

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VIMOVO 500 mg/20 mg compresse a rilascio modificato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa a rilascio modificato contiene 500 mg di naprossene e 20 mg di esomeprazolo (come magnesio triidrato).

Eccipienti con effetti noti:

VIMOVO contiene 0,02 mg di metil paraidrossibenzoato e 0,01 mg di propil paraidrossibenzoato (vedere paragrafi 4.4 e 6.1).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio modificato, contenente naprossene con rivestimento enterico (gastroresistente) ed esomeprazolo rivestito con film.

Compressa 18x9.5 mm, ovale, biconvessa, gialla, contrassegnata con '500/20' in inchiostro nero.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

VIMOVO è indicato negli adulti per il trattamento sintomatico di osteoartrite, artrite reumatoide e spondilite anchilosante, in pazienti a rischio di sviluppare ulcere gastriche e/o duodenali associate al trattamento con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e nei casi in cui il trattamento con dosi inferiori di naprossene o di altri FANS non è considerato sufficiente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è di 1 compressa (500 mg/20 mg) due volte al giorno.

Gli effetti indesiderati di naprossene possono essere ridotti al minimo utilizzando la dose minima efficace per il periodo più breve possibile (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti non precedentemente trattati con FANS, si deve considerare una dose giornaliera inferiore di naprossene o di un altro FANS. Per questo scopo, sono disponibili prodotti non in associazione fissa. Quando la dose giornaliera totale di 1.000 mg di naprossene non è considerata adeguata (500 mg due volte al giorno), si devono utilizzare trattamenti alternativi con dosaggi inferiori di naprossene o di altri FANS non in associazione fissa.

Il trattamento deve essere continuato fino al raggiungimento degli obiettivi individuali di trattamento, deve essere rivisto a intervalli regolari e deve essere sospeso in assenza di benefici o in caso di peggioramento.

A causa del rilascio ritardato di naprossene dalla formulazione con rivestimento enterico (3-5 ore), VIMOVO non è destinato per il rapido sollievo di condizioni di dolore acuto (come dolori dentali). Tuttavia, le riacutizzazioni di osteoartrite, artrite reumatoide e spondilite anchilosante possono essere trattate con VIMOVO.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata VIMOVO deve essere utilizzato con cautela e la funzionalità renale deve essere strettamente monitorata. Deve essere valutata una riduzione della dose totale giornaliera di naprossene (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Quando la dose giornaliera totale di 1.000 mg di naprossene non è considerata adeguata (500 mg due volte al giorno), si devono utilizzare trattamenti alternativi con dosaggi inferiori di naprossene o di altri FANS non in associazione fissa, e deve, inoltre essere rivalutata la necessità di continuare il trattamento gastroprotettivo.

VIMOVO è controindicato nei pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml/minuto) perché l'accumulo dei metaboliti di naprossene è stato osservato nei pazienti con grave insufficienza renale e nei pazienti dializzati (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata VIMOVO deve essere usato con cautela e la funzionalità epatica deve essere strettamente monitorata. Deve essere valutata una riduzione della dose totale giornaliera di naprossene (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Quando la dose giornaliera totale di 1.000 mg di naprossene non è considerata adeguata (500 mg due volte al giorno), si devono utilizzare trattamenti alternativi con dosaggi inferiori di naprossene o di altri FANS non in associazione fissa, e, deve, inoltre essere rivalutata la necessità di continuare il trattamento gastroprotettivo.

VIMOVO è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Anziani (>65 anni)

Le persone anziane sono sottoposte a un rischio maggiore di gravi conseguenze da reazioni avverse (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Quando la dose giornaliera totale di 1.000 mg di naprossene (500 mg due volte al giorno) non è considerata adeguata (ad es. nelle persone anziane con funzionalità renale compromessa o con basso peso corporeo), si devono utilizzare trattamenti alternativi con dosaggi inferiori di naprossene o di altri FANS non in associazione fissa, e deve, inoltre essere rivalutata la necessità di continuare il trattamento gastroprotettivo.

Popolazione pediatrica (≤18 anni)

La sicurezza e l'efficacia di VIMOVO nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

La compressa di VIMOVO deve essere ingerita intera con un po' d'acqua e non deve essere divisa, masticata o frantumata.

Si consiglia l'assunzione di VIMOVO almeno 30 minuti prima dei pasti (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

- ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ai sostituti benzimidazolici
- Anamnesi di asma, orticaria o reazioni di tipo allergico indotte dalla somministrazione di acido acetilsalicilico o di altri FANS (vedere paragrafo 4.4)
- Terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6)
- Grave insufficienza epatica (ad es. Child-Pugh C)
- Grave insufficienza cardiaca
- Grave insufficienza renale
- Ulcera peptica attiva (vedere paragrafo 4.4, Effetti gastrointestinali, *Naprossene*)
- Emorragia gastrointestinale, emorragia cerebrovascolare o altri disturbi emorragici (vedere paragrafo 4.4, effetti ematologici)
- VIMOVO non deve essere utilizzato in concomitanza con atazanavir e nelfinavir (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di uso

Generali

La combinazione di VIMOVO con altri FANS compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 deve essere evitata a causa dei rischi cumulativi di indurre gravi eventi avversi correlati ai FANS. VIMOVO, può essere utilizzato nei pazienti in trattamento con acido acetilsalicilico a basso dosaggio (vedere anche paragrafo 4.5.).

Gli effetti indesiderati possono essere ridotti al minimo impiegando la dose minima efficace per la durata più breve possibile per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2, ed effetti gastrointestinali e cardiovascolari di seguito).

Per evitare un trattamento eccessivo, il medico prescrittore deve valutare a intervalli clinicamente significativi, sulla base dei rischi individuali e in base alle caratteristiche e alla gravità della malattia di base trattata, se è possibile un controllo sufficiente del dolore con più basse dosi di FANS in associazioni non fisse.

Quando la dose giornaliera totale di 1.000 mg di naprossene (500 mg due volte al giorno) non è considerata adeguata, si devono utilizzare trattamenti alternativi con dosaggi inferiori di naprossene o di altri FANS non in associazione fissa, e inoltre, deve essere rivalutata la necessità di continuare il trattamento gastroprotettivo.

I fattori di rischio per lo sviluppo di complicazioni gastrointestinali associate al trattamento con FANS includono l'età avanzata, l'uso concomitante di anticoagulanti, corticosteroidi, altri FANS compreso l'acido acetilsalicilico a basso dosaggio, malattia cardiovascolare debilitante, infezione da *Helicobacter pylori*, nonché un'anamnesi positiva per ulcera gastrica e/o duodenale e sanguinamento gastrointestinale superiore.

Nei pazienti che soffrono delle seguenti patologie, naprossene deve essere impiegato solo dopo una rigorosa valutazione del rapporto rischio/beneficio:

- Porfirie indotte
- Lupus eritematoso sistemico e connettivopatia indifferenziata, dal momento che sono stati descritti in questi pazienti rari casi di meningite asettica.

I pazienti in trattamento a lungo termine (particolarmente quelli in cura per più di un anno) devono essere tenuti sotto monitoraggio periodico.

VIMOVO contiene livelli molto bassi di metil e propil paraidrossibenzoato, che possono provocare reazioni allergiche (talvolta ritardate) (vedere paragrafi 2 e 6.1).

Anziani

Naprossene: Nelle persone anziane vi è una maggiore frequenza di reazioni avverse, specialmente emorragia e perforazione gastrointestinale, che possono risultare fatali (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Il componente esomeprazolo di VIMOVO ha ridotto l'incidenza di ulcere nelle persone anziane.

Effetti gastrointestinali

Naprossene: Emorragia, ulcerazione o perforazione gastrointestinale, che possono essere fatali, sono state segnalate con tutti i FANS in qualsiasi momento durante il trattamento, con o senza sintomi di avvertimento o un'anamnesi positiva per gravi eventi gastrointestinali.

Il rischio di emorragia, ulcerazione o perforazione gastrointestinale con FANS è più elevato con dosi maggiori di FANS, in pazienti con un'anamnesi positiva per ulcera, in modo particolare se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3), e nelle persone anziane. Questi pazienti devono iniziare il trattamento alle più basse dosi disponibili. Per questi pazienti e per i pazienti che necessitano dell'uso concomitante di acido acetilsalicilico a basso dosaggio o di altri farmaci che possono far aumentare il rischio gastrointestinale, deve essere considerata la terapia di combinazione con agenti protettivi (ad es. misoprostolo o inibitori della pompa protonica) (vedere di seguito e 4.5). Il componente esomeprazolo di VIMOVO è un inibitore della pompa protonica.

I pazienti con un'anamnesi di tossicità gastrointestinale, specialmente se persone anziane, devono segnalare qualsiasi sintomo addominale insolito (specialmente emorragia gastrointestinale) soprattutto negli stadi iniziali del trattamento.

Si consiglia cautela nei pazienti che assumono FANS in concomitanza a medicinali che possono far aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o agenti antiplastrinici come acido acetilsalicilico (per informazioni sull'uso di VIMOVO con acido acetilsalicilico a basso dosaggio, vedere paragrafo 4.5).

