, че тези находки не са клинично значими.

Има съобщения за леко повишаване на честотата на развитие на стомашни жлезни кисти при дългосрочно лечение с антисекреторни лекарствени продукти. Тези промени са физиологично последствие от мощното инхибиране на киселинната секреция, като кистите са доброкачествени и изглежда, че са обратими.

Понижаването на стомашната киселинност поради каквато и да е причина – включително прием на инхибитори на протонната помпа, води до повишаване на стомашното микробно число на бактериите, които нормално се срещат в стомашно-чревния тракт. Лечението с инхибитори на протонната помпа може да доведе до леко повишаване на риска от развитие на стомашно-чревни инфекции, като *Salmonella* и *Campylobacter*, евентуално и с *Clostridium difficile* при хоспитализирани пациенти.

Клинична ефикасност и безопасност



Във всички клинични проучвания Вимово е приеман от 491 пациенти за 6 месеца и от 135 за 12 месеца.

В две рандомизирани, двойно-слепи, активно-контролирани проучвания честотата на развитие на язви на стомаха и дванадесетопръстника през 6-месечния терапевтичен период е значимо по-ниска при прием на Вимово, отколкото при прием на ентéralно-обвит напроксен 500 mg два пъти дневно (без омепразол или друг ИПП). Участниците в проучването са били по начало с риск за развитие на свързани с прием на НСПВС язви – поради напреднала възраст или анамнеза за язва на стомаха или дванадесетопръстника. Положителните за *H pylori* пациенти са изключени от проучванията.

Честотата на развитие на язва на стомаха при прием на Вимово е 5,6%, а при прием на ентéralно-обвит напроксен – 23,7% (6-месечни данни от 2 ендоскопски проучвания). Също така, в сравнение с ентéralно-обвития напроксен, Вимово намалява значимо честотата на развитие на язва на дванадесетопръстника (5,4% срещу 0,7%) (6-месечни данни от 2 ендоскопски проучвания).

Вимово, в сравнение с приема на ентéralно-обвит напроксен, намалява значимо и честотата на развитие на предварително уточнени свързани с прием на НСПВС нежелани реакции от страна на горния стомашно-чревен тракт – 53,3% срещу 70,4% (обобщени данни).

В проучванията за Вимово са включвани само пациенти с риск от развитие на свързани с НСПВС язви на дванадесетопръстника, като такива на възраст над 50 години или с предшестваща неусложнена язва; позволено е включването на пациенти, които едновременно употребяват и ацетилсалицилова киселина в ниски дози (АНД). Подгруповите анализи потвърждават същата тенденция, както наблюдаваната в цялостната популация по отношение на ефикасността на Вимово да предотвратява стомашно-чревни язви. При приемащите АНД, честотата на стомашно-чревните язви е 4,0% (95% ДИ 1,1-10,0%) в групата на Вимово (n=99), спрямо 32,4% (95% ДИ 23,4-42,3%) в групата, приемаща само ентéralно-обвит напроксен (n=102). При хора в старческа възраст ≥ 60 години честотата на стомашно-чревните язви е 3,3% (95% ДИ 1,3-6,7%), спрямо 30,1% (95% ДИ 24,0-36,9%) съответно в групата на Вимово (n=212) и в групата, приемаща само ентéralно-обвит напроксен (n=209).

В две клинични проучвания, в сравнение с ентéralно-обвит напроксен за 6-месечен период, Вимово има по-малко горен абдоминален дискомфорт, измерен чрез симптомите на диспепсия. Значително по-нисък процент пациенти, приемащи Вимово, са прекъснали предварително проучването поради нежелани събития в сравнение с пациентите, които приемат само ентéralно-обвит напроксен (7,9% срещу 12,5%, респективно); 4,0% и, съответно, 12,0% от прекъсванията се дължат на нежелани събития, свързани с горния стомашно-чревен тракт, включително и дуоденални язви.

В две 12-седмични проучвания при пациенти с остеоартрит на коленната става Вимово (500 mg/20 mg два пъти дневно) показва сходно подобрене по отношение на болката и функцията, време до облекчаване на болката и спиране на лечението поради развитие на нежелани реакции като целекоксиб 200 mg еднократно дневно.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Вимово.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Напроксен

След приложение на единична доза, времето до достигане на максимална плазмена концентрация е 3 до 5 часа, обаче, приемът на храна води до допълнително забавяне до 8 часа или повече. В равновесно състояние след прием на Вимово два пъти дневно пиковата плазмена



концентрация на напроксен се достига след средно 3 часа – както след сутрешния, така и след вечерния прием.