Negli studi clinici con VIMOVO non sono state studiate le complicazioni associate all'ulcera, quali emorragia, perforazione e ostruzione.

Qualora si verifici emorragia o ulcerazione gastrointestinale nei pazienti che assumono VIMOVO, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

I FANS devono essere somministrati con cautela ai pazienti con anamnesi positiva per malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni possono risultrne esacerbate (vedere paragrafo 4.8 - Effetti indesiderati).

Esomeprazolo: In presenza di qualsiasi sintomo d'allarme (ad es. significativa perdita di peso involontaria, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi o melena) e in caso di ulcera gastrica sospetta o presente, una neoplasia deve essere

esclusa, in quanto il trattamento con esomeprazolo magnesio può alleviare i sintomi e ritardare la diagnosi.

La dispepsia può ancora verificarsi nonostante l'aggiunta di esomeprazolo alla compressa (vedere paragrafo 5.1).

Il trattamento con gli inibitori di pompa protonica può portare ad un lieve aumento del rischio di infezioni gastrointestinali, come quelle da *Salmonella* e *Campylobacter* (vedere paragrafo 5.1).

Esomeprazolo, come tutti i medicinali acido-soppressivi, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) a seguito della ipo- o acloridria. Questo deve essere tenuto in considerazione in pazienti con ridotte riserve o fattori di rischio per ridotto assorbimento della vitamina B12 in caso di terapie a lungo termine.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Naprossene: Per i pazienti con un'anamnesi positiva per ipertensione arteriosa e/o scompenso cardiaco congestizio da lieve a moderato sono necessari controlli e raccomandazioni adeguate poiché sono stati segnalati ritenzione di fluidi ed edema in associazione alla terapia con FANS.

Lo studio clinico e i dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di coxib e di alcuni FANS (specialmente a dosaggi elevati e in trattamenti a lungo termine) può essere associato a un rischio lievemente maggiore di eventi trombotici arteriosi (ad es. infarto miocardico o ictus). Sebbene i dati suggeriscano che l'uso di naprossene (1.000 mg al giorno) possa associarsi ad un rischio minore, non si può escludere un certo rischio.

I pazienti con ipertensione arteriosa non controllata, scompenso cardiaco congestizio, cardiopatia ischemica accertata, arteriopatia periferica, e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con naprossene solo dopo attenta valutazione. Analoga considerazione deve essere fatta prima di iniziare un trattamento a lungo termine in pazienti con fattori di rischio per eventi cardiovascolari (ad es. ipertensione arteriosa, iperlipidemia, diabete mellito, tabagismo).

Effetti renali

Naprossene: La somministrazione a lungo termine di FANS è risultata in necrosi papillare renale e altre lesioni renali. La tossicità renale è stata osservata anche in pazienti nei quali le prostaglandine hanno un ruolo compensatorio nel mantenimento della perfusione renale. In questi pazienti, la somministrazione di FANS può provocare una riduzione dose-dipendente della formazione delle prostaglandine e, secondariamente, del flusso ematico renale, che può precipitare lo scompenso renale manifesto. I pazienti a maggior rischio di questa reazione sono i pazienti con funzionalità renale compromessa, ipovolemia, scompenso cardiaco, disfunzione epatica, alterazione degli elettroliti, i pazienti che assumono diuretici, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori) o antagonisti del recettore II dell'angiotensina e persone anziane. All'interruzione della terapia con FANS solitamente segue il ritorno allo stato pretrattamento (vedere anche di seguito, e paragrafi 4.2 e 4.5).

Uso in pazienti con insufficienza renale

Poiché naprossene e i suoi metaboliti sono eliminati per la maggior parte (95%) mediante escrezione urinaria attraverso la filtrazione glomerulare, deve essere impiegato con grande cautela in pazienti con funzionalità renale compromessa e

in questi pazienti si raccomanda il monitoraggio della creatinina nel siero e/o della clearance della creatinina. L'uso di VIMOVO è controindicato nei pazienti con clearance della creatinina al basale inferiore a 30 ml/minuto (vedere paragrafo 4.3).

L'emodialisi non diminuisce la concentrazione plasmatica di naprossene per via dell'elevato grado di legame alle proteine plasmatiche.

Certi pazienti, in particolare quelli il cui flusso ematico renale è compromesso, a causa della deplezione del volume extracellulare, cirrosi epatica, restrizione del sodio, scompenso cardiaco congestizio e malattia renale preesistente, devono sottoporsi a valutazione della funzionalità renale prima e durante la terapia con VIMOVO. Alcune persone anziane nelle quali è prevedibile che la funzionalità renale sia compromessa, così come pazienti che assumono diuretici, ACE-inibitori o antagonisti del recettore II dell'angiotensina sono incluse in questa categoria. Una riduzione del dosaggio giornaliero deve essere considerata per evitare la possibilità di accumulo eccessivo di metaboliti del naprossene in questi pazienti.

Effetti epatici

Nei pazienti che assumono FANS possono verificarsi innalzamenti borderline dei valori di uno o più test di funzionalità epatica. Anomalie epatiche possono essere il risultato di ipersensibilità piuttosto che di tossicità diretta. Sono stati riportati rari casi di gravi reazioni epatiche, compresi ittero, epatite fulminante con decorso fatale, necrosi epatica e insufficienza epatica, alcuni dei quali con esiti fatali.

Sindrome epatorenale

L'uso di FANS può essere associato ad insufficienza renale acuta in pazienti con grave cirrosi epatica. Questi pazienti frequentemente soffrono anche di coagulopatia correlata alla sintesi inadeguata dei fattori della coagulazione. Gli effetti antiplastrinici correlati a naprossene possono aumentare ulteriormente il rischio di sanguinamenti gravi in questi pazienti.

Effetti ematologici

Naprossene: I pazienti con disturbi della coagulazione o che ricevono una terapia farmacologica che interferisce con l'emostasi devono essere tenuti sotto stretta osservazione in caso di somministrazione di prodotti contenenti naprossene.

I pazienti ad alto rischio di emorragia e i pazienti in piena terapia anticoagulante (ad es. derivati del dicumarolo) possono essere a maggior rischio di emorragia se assumono in concomitanza prodotti contenenti naprossene (vedere paragrafo 4.5).

Il naprossene diminuisce l'aggregazione piastrinica e prolunga il tempo di emorragia. Occorre tenere in considerazione questo effetto quando si determinano i tempi di emorragia.

Quando nei pazienti che assumono VIMOVO si verifica un'emorragia attiva e clinicamente significativa, qualsiasi ne sia la causa, il trattamento deve essere interrotto.

Effetti oftalmici

Naprossene: A causa di effetti oftalmici avversi in studi condotti sugli animali con FANS, si raccomanda di eseguire un esame oftalmologico nel caso in cui si verifichi una qualsiasi alterazione o un disturbo della vista.

Effetti dermatologici

Naprossene: Gravi reazioni cutanee, alcune fatali, compresa la dermatite esfoliativa, la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8). I pazienti sembrano essere esposti al massimo rischio di queste reazioni all'inizio della terapia, poiché nella maggioranza dei casi le reazioni si manifestano entro il primo mese di trattamento. VIMOVO deve essere sospeso al primo manifestarsi di eruzione cutanea, lesioni alle mucose o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Esomeprazolo: gli inibitori della pompa protonica sono associati a casi estremamente infrequenti di lupus eritematoso cutaneo subacuto (LECS). In presenza di lesioni, soprattutto sulle parti cutanee esposte ai raggi solari, e se accompagnate da artralgia, il paziente deve rivolgersi immediatamente al medico e l'operatore sanitario deve valutare l'opportunità di interrompere il trattamento con VIMOVO. La comparsa di LECS in seguito a un trattamento con un inibitore della pompa protonica può accrescere il rischio d'insorgenza di LECS con altri inibitori della pompa protonica.

Reazioni anafilattiche (anafilattoidi)

Naprossene: Reazioni di ipersensibilità possono verificarsi in individui suscettibili. Le reazioni anafilattiche (anafilattoidi) possono verificarsi in pazienti con e senza anamnesi positiva per ipersensibilità o esposizione ad acido acetilsalicilico, altri FANS o prodotti contenenti naprossene. Possono inoltre verificarsi in individui con un'anamnesi positiva per angioedema, reattività broncospastica (ad es. asma), rinite e polipi nasali.

Asma preesistente

Naprossene: L'uso di acido acetilsalicilico in pazienti affetti da asma sensibile ad acido acetilsalicilico è stato associato a grave broncospasmo, che può essere fatale. Poiché la crossreattività, compreso il broncospasmo, fra acido acetilsalicilico e altri FANS è stata riportata in pazienti sensibili ad acido acetilsalicilico, VIMOVO non deve essere somministrato ai pazienti affetti da questa forma di sensibilità ad acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.3) e deve essere impiegato con cautela in pazienti con asma preesistente.

Infiemmazione

Naprossene: Le attività antipiretica e antinfiammatoria di naprossene possono ridurre la febbre e altri segni di infiammazione, diminuendo così la loro utilità come segni diagnostici.

Fertilità femminile

L'uso di VIMOVO, come per ogni altro farmaco noto per l'inibizione della ciclossigenasi / sintesi di prostaglandine, può compromettere la fertilità femminile e non è raccomandato nelle donne che tentano di concepire. Nelle donne che hanno difficoltà a concepire o che si stanno sottoponendo a test di infertilità, si deve considerare l'interruzione di VIMOVO (vedere paragrafo 4.6).

Associazione con altri medicinali:

La co-somministrazione di atazanavir e inibitori della pompa protonica non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5). Se l'associazione di atazanavir e inibitore di pompa protonica è giudicata inevitabile, si raccomanda un attento monitoraggio clinico (ad es. carica virale) in associazione a un aumento della dose di atazanavir a 400 mg con 100 mg di ritonavir; la dose di esomeprazolo non deve superare i 20 mg e pertanto VIMOVO non deve essere usato in concomitanza ad atazanavir (vedere paragrafo 4.3).

Esomeprazolo è un inibitore del CYP2C19. All'inizio o alla fine del trattamento con esomeprazolo deve essere considerata la potenziale interazione con farmaci metabolizzati dal CYP2C19. È stata osservata un'interazione tra clopidogrel ed esomeprazolo (vedere paragrafo 4.5). La rilevanza clinica di questa interazione è incerta. A titolo precauzionale, deve essere scoraggiato l'uso concomitante di clopidogrel ed esomeprazolo.

Ipomagnesiemia

È stato osservato che gli inibitori di pompa protonica (PPI) come esomeprazolo, in pazienti trattati per almeno tre mesi e in molti casi per un anno, possono causare grave ipomagnesiemia. Gravi sintomi di ipomagnesiemia includono stanchezza, tetania, delirio, convulsioni, vertigini e aritmia ventricolare. Essi, inizialmente, si possono manifestare in modo insidioso ed essere trascurati. L'ipomagnesiemia nella maggior parte dei pazienti, migliora dopo l'assunzione di magnesio e la sospensione dell'inibitore di pompa protonica. Gli operatori sanitari devono considerare l'eventuale misurazione dei livelli di magnesio prima di iniziare il trattamento con PPI e periodicamente durante il trattamento nei pazienti in terapia per un periodo prolungato o in terapia con digossina o medicinali che possono causare ipomagnesiemia (ad esempio diuretici).

Fratture ossee

Gli inibitori di pompa protonica, specialmente se utilizzati a dosaggi elevati e per periodi prolungati (> 1 anno), potrebbero causare un lieve aumento di rischio di fratture dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, soprattutto in persone anziane o in presenza di altri fattori di rischio conosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori di pompa protonica potrebbero aumentare il rischio complessivo di frattura dal 10% al 40%. Tale aumento potrebbe essere in parte dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere le cure in base alle attuali linee guida di pratica clinica e devono assumere un'adeguata quantità di vitamina D e calcio.

Interferenza con esami di laboratorio

Un livello aumentato di Cromogranina A (CgA) può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini. Per evitare tale interferenza, il trattamento con VIMOVO deve essere sospeso per almeno 5 giorni prima delle misurazioni della CgA (vedere paragrafo 5.1). Se i livelli di CgA e di gastrina non sono tornati entro il range di riferimento dopo la misurazione iniziale, occorre ripetere le misurazioni 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con inibitore della pompa protonica.

VIMOVO contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Controindicazioni all'uso concomitante (vedere paragrafo 4.3)

Agenti antiretrovirali

Sono state riportate interazioni tra omeprazolo, il racemo di D+S omeprazolo (esomeprazolo), e alcuni farmaci antiretrovirali. La rilevanza clinica e i meccanismi di tali interazioni non sono sempre noti. L'aumento del pH gastrico durante il trattamento con omeprazolo può modificare l'assorbimento del farmaco antiretrovirale. Altri possibili meccanismi d'interazione avvengono attraverso il CYP2C19. Per alcuni farmaci antiretrovirali, come atazanavir e nelfinavir, è stata riportata una diminuzione dei livelli sierici quando somministrati con omeprazolo. La co-somministrazione di omeprazolo (40 mg una volta al giorno) con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg in volontari sani

determina una sostanziale riduzione dell'esposizione ad atazanavir (una diminuzione di circa il 75% di AUC, C_{max} e C_{min}). Un aumento della dose di atazanavir a 400 mg non compensa l'impatto di omeprazolo sull'esposizione ad atazanavir. La co-somministrazione di omeprazolo (40 mg/die) ha ridotto l'AUC, la C_{max} e la C_{min} medi di nelfinavir del 36-39% e l'AUC, la C_{max} e la C_{min} medi del metabolita farmacologicamente attivo M8 del 75-92%.

Per altri farmaci antiretrovirali, come saquinavir, sono stati riportati aumentati livelli sierici. Ci sono anche alcuni farmaci antiretrovirali per i quali sono stati riportati livelli sierici invariati quando somministrati con omeprazolo.

Non sono stati condotti studi sull'interazione di VIMOVO con atazanavir. Tuttavia, a causa delle analoghe proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche di omeprazolo ed esomeprazolo, l'uso concomitante di atazanavir e nelfinavir con esomeprazolo non è raccomandato e la co-somministrazione con VIMOVO è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Uso concomitante con precauzione

Altri analgesici inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2:

L'uso concomitante di due o più FANS deve essere evitato poiché può aumentare il rischio di effetti avversi, in particolare ulcere gastrointestinali ed emorragie. L'uso concomitante di VIMOVO con altri FANS, ad eccezione dell'acido acetilsalicilico a basso dosaggio (≤ 325 mg/die), non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Acido acetilsalicilico

VIMOVO può essere somministrato durante terapia con acido acetilsalicilico a basso dosaggio (≤ 325 mg/giorno). Nelle sperimentazioni cliniche, nei pazienti che assumevano VIMOVO in combinazione con acido acetilsalicilico a basso dosaggio non si è verificato alcun aumento del numero di ulcere gastriche in confronto ai pazienti che assumevano VIMOVO in monoterapia (vedere paragrafo 5.1). Tuttavia, l'uso concomitante di acido acetilsalicilico e VIMOVO può aumentare il rischio di eventi avversi gravi (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

I dati clinici farmacodinamici suggeriscono che l'uso concomitante di naprossene per più di un giorno consecutivo può inibire l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basso dosaggio sull'attività piastrinica e questa inibizione può persistere per diversi giorni dopo l'interruzione della terapia con naprossene. La rilevanza clinica di questa interazione non è nota.

Tacrolimus

Come per tutti i FANS, c'è un possibile rischio di nefrotossicità quando naprossene è co-somministrato con tacrolimus. È stato riportato che la somministrazione concomitante di esomeprazolo aumenta i livelli sierici di tacrolimus. Durante il trattamento con VIMOVO, deve essere effettuato un monitoraggio più attento della concentrazione sierica di tacrolimus così come della funzionalità renale (clearance della creatinina) e il dosaggio di tacrolimus deve essere aggiustato, se necessario.

Ciclosporina

Come per tutti i FANS, si consiglia cautela quando viene co-somministrata ciclosporina a causa dell'aumentato rischio di nefrotossicità.

Diuretici

Studi clinici, oltre ad osservazioni postmarketing, hanno dimostrato che i FANS possono ridurre l'effetto natriuretico di furosemide e tiazidi in alcuni pazienti.

Questa risposta è stata attribuita all'inibizione della sintesi delle prostaglandine renali. Durante terapia concomitante con FANS, il paziente deve essere tenuto sotto stretta osservazione per segnali di insufficienza renale, oltre che per assicurare l'efficacia diuretica (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)

L'uso concomitante dei FANS, compresi gli inibitori selettivi della COX-2, e degli SSRI aumenta il rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Corticosteroidi

C'è un aumento del rischio di emorragia gastrointestinale quando i corticosteroidi sono associati a FANS, compresi gli inibitori selettivi della COX-2. Si deve usare cautela quando i FANS sono somministrati in concomitanza con i corticosteroidi (vedere paragrafo 4.4).

ACE-inibitori/Antagonisti del recettore II dell'angiotensina

Secondo alcune segnalazioni, i FANS possono diminuire l'effetto antipertensivo degli ACE-inibitori e degli antagonisti del recettore II dell'angiotensina. I FANS possono anche aumentare il rischio di compromissione renale associato all'uso di ACE-inibitori o antagonisti del recettore II dell'angiotensina. La combinazione fra FANS, ACE-inibitori o antagonisti del recettore II dell'angiotensina va somministrata con cautela in pazienti anziani, con deplezione di volume, o con funzionalità renale compromessa (vedere paragrafo 4.4).

Digossina

I FANS possono aumentare i livelli plasmatici di glicoside cardiaco quando vengono co-somministrati con glicosidi cardiaci come la digossina.