Въз основа както на площта под кривата на плазмената концентрация в зависимост от времето (AUC), така и на максималната плазмена концентрация (C_{max}) се доказва, че Вимово е биоеквивалентен на ентрално-обвития напроксен.

Напроксен се резорбира бързо и напълно в стомашно-чревния тракт при бионаличност *in vivo* 95%.

Равновесна концентрация на напроксен се достига след 4 до 5 дни.

Езомепразол

След прием на Вимово два пъти дневно езомепразол се резорбира бързо, като максималната плазмена концентрация се постига след средно 0,5-0,75 часа след сутрешния и вечерния прием – както през първия ден от лечението, така и при достигане на равновесно състояние. След многократен прием на Вимово два пъти дневно C_{max} е 2-3 по-висока, а AUC – 4-5 пъти по-висока, отколкото през първия ден от приема. Това вероятно се дължи донякъде на повишената абсорбция вследствие на фармакодинамичния ефект на езомепразол, който повишава стомашното рН, а това от своя страна води до намалено киселинно разграждане на езомепразола в стомаха. Понижаването на метаболизирането при първото преминаване през черния дроб, както и на системния клирънс на езомепразол при многократен прием също допринасят за повишаването на плазмената концентрация в равновесно състояние (вж. Линеиност/нелинеиност).

Въпреки че обхватът на AUC при равновесно състояние е сравним за Нексиум 20 mg веднъж дневно и Вимово два пъти дневно: съответно 292,0-2 279,0 ng/ml и 189,0-2 931,0 ng/ml, средната експозиция е с 60% по-висока (ДИ: 1,28-1,93) за Вимово. Това може да се очаква поради различната обща доза езомепразол, която се дава като Вимово или Нексиум (40 срещу 20 mg). C_{max} е с 60% по-висока (ДИ: 1,27-2,02) за Вимово, което се очаква за лекарствена форма с незабавно освобождаване.

Прием с храна

Приемът на Вимово с храна не повлиява степента на абсорбция на напроксен, но я забавя – с около 8 часа, и намалява пиковата плазмена концентрация с 12%.

Приложението на Вимово с храна не забавя резорбирането на езомепразол, но намалява значимо степента на абсорбция, което води до намаляване съответно с 52% и 75% на площта под кривата на плазмената концентрация в зависимост от времето и пиковата плазмена концентрация.

Приемът на Вимово 30 минути преди хранене оказва само минимален или никакъв ефект върху степента и скоростта на абсорбция на напроксен, и не оказва значим ефект върху скоростта и степента на абсорбция на езомепразол в сравнение с приложението му в условия на гладуване (вж. точка 4.2).

Разпределение

Напроксен

Напроксен има обем на разпространение 0,16 l/kg. В терапевтична доза над 99% от напроксена е свързан с албумин. Напроксеновият анион се открива в кърмата на кърмещи жени в концентрация, равна приблизително на 1% от максималната плазмена концентрация на напроксен (вж. точка 4.6).

Езомепразол

При здрави хора привидният обем на разпределение в равновесно състояние е приблизително 0,22 l/kg телесна маса. 97% от плазмения езомепразол е свързан с плазмени протеини.



Биотрансформация

Напроксен

30% от напроксена се метаболизира в черния дроб от ензимите от системата на цитохром P450 (CYP), главно от CYP2C9, до 6-0-дезметилнапроксен. Нито непроменената молекула, нито метаболитите ѝ индуцират метаболизиращите я ензими. Както напроксен, така и 6-0-дезметилнапроксен, се метаболизираат вследствие до съответните ацилглюкуронид-конюгирани метаболити.

Езомепразол

Езомепразол се метаболизира изцяло от CYP-системата. Основната част от метаболизирането на езомепразол зависи от полиморфния ензим CYP2C19, отговорен за образуването на хидрокси- и дезметил-метаболити на езомепразол. Метаболизирането на останалото количество езомепразол зависи от друга специфична изоформа, CYP3A4, отговорна за образуването на езомепразол-сулфон, основният плазмен метаболит. Основните метаболити на езомепразол не оказват ефект върху стомашната киселинна секреция.