Litio

I FANS hanno prodotto un aumento dei livelli plasmatici di litio e un calo della clearance renale di litio. Questi effetti sono stati attribuiti all'inibizione della sintesi di prostaglandine renali da parte dei FANS. Quindi, quando i FANS e il litio sono somministrati in concomitanza, i soggetti devono essere posti sotto stretta osservazione per segni di tossicità del litio.

Metotrexato

Quando somministrato con inibitori della pompa protonica, i livelli di metotrexato tendono ad aumentare in alcuni pazienti. I FANS, tendono a ridurre la secrezione tubulare del metotrexato in un modello animale. Questo può indicare che sia esomeprazolo che naprossene, possono intensificare la tossicità del metotrexato. La rilevanza clinica è probabilmente maggiore nei pazienti che ricevono alte dosi di metotrexato e in pazienti con disfunzione renale. Deve essere usata cautela quando VIMOVO è somministrato in concomitanza con metotrexato. È raccomandata la sospensione temporanea di VIMOVO quando sono somministrate alte dosi di metotrexato.

Sulfoniluree, Idantoine

Il naprossene è fortemente legato all'albumina plasmatica; quindi ha un potenziale teorico di interazione con altri farmaci che si legano all'albumina come le sulfoniluree e le idantoine. I pazienti cui vengono somministrati simultaneamente naprossene e un'idantoina, sulfonamide o sulfonilurea devono essere tenuti in osservazione per aggiustare il dosaggio, se necessario.

Clopidogrel

I risultati di studi su soggetti sani hanno mostrato un'interazione farmacocinetica (PK)/farmacodinamica (PD) fra clopidogrel (300 mg dose da carico/75 mg dose di

mantenimento giornaliera) ed esomeprazolo (40 mg per os giornaliera) con conseguente diminuzione dell'esposizione al metabolita attivo di clopidogrel, in media del 40% e la conseguente diminuzione dell'inibizione massima (ADP indotta) dell'aggregazione piastrinica, in media del 14%.

In uno studio su soggetti sani, c'è stata una diminuzione dell'esposizione di quasi il 40% del metabolita attivo di clopidogrel quando una dose fissa combinata di esomeprazolo 20 mg ed acido acetilsalicilico 81 mg venivano somministrati con clopidogrel, rispetto a clopidogrel da solo. Tuttavia, i livelli massimi di inibizione (ADP indotta) dell'aggregazione piastrinica in questi soggetti erano gli stessi in entrambi i gruppi.

Non sono stati effettuati studi clinici sull'interazione fra clopidogrel e la dose fissa combinata di naprossene + esomeprazolo (VIMOVO).

Dati contrastanti sulle implicazioni cliniche dell'interazione PK/PD di esomeprazolo in termini di maggiori eventi cardiovascolari sono stati riportati in studi clinici e osservazionali. Per precauzione, l'uso concomitante di VIMOVO e clopidogrel deve essere scoraggiato (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti e inibitori dell'aggregazione piastrinica

I FANS possono aumentare gli effetti di anticoagulanti orali (ad es. warfarin, dicumarolo), eparine e inibitori dell'aggregazione piastrinica (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo a pazienti trattati con warfarin ha dimostrato che, nonostante un lieve aumento nella concentrazione plasmatica minima dell'isomero R- meno potente di warfarin, i tempi di coagulazione rientravano nell'intervallo accettato. Tuttavia, dall'uso post-marketing, sono stati riportati casi di elevato INR di rilevanza clinica durante il trattamento concomitante con warfarin. Si raccomanda uno stretto monitoraggio all'inizio e alla fine del trattamento con warfarin o con altri derivati cumarinici.

Beta-bloccanti

Il naprossene e altri FANS possono ridurre l'effetto antipertensivo di propranololo e altri betabloccanti.

Probenecid

Il probenecid somministrato in concomitanza a naprossene aumenta i livelli plasmatici dell'anione di naprossene e ne estende notevolmente l'emivita plasmatica.

Farmaci con assorbimento gastrico pH-dipendente

La soppressione della secrezione acida gastrica durante il trattamento con esomeprazolo e con gli altri IPP può diminuire o aumentare l'assorbimento di farmaci il cui assorbimento è dipendente dal pH gastrico.

Come con altri farmaci che diminuiscono l'acidità intragastrica, durante il trattamento con esomeprazolo l'assorbimento di farmaci come ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo ed erlotinib può diminuire mentre l'assorbimento di farmaci come la digossina può aumentare.

Il trattamento concomitante con posaconazolo ed erlotinib deve essere evitato. Il trattamento concomitante con omeprazolo (20 mg die) e digossina, in soggetti

sani, ha aumentato la biodisponibilità della digossina fino al 10% (fino a 30% in due soggetti su dieci).

Altre informazioni sulle interazioni con i medicinali

Gli studi di valutazione sulla somministrazione concomitante di esomeprazolo e di naprossene (FANS non selettivo) o di rofecoxib (FANS COX-2-selettivo) non hanno identificato alcuna interazione clinicamente rilevante.

Come per altri FANS, la somministrazione concomitante di colestiramina può ritardare l'assorbimento di naprossene.

In volontari sani, la somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo è risultata in un aumento del 32% dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo (AUC) e un prolungamento del 31% dell'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$), ma non si è verificato nessun aumento significativo dei livelli di picco plasmatico di cisapride. L'intervallo QTc leggermente prolungato, che è stato osservato dopo la somministrazione di cisapride in monoterapia, non è stato ulteriormente prolungato quando cisapride è stato somministrato in associazione ad esomeprazolo (vedere anche il paragrafo 4.4). È stato dimostrato che esomeprazolo non ha effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di amoxicillina e chinidina.

Esomeprazolo inibisce il CYP2C19, il principale enzima metabolizzante di esomeprazolo. Esomeprazolo viene anche metabolizzato dal CYP3A4. In relazione a questi enzimi, è stato osservato quanto segue:

- La co-somministrazione di 30 mg di esomeprazolo è risultata in una riduzione del 45% della clearance del diazepam, substrato del CYP2C19. È improbabile che l'interazione abbia rilevanza clinica.
- La co-somministrazione di 40 mg di esomeprazolo è risultata in un aumento del 13% dei livelli plasmatici minimi di fenitoina in pazienti epilettici.
- La co-somministrazione di esomeprazolo e di un inibitore combinato del CYP2C19 e del CYP3A4, come voriconazolo, può risultare in un'esposizione più che raddoppiata di esomeprazolo.
- La co-somministrazione di esomeprazolo e di un inibitore del CYP3A4, claritromicina (500 mg due volte al giorno), è risultata in un'esposizione (AUC) raddoppiata di esomeprazolo.

Nessuno di questi casi richiede l'aggiustamento del dosaggio di esomeprazolo.

Farmaci noti come induttori del CYP2C19 o del CYP3A4 o di entrambi (come rifampicina e l'erba di San Giovanni) possono portare una riduzione dei livelli sierici dell'esomeprazolo attraverso un aumento del metabolismo dell'esomeprazolo.

Omeprazolo, così come esomeprazolo, agisce come inibitore del CYP2C19. Omeprazolo, dato a dosi di 40 mg in soggetti sani in uno studio cross-over, ha aumentato la C_{max} e l'AUC di cilostazolo rispettivamente fino al 18% e 26%, e uno dei suoi metaboliti attivi rispettivamente fino al 29% e al 69%.

Dati negli animali indicano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni associate agli antibiotici chinolonici. Nei pazienti che stanno assumendo chinolonici si può verificare un aumento del rischio di sviluppare convulsioni.

Interazione farmaco/esame di laboratorio

Naprossene può diminuire l'aggregazione piastrinica e prolungare il tempo di emorragia. Occorre tenere in considerazione questo effetto quando si determinano i tempi di emorragia.

La somministrazione di naprossene può risultare in valori urinari più elevati di steroidi 17-chetogenici a causa di un'interazione fra il farmaco e/o i suoi metaboliti con m-di-nitrobenzene, che viene utilizzato per questo saggio. Sebbene apparentemente i valori di 17-idrossi-corticosteroidi (test di Porter-Silber) non risultino alterati, si consiglia di sospendere temporaneamente la terapia con naprossene 72 ore prima di effettuare i test di funzionalità surrenalica, nel caso in cui venga utilizzato il test di Porter-Silber.

Naprossene può interferire con alcuni dosaggi urinari di acido 5-idrossi indolacetico (5HIAA).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Naprossene:

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può influenzare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale. Dati provenienti da studi epidemiologici suggeriscono un aumento del rischio di aborto spontaneo e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi di prostaglandine negli stadi precoci della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazione cardiaca è aumentato da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. Si ritiene che il rischio aumenti in funzione del dosaggio e della durata della terapia. Negli animali è stato dimostrato che la somministrazione di un inibitore della sintesi di prostaglandine è risultata in un aumento della perdita pre- e post-impianto e della letalità embrio-fetale. Inoltre, un aumento dell'incidenza di varie malformazioni, comprese quelle cardiovascolari, sono state riportate in animali a cui è stato somministrato un inibitore della sintesi di prostaglandine durante il periodo organogenetico (vedere paragrafo 5.3).