Елиминиране

Напроксен

Средният елиминационен полуживот на напроксен след прием на Вимово два пъти дневно е приблизително 9 часа и 15 часа – съответно след сутрешната и вечерната доза, като при многократен прием не се променя.

Клирънсът на напроксен е 0,13 ml/min/kg. Приблизително 95% от приетия с която и да е доза напроксен се излъчва в урината, главно като напроксен (< 1%), 6-0-дезметилнапроксен (< 1%) или техни конюгати (66 до 92%). Малко количество – 3% или по-малко от приетата доза, се екскретира с изпражненията. При пациенти с бъбречна недостатъчност метаболитите може да кумулират (вж. точка 4.4).

Езомепразол

През първия ден от лечението средният елиминационен полуживот на езомепразол след прием на Вимово два пъти дневно е приблизително 1 час, както след сутрешната, така и след вечерната доза, с леко удължаване на елиминационния полуживот при достигане на равновесно състояние (1,2-1,5 часа).

Тоталният плазмен клирънс на езомепразол е около 17 l/h след еднократен прием и около 9 l/h при многократен прием.

Почти 80% от приетия през устата езомепразол се екскретира в урината като метаболити, останалата част се екскретира в изпражненията. Под 1% от дозата се открива непроменена в урината.

Линейност/нелинейност

Напроксен

При дози на напроксен, надвишаващи 500 mg/дневно, плазмената концентрация не се повишава пропорционално поради повишаването на клирънса в резултат на насищането на плазмените протеини при по-висока доза (средни C_{ss} преди приема на следващата доза – съответно 36,5 mg/l, 49,2 mg/l и 56,4 mg/l при дневна доза напроксен 500 mg, 1 000 mg и 1 500 mg).

Езомепразол

При многократен прием на Вимово площта под кривата на концентрацията на езомепразол в зависимост от времето се увеличава. Това увеличение е дозо-зависимо, като при многократен прием връзката между дозата и AUC е нелинейна. Зависимостта от времето и приетата доза се дължи частично на намаляването на метаболизирането при първото преминаване през черния дроб, и намаляването на системния клирънс, вероятно поради инхибиране на CYP2C19 от езомепразол и/или сулфон-метаболита му. За зависимостта от времето и приетата доза първоначално



допринася и засилената абсорбция на езомепразол при многократен прием на Вимово (вж. Абсорбция).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на Вимово не е определяна при пациенти с бъбречно увреждане.

Напроксен: Фармакокинетиката на напроксен не е определяна при пациенти с бъбречно увреждане.

Като се има предвид, че напроксен, метаболитите му и конюгатите им се екскретират основно от бъбрека, съществува вероятност при бъбречна недостатъчност метаболитите на напроксен да кумулират. При пациенти с тежко бъбречно увреждане елиминацията на напроксен е намалена. Употребата на Вимово при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) е противопоказана (вж. точка 4.3).

Езомепразол: Езомепразол не е проучван при пациенти с намалена бъбречна функция. Понеже бъбрекът е отговорен за екскрецията на метаболитите на езомепразол, но не и на непроменената молекула, не се очаква метаболизмът на езомепразол да се променя при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на Вимово не е определяна при пациенти с нарушение на чернодробната функция.

Напроксен: Фармакокинетиката на напроксен не е определяна при пациенти с чернодробно увреждане.

При хроничното алкохолно увреждане на черния дроб, а вероятно и при други форми на цироза, плазмената концентрация на напроксен се понижава, но плазмената концентрация на несвързания напроксен се повишава. Значението на тези резултати за дозирането на съдържащия се във Вимово напроксен не е ясно, но би било разумно да се използва най-ниската ефикасна доза.

Езомепразол: Метаболизмът на езомепразол при пациенти с леко до умерено тежко нарушение на чернодробната функция може да е нарушен. При пациенти с тежко нарушение на чернодробната функция скоростта на метаболизиране е понижена, което води до удвояване на площта под кривата на плазмената концентрация на езомепразол в зависимост от времето.

Пациентите с тежка чернодробна недостатъчност не трябва да получават Вимово (вж. точка 4.3).

Хора в старческа възраст

Няма специфични данни за фармакокинетиката на Вимово при пациенти на възраст над 65 години.

Напроксен: Проучванията говорят, че макар общата плазмена концентрация на напроксен да остава непроменена, при хора в старческа възраст несвързаната плазмена фракция се увеличава, оставайки обаче < 1% от общата. Клиничната значимост на този факт е неясна, макар че е възможно при някои хора в старческа възраст повишената концентрация на свободен напроксен да се свързва с повишена честота на развитие на нежелани реакции при дадена доза.

Езомепразол: При хора в старческа възраст (71-80 години) метаболизмът на езомепразол не се променя значително.

Бавни метаболитатори по CYP2C19



Езомепразол: При приблизително 3% от популацията липсва функционален ензим CYP2C19 и тези хора са бавни метаболитори. При тях езомепразол вероятно се метаболизира главно от CYP3A4. След многократен прием на езомепразол 40 mg еднократно дневно при бавни метаболитори, средната площ под кривата на концентрацията в зависимост от времето е по-голяма с приблизително 100%, отколкото при хората с функционален CYP2C19 (бързи метаболитори). Средните плазмени концентрации са по-високи с около 60%.

Тези резултати са без значение за дозировката на Вимово.

Пол

Езомепразол: След еднократен прием на езомепразол 40 mg при жени, средната площ под кривата на плазмената концентрация в зависимост от времето е по-голяма приблизително с 30%, отколкото при мъже. При многократен прием веднъж дневно не се установяват разлики в зависимост от пола. Тези резултати са без значение за дозировката на Вимово.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Липсват неклинични данни за комбинацията от активните съставки. Не са известни взаимодействия между напроксен и езомепразол, които да говорят за нови или синергични нежелани фармакологични ефекти, фармако/токсикокинетични ефекти, прояви на токсичност, физични/химични взаимодействия или проблеми с поносимостта на комбинацията.

Напроксен

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за генотоксичност, карциногенен потенциал, ембрио-фетална токсичност и репродуктивна токсичност. Основните прояви при проучвания за токсичност при животни, с многократно перорално приложение на високи дози, са дразнене на стомашно-чревния тракт и бъбречна увреда, като и двете се отдават на инхибирането на простагландиновия синтез. Пероралното приложение на напроксен на бременни плъхове през третия триместър на бременността, в проучвания за пери- и постнатална токсичност, води до затруднена родова дейност. Това е известен ефект на тази група лекарствени продукти.

Езомепразол

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните изпитвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и репродуктивна токсичност. Проучванията при плъхове за карциногенен потенциал на рацемичната смес показват хиперплазия на стомашните ECL-клетки и развитие на карциноидни тумори. При плъхове тези ефекти върху стомаха са резултат от трайната изразена хипергастринемия, в резултат на намалената киселинна секреция, и при плъхове се наблюдават след дългосрочно лечение с инхибитори на стомашната киселинна секреция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

Повидон К90

Силициев диоксид, безводен анхидрат

Обвивка

Карнаубски восък

Глицерол моностеарат 40-55

Хипромелоза, тип 2 910 (3 mPas, 6 mPas и 50 mPas)



Железен оксид E172 (жълт)
Макрогол 8 000
Съполимер на метакрилова киселина - етилакрилат (1:1), дисперсия 30%
Метил-парахидроксибензоат E218*
Полидекстроза
Полисорбат 80
Пропил-парахидроксибензоат E216*
Натриев лаурилсулфат
Титаниев диоксид E171
Триетилцитрат

Мастило за шамповане

Хипромелоза, тип 2 910 (6 mPas)
Железен оксид E172 (черен)
Пропиленгликол

*Тези консерванти се намират в сместа за филмиране, като в готовия продукт преминават в много ниски, не-функционални концентрации.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Бутилка: Да се съхранява в оригиналната опаковка и бутилката да се държи плътно затворена, за да се предпази от влага.

Блистер: Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

Бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE), съдържащи сушител, интегриран в незапечатана полипропиленова винтова капачка защитена от деца или бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE), съдържащи сушител силикагел, която може да бъде или със запечатана полипропиленова капачка защитена от деца, или с обикновена запечатана полипропиленова винтова капачка. Сашето, съдържащо сушителя, не е предназначено за консумация.

Опаковки: 6, 10, 20, 30, 60, 100, 180 или 500 таблетки с изменено освобождаване.

Алуминиево/алуминиев блистер

Опаковки: 10, 20, 30, 60 или 100 таблетки с изменено освобождаване.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Grünenthal GmbH,
Zieglerstraße 6,
52078 Aachen,
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20110035

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 13 януари 2011 г.

Подновяване на разрешението за употреба: 22 декември 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2026