Nelle donne che desiderano una gravidanza o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, VIMOVO non deve essere somministrato a meno che il potenziale beneficio per la paziente superi il potenziale rischio per il feto. Qualora VIMOVO venga utilizzato da una donna che intende concepire o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine possono esporre il feto a:

- tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale, che può progredire a insufficienza renale con oligo-idroamnios;

la madre e il neonato, a fine gravidanza, a:

- possibile prolungamento del tempo di emorragia, un effetto antiaggregante che può verificarsi anche a dosi molto basse.
- inibizione delle contrazioni uterine, che provoca travaglio ritardato o prolungato.

Di conseguenza, VIMOVO è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Esomeprazolo:

C'è un numero limitato di dati sull'uso di esomeprazolo in donne gravide. Con omeprazolo miscela racemica, i dati provenienti da studi epidemiologici su un più

ampio numero di gravidanze esposte al trattamento non indicano la presenza di effetti malformativi o fetotossici. Studi condotti negli animali con esomeprazolo non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sullo sviluppo embrio/fetale. Studi condotti negli animali con la miscela racemica non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, il parto o lo sviluppo postnatale.

Allattamento

Naprossene viene escreto nel latte umano in piccole quantità. Non è noto se esomeprazolo venga escreto nel latte umano. Un case report pubblicato su omeprazolo miscela racemica ha indicato l'escrezione di basse quantità nel latte umano (dose aggiustata secondo il peso < 7%). VIMOVO non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

L'uso di FANS come naprossene può compromettere la fertilità femminile. L'uso di VIMOVO non è raccomandato in donne che tentano di concepire (vedere paragrafo 4.4).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

VIMOVO altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari; sulla base di ciò si deve tenere in considerazione il fatto che alcuni degli effetti avversi (ad es. capogiri) riportati a seguito dell'uso di VIMOVO possono ridurre la capacità di reazione.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nella formulazione della compressa è stato incluso esomeprazolo a rilascio immediato per ridurre l'incidenza degli effetti indesiderati gastrointestinali provocati da naprossene. È stato dimostrato che VIMOVO riduce significativamente i casi di ulcere gastriche e gli eventi avversi a carico dell'apparato gastrointestinale superiore associati a FANS rispetto a naprossene in monoterapia (vedere paragrafo 5.1).

Non sono emersi nuovi dati sul profilo di sicurezza durante trattamento con VIMOVO nella popolazione complessivamente valutata negli studi clinici (n=1157) rispetto ai profili di sicurezza consolidati dei singoli principi attivi naprossene ed esomeprazolo.

Riassunto tabulato delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono state classificate secondo la frequenza e la classificazione per sistemi e organi. Le categorie di frequenza sono definite secondo la convenzione seguente: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$ fino a $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1.000$ fino a $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$ fino a $< 1/1.000$), Molto raro ($< 1/10.000$), Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

VIMOVO

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate in pazienti che hanno assunto VIMOVO durante gli studi clinici.

	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Infezioni ed infestazioni			infezione	diverticolite

	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Patologie del sistema emolinfopoietico				eosinofilia, leucopenia
Disturbi del sistema immunitario				reazioni di ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			disordini dell'appetito	ritenzione dei fluidi, iperpotassiemia, iperuricemia
Disturbi psichiatrici			ansia, depressione, insonnia	confusione, alterazione dei sogni
Patologie del sistema nervoso		capogiri, cefalea, disturbi del gusto	parestesia, sincope	sonnolenza, tremore
Patologie dell'orecchio e del labirinto			tinnito, vertigine	
Patologie cardiache			aritmia, palpitazioni	infarto miocardico, tachicardia
Patologie vascolari		ipertensione		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			asma, broncospasmo, dispnea	
Patologie gastrointestinali	dispepsia	dolori addominali, stipsi, diarrea, esofagite, flatulenza, ulcere gastro-duodenali*, gastrite, nausea, vomito	secchezza delle fauci, eruttazione, emorragia gastrointestinale, stomatite	glossite, ematemesi, emorragia rettale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		eruzioni cutanee	dermatite, iperidrosi, prurito, orticaria	alopecia, ecchimosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia	mialgia	
Patologie renali e urinarie				proteinuria, insufficienza renale

	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				disturbo mestruale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema	astenia, spossatezza, piressia	
Esami diagnostici			valori anomali dei test della funzionalità epatica, valori elevati della creatinina sierica	

*come rilevato dall'endoscopia di routine prevista

Naprossene

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate in pazienti che hanno assunto naprossene durante gli studi clinici e mediante le segnalazioni postmarketing.

	Comune	Non comune/Raro
Infezioni ed infestazioni	Diverticolite	meningite asettica, infezione, sepsi
Patologie del sistema emolinfopoietico		agranulocitosi, anemia aplastica, eosinofilia, granulocitopenia, anemia emolitica, leucopenia, linfadenopatia, pancitopenia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario		reazioni anafilattiche, reazioni anafilattoidi, reazioni di ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		disturbi dell'appetito, ritenzione dei fluidi, iperglicemia, iperpotassiemia, iperuricemia, ipoglicemia, alterazioni del peso
Disturbi psichiatrici	depressione, insonnia	agitazione, ansia, confusione, alterazione dei sogni, allucinazioni, irrequietezza
Patologie del sistema nervoso	capogiri, sonnolenza, cefalea, senso di mancamento, vertigine	disfunzione cognitiva, coma, convulsioni, incapacità di concentrazione, neurite ottica, parestesia, sincope, tremore

	Comune	Non comune/Raro
Patologie dell'occhio	disturbi visivi	offuscamento della vista, congiuntivite, opacità della cornea, papilloedema, papillite
Patologie dell'orecchio e del labirinto	tinnito, disturbi dell'udito	disfunzione dell'udito
Patologie cardiache	Palpitazioni	aritmia, scompenso cardiaco congestizio, infarto miocardico, tachicardia
Patologie vascolari		Iperensione arteriosa, ipotensione, vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	asma, broncospasmo, polmonite eosinofila, polmonite, edema polmonare, depressione respiratoria
Patologie gastrointestinali	dispepsia, dolore addominale, nausea, vomito, diarrea, costipazione, bruciore di stomaco, ulcere peptiche, stomatite	secchezza delle fauci, esofagite, ulcere gastriche, gastrite, glossite, eruttazione, flatulenza, ulcere gastriche/duodenali, emorragia gastrointestinale e/o perforazione, melena, ematemesi, pancreatite, colite, esacerbazione della malattia infiammatoria intestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn), ulcerazione gastrointestinale non peptica, emorragia rettale, stomatite ulcerativa
Patologie epatobiliari		colestasi, epatite, ittero, insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	prurito, ecchimosi, porpora, eruzioni cutanee	alopecia, esantema, orticaria, reazioni bollose incluse sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica (NET), eritema multiforme, eritema nodoso, eruzione fissa da farmaci, lichen planus, lupus eritematoso sistemico, dermatite fotosensibile, reazioni di fotosensibilità, compresi rari casi simili a porfiria cutanea tarda (pseudoporfiria), dermatite esfoliativa, edema angioneurotico, eruzione pustolare

	Comune	Non comune/Raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		debolezza muscolare, mialgia
Patologie renali e urinarie		nefrite glomerulare, ematuria, nefrite interstiziale, sindrome nefrosica, oliguria/poliuria, proteinuria, insufficienza renale, necrosi renale papillare, necrosi tubulare
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		infertilità, disturbo mestruale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	spossatezza, edema, sudorazione, sete	astenia, malessere, piressia
Esami diagnostici		valori anomali dei test della funzionalità epatica, aumento del tempo di emorragia, valori elevati della creatinina sierica

Esomeprazolo:

Le seguenti reazioni avverse al farmaco sono state identificate o sospettate durante il programma di sperimentazione clinica per esomeprazolo con rivestimento enterico e/o nell'uso post-marketing. Nessuna è stata identificata come dose-correlata.

	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Frequenza non nota
Patologie del sistema emolinfopoi etico			leucopenia, trombocitopenia	agranulocitosi, pancitopenia	
Disturbi del sistema immunitario			reazioni di ipersensibilità, ad es. febbre, angioedema e reazione/shock anafilattico		

	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Frequenza non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		edema periferico	iponatriemia		Ipomagnesemia; ipomagnesemia grave può condurre a ipocalcemia; ipomagnesemia può anche essere associata a ipopotassiemia.
Disturbi psichiatrici		Insonnia	agitazione, confusione, depressione	aggressività, allucinazioni	
Patologie del sistema nervoso	cefalea	capogiri, parestesia, sonnolenza	disturbi del gusto		
Patologie dell'occhio			offuscamento della vista		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			bronicospasmo		
Patologie gastrointestinali	dolore addominale, diarrea, flatulenza, nausea/vomito, stipsi, polipi della ghiandola fundica (benigni)	secchezza delle fauci	stomatite, candidosi gastrointestinale	colite microscopica	

	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Frequenza non nota
Patologie epatobiliari		aumento degli enzimi epatici	epatite con e senza ittero	insufficienza epatica, encefalopatia epatica in pazienti con malattia epatica preesistente	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		dermatite, prurito, orticaria, eruzione cutanea	alopecia, fotosensibilità	eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (NET)	lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere il paragrafo 4.4)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4,4)	artralgia, mialgia	debolezza muscolare	
Patologie renali e urinarie				nefrite interstiziale	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				ginecomastia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			malessere, aumento della sudorazione		

Descrizione di determinate reazioni avverse

Naprossene

Gli studi clinici e i dati epidemiologici suggeriscono che l'uso dei coxib e di alcuni FANS (specialmente a dosaggi elevati e in trattamenti a lungo termine) può essere associato a un rischio lievemente maggiore di eventi trombotici arteriosi (ad es. infarto miocardico o ictus). Sebbene i dati suggeriscano che l'uso di naprossene (1.000 mg al giorno) possa associarsi ad un rischio minore, non si può escludere un certo rischio (vedere paragrafo 4.4).

Edema, ipertensione arteriosa e insufficienza cardiaca sono stati riportati in associazione al trattamento con FANS.

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare nelle persone anziane (vedere paragrafo 4.4). Nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatite ulcerosa, esacerbazione della colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni d'uso) sono stati riportati a seguito della somministrazione del farmaco. Meno frequentemente è stata osservata gastrite.

VIMOVO è stato sviluppato con esomeprazolo per diminuire l'incidenza di effetti indesiderati gastrointestinali da naprossene ed è stato dimostrato che ha diminuito significativamente il verificarsi di ulcere gastriche e/o duodenali e di eventi avversi dell'apparato gastrointestinale superiore associati a FANS in confronto al naprossene in monoterapia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non vi sono dati clinici sul sovradosaggio di VIMOVO.

Ci si aspetta che qualsiasi effetto del sovradosaggio di VIMOVO rifletta principalmente gli effetti del sovradosaggio di naprossene.

Sintomi

Associati a sovradosaggio di naprossene

Un sovradosaggio significativo di naprossene può essere caratterizzato da letargia, capogiri, sonnolenza, dolore epigastrico, malessere addominale, bruciore di stomaco, indigestione, nausea, alterazioni transitorie della funzionalità epatica, ipoprotrombinemia, disfunzione renale, acidosi metabolica, apnea, disorientamento o vomito.

Può verificarsi emorragia gastrointestinale. Possono verificarsi, sebbene raramente, ipertensione arteriosa, insufficienza renale acuta, depressione respiratoria e coma. Sono state riportate reazioni anafilattoidi con il trattamento con FANS, che possono verificarsi a seguito di un sovradosaggio. Alcuni pazienti hanno manifestato convulsioni, ma non è chiaro se fossero associate al farmaco. Non è noto quale dose del farmaco può essere pericolosa per la vita.

Associati a sovradosaggio di esomeprazolo

I sintomi descritti in associazione al volontario sovradosaggio di esomeprazolo (esperienza limitata di dosi superiori a 240 mg/giorno) sono transitori. Dosi singole da 80 mg di esomeprazolo non hanno avuto conseguenze.

Gestione

Associato a naprossene

I pazienti devono essere gestiti con terapie sintomatiche e di sostegno a seguito di un sovradosaggio di FANS, particolarmente per quanto riguarda gli effetti gastrointestinali e il danno renale. Non esistono antidoti specifici.

L'emodialisi non diminuisce la concentrazione plasmatica di naprossene per via dell'elevato grado di legame proteico. L'emesi e/o il carbone attivo (da 60 a 100 g negli adulti, da 1 a 2 g/kg nei bambini) e/o un catartico osmotico possono essere indicati in pazienti che manifestano sintomi visti entro 4 ore dall'ingestione o a seguito di notevole sovradosaggio. La diuresi forzata, l'alcalinizzazione dell'urina o l'emoperfusione possono non essere utili a causa dell'elevato legame alle proteine.

Associato a esomeprazolo

Non sono noti antidoti specifici. Esomeprazolo ha un forte legame proteico plasmatico e quindi non è facilmente dializzabile. Come in qualsiasi caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico e devono essere intraprese misure di sostegno generale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: naprossene ed esomeprazolo codice ATC: M01AE52

Meccanismo d'azione

VIMOVO è stato sviluppato come compresse a rilascio sequenziale, combinando uno strato di esomeprazolo magnesio a rilascio immediato e un nucleo di naprossene con rivestimento enterico a rilascio ritardato. Esomeprazolo è quindi rilasciato nello stomaco prima della dissoluzione di naprossene nell'intestino tenue. Il rivestimento enterico previene il rilascio di naprossene a livelli di pH inferiori a 5, fornendo protezione contro la possibile tossicità gastrica locale di naprossene.

In virtù del rilascio ritardato di naprossene, VIMOVO non è destinato né è stato studiato per il trattamento del dolore acuto.

Naprossene è un FANS con proprietà analgesiche e antipiretiche. Il meccanismo di azione dell'anione di naprossene, come quello di altri FANS, non è completamente compreso, ma può essere associato all'inibizione della prostaglandina-sintetasi.

Esomeprazolo è l'S-enantiomero di omeprazolo e riduce la secrezione acida gastrica attraverso un meccanismo d'azione specifico e mirato. Esomeprazolo è una base debole ed è concentrato e convertito nella forma attiva nell'ambiente fortemente acido dei canalicoli secretori della cellula parietale gastrica, dove inibisce l'enzima H⁺K⁺-ATPasi - la pompa acida e inibisce la secrezione acida sia basale che indotta.

Effetti farmacodinamici

Effetto sulla secrezione acida gastrica

Un effetto ottimale (mantenimento di un pH gastrico elevato) è stato ottenuto con la formulazione di VIMOVO contenente 20 mg di esomeprazolo. Dopo 9 giorni di trattamento con VIMOVO somministrato due volte al giorno, un pH intragastrico superiore a 4 è stato mantenuto per un periodo medio di 17,1 ore (DS 3,1) in volontari sani. Il valore corrispondente per NEXIUM 20 mg è stato di 13,6 ore (DS 2,4).

Altri effetti associati all'inibizione acida

Durante il trattamento con medicinali antisecretori, la gastrina sierica aumenta in risposta alla diminuzione della secrezione acida. Anche la CgA aumenta a causa della ridotta acidità gastrica. Il livello aumentato di CgA può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini.

Le prove disponibili pubblicate suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica devono essere sospesi tra i 5 giorni e le due settimane prima delle misurazioni delle CgA. Questo per consentire ai livelli di CgA, che potrebbero essere falsamente elevati a seguito del trattamento con IPP, di tornare entro il range di riferimento.

Un aumento del numero di cellule enterocromaffino-simili (ECL), possibilmente associato all'aumento dei livelli sierici di gastrina, è stato osservato in alcuni pazienti durante il trattamento a lungo termine con esomeprazolo. I risultati sono considerati clinicamente non rilevanti.

Durante il trattamento a lungo termine con farmaci antisecretori, è stato osservato un aumento della frequenza di comparsa di cisti ghiandolari gastriche. Queste alterazioni sono una conseguenza fisiologica della pronunciata inibizione della secrezione acida, sono benigne e sembrano essere reversibili.

La diminuita acidità gastrica dovuta a qualsiasi mezzo, inclusi gli inibitori della pompa protonica, aumenta la conta gastrica di batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale. Il trattamento con inibitori della pompa protonica può portare ad un leggero aumento del rischio di infezioni gastrointestinali da *Salmonella* e *Campylobacter* e possibilmente anche da *Clostridium difficile* nei pazienti ospedalizzati.

Efficacia e sicurezza clinica

Negli studi clinici VIMOVO è stato somministrato complessivamente a 491 pazienti per 6 mesi e a 135 pazienti per 12 mesi.

In due studi randomizzati, in doppio cieco, con controllo attivo, l'incidenza delle ulcere gastriche e duodenali è stata significativamente inferiore dopo il trattamento con VIMOVO rispetto a naprossene 500 mg con rivestimento enterico due volte al giorno (senza somministrazione di esomeprazolo o di un altro PPI) durante un periodo di trattamento di 6 mesi. I partecipanti erano a priori a rischio di sviluppare ulcere associate a FANS, a causa dell'età avanzata o di anamnesi positiva per ulcere gastriche o duodenali. I pazienti che erano risultati positivi al test per *H. pylori* erano stati esclusi dagli studi clinici.

L'incidenza di ulcera gastrica per VIMOVO è stata del 5,6%, e per naprossene con rivestimento enterico del 23,7% (dati a 6 mesi da 2 studi endoscopici). VIMOVO inoltre ha ridotto significativamente l'occorrenza di ulcere duodenali relative a naprossene con rivestimento enterico (0,7 rispetto a 5,4%) (dati a 6 mesi da 2 studi endoscopici).

Durante queste sperimentazioni cliniche VIMOVO ha inoltre ridotto significativamente il verificarsi di alcuni eventi avversi predeterminati a carico dell'apparato gastrointestinale superiore associati a FANS rispetto a naprossene con rivestimento enterico (53,3% rispetto a 70,4% (dati complessivi)).

Negli studi clinici con VIMOVO, sono stati inclusi solo i pazienti a rischio di sviluppare ulcere gastroduodenali associate a FANS come i pazienti di età >50 anni o con ulcere pregresse non complicate; sono stati ammessi allo studio anche pazienti che utilizzavano acido acetilsalicilico a basso dosaggio (ABD), in concomitanza. Le analisi relative a sottogruppi di pazienti hanno confermato una tendenza uguale a quella osservata per l'intera popolazione studiata riguardo all'efficacia nella prevenzione dell'ulcera gastrointestinale da parte di VIMOVO. Negli utilizzatori di ABD, l'incidenza di ulcere gastroduodenali è stata del 4,0% (95% CI 1,1-10,0%) nel gruppo VIMOVO (n=99) rispetto al 32,4% (95% CI 23,4-42,3%) nel gruppo con solo naprossene EC (n=102). Nelle persone anziane ≥ 60 anni di età, l'incidenza di ulcere gastroduodenali è stata del 3,3% (95% CI 1,3-6,7%) nel gruppo VIMOVO (n=212) rispetto al 30,1% (95% CI 24,0-36,9%) nel gruppo in trattamento con solo naprossene EC (n=209).

In due studi clinici della durata di 6 mesi, VIMOVO ha fatto registrare un numero minore di casi di disturbi a carico dei quadranti addominali superiori rispetto a naprossene con rivestimento enterico, valutati come sintomi di dispepsia. Una proporzione significativamente inferiore di pazienti che assumevano VIMOVO ha interrotto prematuramente gli studi a causa di eventi avversi rispetto ai pazienti che assumevano naprossene con rivestimento enterico in monoterapia (rispettivamente 7,9% contro 12,5%), 4,0% e 12,0% delle discontinuazioni rispettivamente erano dovute ad eventi avversi associati al tratto digestivo superiore, incluse ulcere duodenali).

In due studi di 12 settimane in pazienti con osteoartrite del ginocchio, VIMOVO (500 mg/20 mg somministrato due volte al giorno) ha indotto un miglioramento simile del dolore e della funzionalità, del tempo di insorgenza dell'efficacia analgesica e interruzioni dello studio dovute a eventi avversi simili a quelli osservati per il gruppo in trattamento con celecoxib 200 mg una volta al giorno.

Popolazione pediatrica

L'Agencia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con VIMOVO.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Naprossene

Dopo la somministrazione di una singola dose, il tempo di concentrazione plasmatica di picco viene raggiunto dopo 3-5 ore, tuttavia, l'assunzione di cibo comporta un ulteriore ritardo, fino a 8 ore o più.

Allo stato stazionario a seguito della somministrazione di VIMOVO due volte al giorno, le concentrazioni plasmatiche di picco di naprossene sono state raggiunte entro un tempo medio di 3 ore a seguito sia della dose mattutina che serale.

È stata dimostrata la bioequivalenza fra VIMOVO e naprossene con rivestimento enterico, basata sia sull'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo (AUC) sia sulla massima concentrazione plasmatica (C_{max}) di naprossene.

Naprossene viene assorbito rapidamente e completamente nel tratto gastrointestinale con una biodisponibilità *in vivo* del 95%.

Lo stato stazionario di naprossene viene raggiunto in 4-5 giorni.

Esomeprazolo

Dopo somministrazione di VIMOVO due volte al giorno, esomeprazolo viene assorbito rapidamente con la concentrazione plasmatica di picco raggiunta entro il tempo medio di 0,5-0,75 ore a seguito della dose mattutina e serale sia il primo giorno di somministrazione che allo stato stazionario. Dopo dosaggi ripetuti di VIMOVO due volte al giorno, la C_{max} era di 2-3 volte più elevata, e l'AUC 4-5 volte più elevata, rispetto al primo giorno di trattamento. Ciò è probabilmente dovuto in parte a un maggior assorbimento dovuto all'effetto farmacodinamico di esomeprazolo con maggior pH intragastrico, che porta ad una minor degradazione acida di esomeprazolo nello stomaco. Una diminuzione del metabolismo di primo passaggio e della clearance sistemica di esomeprazolo con dosaggio ripetuto contribuisce anche a raggiungere concentrazioni plasmatiche più elevate allo stato stazionario (vedere Linearità/non linearità).

Sebbene l'intervallo AUC allo stato stazionario era paragonabile per NEXIUM 20 mg una volta al giorno e VIMOVO due volte al giorno: rispettivamente 292,0 - 2279,0 ng/ml e 189,0 - 2931,0 ng/ml, l'esposizione media era maggiore del 60% (CI: 1,28 - 1,93) per VIMOVO. Questo è prevedibile a causa della dose totale diversa di esomeprazolo somministrata come VIMOVO o come NEXIUM (40 rispetto a 20 mg). C_{max} era maggiore del 60% (CI: 1,27 - 2,02) per VIMOVO, risultato atteso per una formulazione IR.

Somministrazione concomitante con il cibo

La somministrazione di VIMOVO assieme al cibo non incide sulla quantità di assorbimento di naprossene, ma ritarda significativamente l'assorbimento di circa 8 ore e riduce la concentrazione plasmatica di picco di circa il 12%.

La somministrazione di VIMOVO assieme al cibo non ritarda l'assorbimento di esomeprazolo, ma riduce notevolmente la quantità di assorbimento, risultando in riduzioni rispettivamente del 52% e del 75% dell'area sotto la curva di concentrazione plasmatica rispetto al tempo e della concentrazione plasmatica di picco.

La somministrazione di VIMOVO 30 minuti prima dell'assunzione di cibo ha soltanto effetti minimi o del tutto assenti sulla quantità e sul tempo di assorbimento di naprossene e non ha effetti significativi sul tasso o sulla quantità di assorbimento di esomeprazolo rispetto alla somministrazione a digiuno (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Naprossene

Naprossene ha un volume di distribuzione pari a 0,16 l/kg. A livelli terapeutici naprossene ha un legame all'albumina superiore al 99%. L'anione naprossene è stato individuato nel latte di donne in fase di allattamento a concentrazioni equivalenti a circa l'1% della concentrazione plasmatica massima di naprossene (vedere paragrafo 4.6).

Esomeprazolo

Il volume di distribuzione apparente allo stato stazionario in soggetti sani è di circa 0,22 l/kg di peso corporeo. Esomeprazolo ha un legame alle proteine plasmatiche pari al 97%.

Biotrasformazione

Naprossene

Il 30% di naprossene è metabolizzato nel fegato dal sistema del citocromo P450 (CYP), principalmente dal CYP2C9, in 6-0-desmetil naprossene. Né il farmaco di origine né i suoi metaboliti inducono gli enzimi metabolizzanti. Sia naprossene che 6-0-desmetil naprossene sono ulteriormente metabolizzati nei rispettivi metaboliti acilglucuronide coniugati.

Esomeprazolo

Esomeprazolo viene completamente metabolizzato dal sistema CYP. La maggior parte del metabolismo di esomeprazolo dipende dal polimorfo CYP2C19, responsabile della formazione dei metaboliti idrossi e desmetil di esomeprazolo. La parte restante dipende da un'altra isoforma specifica, CYP3A4, responsabile della formazione di esomeprazolo sulfone, il principale metabolita plasmatico. I maggiori metaboliti di esomeprazolo non hanno effetti sulla secrezione acida gastrica.

Eliminazione

Naprossene

Dopo somministrazione di VIMOVO due volte al giorno, l'emivita media di eliminazione di naprossene è rispettivamente di circa 9 ore e 15 ore a seguito della dose mattutina e serale, senza variazioni a seguito di somministrazioni ripetute.

La clearance di naprossene è di 0,13 ml/min/kg. Indipendentemente dalla dose, circa il 95% di una dose qualsiasi di naprossene viene escreto nell'urina, principalmente come naprossene (<1%), 6-0-desmetil naprossene (<1%) o i loro coniugati (da 66% a 92%). Piccole quantità, 3% o meno della dose somministrata, sono escrete nelle feci. Nei pazienti con insufficienza renale i metaboliti possono accumularsi (vedere paragrafo 4.4).

Esomeprazolo

Dopo somministrazione di VIMOVO due volte al giorno, l'emivita media di eliminazione di esomeprazolo è di circa 1 ora a seguito della dose mattutina e serale il primo giorno con un'emivita di eliminazione leggermente più lunga allo stato stazionario (1,2-1,5 ore).

La clearance plasmatica totale di esomeprazolo è di circa 17 l/h dopo una dose singola e di circa 9 l/h dopo somministrazione ripetuta.

Quasi l'80% di una dose orale di esomeprazolo viene escreto come metaboliti nell'urina, il resto nelle feci. Nell'urina si ritrova meno dell'1% del farmaco di origine.

Linearità/non linearità

Naprossene

A dosi di naprossene superiori a 500 mg/giorno si ha un aumento meno che proporzionale nei livelli plasmatici a causa di un aumento nella clearance causato dalla saturazione del legame proteico plasmatico a dosi più elevate (minimo medio C_{ss} 36,5, 49,2 e 56,4 mg/l con dosi giornaliere di naprossene rispettivamente da 500, 1.000 e 1.500 mg).

Esomeprazolo

L'area sotto la curva di concentrazione plasmatica-tempo di esomeprazolo aumenta con la somministrazione ripetuta di VIMOVO. Questo incremento è dose-dipendente e risulta in un rapporto non lineare dose-AUC dopo somministrazioni ripetute. Questa dipendenza dal tempo e dalla dose è in parte dovuta ad una

riduzione del metabolismo di primo passaggio e ad una clearance sistemica probabilmente dovute a un'inibizione dell'enzima CYP2C19 da parte di esomeprazolo e/o del suo metabolita sulfone. Un aumento dell'assorbimento di esomeprazolo con somministrazione ripetuta di VIMOVO ha contribuito probabilmente anche alla dipendenza dal tempo e dalla dose (vedere Assorbimento).

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

La farmacocinetica di VIMOVO non è stata determinata in pazienti con insufficienza renale.

Naprossene: La farmacocinetica di naprossene non è stata determinata in soggetti con insufficienza renale.

Visto che naprossene, i suoi metaboliti e coniugati sono principalmente escreti dai reni, per i metaboliti del naprossene esiste il potenziale di accumularsi in presenza di insufficienza renale. L'eliminazione di naprossene è ridotta in pazienti con grave insufficienza renale. L'uso di VIMOVO è controindicato in pazienti affetti da grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

Esomeprazolo: Non sono stati condotti studi con esomeprazolo in pazienti con funzionalità renale ridotta. Poiché i reni sono responsabili dell'escrezione dei metaboliti di esomeprazolo, ma non dell'eliminazione del composto di origine, non è attesa un'alterazione del metabolismo di esomeprazolo in pazienti con funzionalità renale compromessa.

Insufficienza epatica

La farmacocinetica di VIMOVO non è stata determinata in pazienti con funzionalità epatica compromessa.

Naprossene: La farmacocinetica di naprossene non è stata determinata in soggetti con insufficienza epatica.

La malattia cronica del fegato da alcoolismo e probabilmente anche altre forme di cirrosi riducono la concentrazione plasmatica totale di naprossene, ma la concentrazione plasmatica di naprossene libero risulta aumentata. L'implicazione di questo dato per il dosaggio del componente naprossene di VIMOVO, non è nota, ma è prudente usare la minima dose efficace.

Esomeprazolo: Il metabolismo di esomeprazolo in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata può essere compromesso. La percentuale di farmaco metabolizzato è ridotta nei pazienti con grave insufficienza epatica risultante in un raddoppiamento dell'area sotto la curva di concentrazione plasmatica-tempo di esomeprazolo.

I pazienti con grave insufficienza epatica non devono assumere VIMOVO (vedere paragrafo 4.3).

Anziani

Non sono disponibili dati specifici sulla farmacocinetica di VIMOVO in pazienti di età superiore ai 65 anni.

Naprossene: Alcuni studi indicano che sebbene la concentrazione plasmatica totale di naprossene sia inalterata, la frazione plasmatica libera di naprossene è

aumentata nelle persone anziane, tuttavia la frazione libera è <1% della concentrazione totale di naprossene. Il significato clinico di questo risultato non è chiaro, sebbene sia possibile che l'aumento della concentrazione di naprossene libero possa essere associato ad un aumento dell'incidenza di eventi avversi per un determinato dosaggio in alcuni pazienti anziani.

Esomeprazolo: Il metabolismo di esomeprazolo non è modificato in modo significativo nei soggetti anziani (di età compresa fra 71 e 80 anni).

Scarsi metabolizzatori CYP2C19

Esomeprazolo: Circa il 3% della popolazione ha una mancanza di funzionalità dell'enzima CYP2C19; questi individui vengono denominati scarsi metabolizzatori. In questi individui il metabolismo di esomeprazolo è probabilmente catalizzato principalmente dal CYP3A4. Dopo la somministrazione ripetuta di dosi giornaliere da 40 mg di esomeprazolo (una sola somministrazione al giorno), l'area media sotto la curva di concentrazione plasmatica-tempo era più elevata di circa il 100% negli scarsi metabolizzatori rispetto ai soggetti aventi una funzionalità dell'enzima CYP2C19 (metabolizzatori estensivi). La media delle concentrazioni plasmatiche di picco era più elevata di circa il 60%.

Questi risultati non hanno implicazioni per la posologia di VIMOVO.

Sesso

Esomeprazolo: Dopo una dose singola di 40 mg di esomeprazolo l'area media sotto la curva di concentrazione plasmatica-tempo è più elevata di circa il 30% nelle femmine che nei maschi. Non sono state osservate differenze fra i sessi dopo somministrazioni ripetute di singole dosi giornaliere. Questi risultati non hanno alcuna implicazione per la posologia di VIMOVO.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono disponibili dati non clinici sulla combinazione di principi attivi. Non sono note interazioni fra naprossene ed esomeprazolo che possano indicare nuove o avverse sinergie di tipo farmacologico, farmaco/tossicocinetico, tossicologico, interazione chimico/fisica o problemi di tollerabilità risultanti dalla loro combinazione.

Naprossene

Dati preclinici non hanno rivelato pericoli particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di genotossicità, potenziale carcinogenico, tossicità embriofetale e fertilità. I risultati principali a dosi elevate in studi sulla tossicità di dosi orali ripetute sugli animali sono stati irritazione gastrointestinale e danno renale, entrambi attribuibili all'inibizione della sintesi di prostaglandine. La somministrazione orale di naprossene a femmine di ratto al terzo trimestre di gravidanza in studi peri- e postnatali è risultata in un travaglio difficile. Questo è un effetto noto per questa categoria di farmaci.

Esomeprazolo

Studi preclinici "bridging" non hanno rivelato pericoli particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità per la riproduzione. Studi sulla carcinogenicità nel ratto con la miscela racemica hanno dimostrato iperplasia delle cellule gastriche ECL e carcinoidi. Questi effetti gastrici nel ratto sono il risultato di un'elevata e prolungata ipergastrinemia secondaria alla ridotta produzione di acido gastrico e sono stati osservati dopo trattamenti a lungo termine nel ratto con inibitori della secrezione acida gastrica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Sodio croscarmellosso
Magnesio stearato
Povidone K90
Silice, colloidale anidra

Rivestimento

Cera carnauba
Glicerolo monostearato 40-55
Ipromellosa tipo 2910 (3 mPas, 6 mPas and 50 mPas)
Ossido di ferro E172 (giallo)
Macrogol 8000
Acido metacrilico-etil acrilato copolimero (1:1) dispersione 30%
Metil paraidrossibenzoato E218*
Polidestrosio
Polisorbato 80
Propil paraidrossibenzoato E216*
Sodio laurilsolfato
Diossido di titanio E171
Trietil citrato

Inchiostro da stampa

Ipromellosa tipo 2910 (6 mPas)
Ossido di ferro E172 (nero)
Glicole propilenico

*Questi conservanti sono presenti nella miscela di rivestimento con film e sono contenuti nel prodotto finito a livelli molto bassi, non funzionali.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

Flacone: Conservare nella confezione originale e tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

Blister: Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in HDPE contenenti disseccanti in gel di silice con chiusura in polipropilene a prova di bambino o non a prova di bambino (confezione

distributiva) con sigillo a induzione. Il sacchetto contenente il dissecante non deve essere ingerito.

Dimensioni della confezione: 6, 10, 20, 30, 60, 100, 180 o 500 compresse a rilascio modificato.

Blister di alluminio/alluminio.

Dimensioni della confezione: 10, 20, 30, 60 o 100 compresse a rilascio modificato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GRÜNENTHAL ITALIA S.r.l.

Via Carlo Bo, 11

20143 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Vimovo "500 mg/20 mg compresse a rilascio modificato"

6 Compresse In Flacone Hdpe - AIC: 040611016

10 Compresse In Flacone Hdpe - AIC: 040611131

20 Compresse In Flacone Hdpe - AIC: 040611028

30 Compresse In Flacone Hdpe - AIC: 040611030

60 Compresse In Flacone Hdpe - AIC: 040611042

100 Compresse In Flacone Hdpe - AIC: 040611055

180 Compresse In Flacone Hdpe - AIC: 040611067

500 Compresse In Flacone Hdpe - AIC: 040611079

10 Compresse In Blister Al/Al - AIC: 040611081

20 Compresse In Blister Al/Al - AIC: 040611093

30 Compresse In Blister Al/Al - AIC: 040611105

60 Compresse In Blister Al/Al - AIC: 040611117

100 Compresse In Blister Al/Al - AIC: 040611129

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Agosto 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO