

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VONO 500 mg / 20 mg Değiştirilmiş Salımlı Tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde :** Her bir tablet; 500 mg naproksen ve 20 mg esomeprazol'e eşdeğer miktarda 21.74 mg esomeprazol magnezyum dihidrat içermektedir.

**Yardımcı maddeler :**

Laktoz Monohidrat (SD) (sığır sütünden elde edilmiştir.) 24.055 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film Kaplı Tablet

Sarı, oblong, bikonveks, iki tarafı da düz film kaplı tablet

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

VONO, daha düşük dozda naproksen veya non-steroidal anti inflamatuvar ilaç (NSAİİ) tedavisinin yetersiz kaldığı durumlarda, endoskopik olarak gastrointestinal (Gİ) ülser veya gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) varlığı kanıtlanan hastalarda osteoartrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilit belirti ve bulgularının tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

**Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

Hekim tarafından başka bir şekilde önerilmediği takdirde, tedavide önerilen doz günde 2 kez 1 tablettir.

Naprokseni mümkün olan en kısa sürede ve en düşük etkin doz ile kullanarak istenmeyen etkilerin azaltılması sağlanabilir (Bkz. bölüm 4.4). Daha önce NSAİİ kullanmamış hastalarda daha düşük dozda naproksen veya başka bir NSAİİ düşünülmelidir. Bu amaçla kullanılan kombine olmayan ürünler mevcuttur. Günlük toplam doz olarak 1000 mg naproksenin (günde 2 kez 500 mg) uygun olmadığı düşünüldüğünde, kombine olmayan tedaviler şeklinde daha düşük dozdaki naproksen veya bir başka NSAİİ ile alternatif tedavi uygulanmalıdır.

Tedavi bireysel tedavi hedeflerine erişene kadar sürdürülmeli, düzenli aralıklarla değerlendirilmeli, yarar gözlenmiyorsa veya hasta kötüleşiyorsa kesilmelidir.

Naproksenin enterik kaplı formülasyonu nedeniyle gecikmiş salımından dolayı (3-5 saat), VONO akut ağrılı durumların hızlı iyileşmesinde tercih edilmez (diş ağrısı gibi). Fakat, osteoartrit, romatoid artrit, ankilozan spondilit alevlenmeleri VONO ile tedavi edilebilir.

**Uygulama şekli:** VONO yemeklerden ½ saat önce sabah ve akşam bir bardak suyla alınır. Tabletler bütün olarak yutulmalı, kırılmamalı veya çiğnenmemelidir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:** Hafif ve orta böbrek yetmezliği olan hastalarda, VONO dikkatli kullanılmalı ve renal fonksiyonlar yakın takip altında tutulmalıdır. Toplam günlük naproksen dozunda bir azaltma düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5). Toplam 1000 mg (günde 2 kez 500 mg) naproksen dozunun uygun olmadığı düşünülürse daha düşük etki gücüne sahip naproksen veya fiks kombinasyon olmayan diğer NSAİİ'ler alternatif tedavi olarak kullanılmalı ve gastro-protektif tedavi ihtiyacı ilavesi tekrar değerlendirilmelidir.

VONO ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi<30 ml/dak) olan hastalarda kontrendikedir, çünkü ciddi böbrek yetmezliğinde ve diyalizde naproksen metabolitlerinin biriktiği görülmüştür.

**Karaciğer yetmezliği :** Hafif ve orta karaciğer yetmezliği olan hastalarda, VONO dikkatli kullanılmalı ve karaciğer fonksiyonları yakın takip altında tutulmalıdır. Toplam günlük naproksen dozunda bir azaltma düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5). Toplam 1000 mg (günde 2 kez 500 mg) naproksen dozunun uygun olmadığı düşünülürse daha düşük etki gücüne sahip naproksen veya fiks kombinasyon olmayan diğer NSAİİ'ler alternatif tedavi olarak kullanılmalı ve gastro-protektif tedavi ihtiyacı ilavesi tekrar değerlendirilmelidir.

VONO ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 5.2).

**Pediyatrik popülasyon :** VONO'nun çocuklarda etkililik ve güvenliliği saptanmamıştır. 18 yaşından küçüklerde kullanılmamalıdır.

**Geriatrik popülasyon :** Yaşlılar ciddi advers reaksiyon sonuçlarına ait artmış riske sahiptir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Toplam 1000 mg (günde 2 kez 500 mg) naproksen dozunun uygun olmadığı düşünülürse (örn: bozulmuş böbrek fonksiyonu veya düşük vücut ağırlığı olan yaşlı kişilerde) daha düşük etki gücüne sahip naproksen veya fiks kombinasyon olmayan diğer NSAİİ'ler alternatif tedavi olarak kullanılmalı ve gastro-protektif tedavi ihtiyacı ilavesi tekrar değerlendirilmelidir.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

VONO, naproksen ve esomeprazol ürünlerinin herhangi bir bileşenine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan ya da alerjik reaksiyon geliştiren hastalarda kontrendikedir.

Naproksen, asetil salisilik asidin ya da diğer non steroidal antiinflamatuvar/analjezik ilaçların astım, ürtiker, rinit ve nazal polip gibi durumlara neden olduğu öyküsü olan hastalarda da kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4). Her iki tip reaksiyon da ciddi reaksiyonlar olup ölümcül olma potansiyeline sahiptir. İster alerjik tipte olsun, ister farmakolojik idiosinkratik tipte (örnek; asetil salisilik asid aşırı duyarlılık sendromu), naproksene karşı gelişen anafilaktoid reaksiyonlar genellikle bu türden reaksiyonlara ilişkin hikayesi olan kişilerde ortaya çıkmaktadır. Tedavi süresince bu tür semptomların gözleendiği koşullarda tedavi kesilmelidir.

Koroner arter bypass cerrahisi öncesi ve sonrası ve peri-operatif ağrı tedavisinde kullanılmamalıdır.

Ciddi renal yetmezlik ve kreatinin klerensi 30 ml/dakika'nın altında olduğu durumlarda, şiddetli hepatik yetmezlik (ör. Child Pugh C) ya da şiddetli kalp yetmezliği durumlarında kontrendikedir.

Atazanavir ve nelfinavir ile beraber kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)

Gebeliğin son trimesterinde kontrendikedir.

Aktif peptik ülserasyon durumlarında kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Gastrointestinal kanama, serebrovasküler kanama veya diğer kanama bozukluklarında kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4).

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

##### **Kardiyovasküler (KV) risk**

- Naproksen ölümcül olabilecek KV trombotik olaylar, miyokard infarktüsü ve inme riskini artırabilir ve bunlar fatal olabilir. Tüm NSAİ ilaçlar için risk benzerdir. Bu risk doz, kullanım süresi ve başlangıçtaki KV risk faktörleriyle birlikte artabilir. Bilinen KV hastalığı olan hastalar daha büyük risk altında olabilir. (bkz. Bölüm 4.4)

Naproksen, koroner arter by-pass cerrahisinde perioperatif olarak ağrı tedavisinde kontrendikedir.

##### **Gastrointestinal (Gİ) riskler**

Naproksen dahil olmak üzere, NSAİ ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda herhangi bir zamanda uyarıcı semptomlar eşliğinde ya da böyle semptomlar olmaksızın mide veya barsakların kanama, ülserasyon ve perforasyonu gibi fatal olabilen ciddi Gİ advers olaylar görülebilir (bkz. Bölüm 4.4).

##### *Genel*

VONO'nun kortikosteroidlerin yerine veya kortikosteroid yetersizliğinin tedavisi için kullanılmaz. Kortikosteroidlerin aniden kesilmesi, hastalığın alevlenmesine yol açabilir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi almakta olan hastalarda kortikosteroid tedavisi sonlandırmak istenirse tedavi yavaşça azaltılmalıdır.

VONO'nun ateş ve inflamasyon azaltılmasına yönelik farmakolojik aktivitesi, enfeksiyöz olmayan, ağrılı olduğu öngörülen komplikasyonların belirlenmesine ait tanısal bulguların kullanılabilirliğini azaltabilir.

VONO'nun selektif siklooksijenaz-2 inhibitörleri de dahil olmak üzere diğer NSAİ ilaçlarla birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır. Ciddi NSAİ ilişkili advers etkilerde kümülatif bir risk söz konusu olabilir. Ancak düşük dozda asetilsalisilik asit ile birlikte kullanılabilir (Bkz. Bölüm 4.5).

İstenmeyen etkiler en düşük etkin doz, en kısa tedavi süresi ile minimuma indirilebilir (Bkz. Bölüm 4.2, Kardiyovasküler etkiler ve Gastrointestinal etkiler).

Fazladan ilaç kullanımını önlemek için, hekim bireysel risklere dayalı, klinik olarak anlamlı aralıklarla ve tedavi edilen altta yatan hastalığın özelliklerine ve şiddetine bağlı olarak, fiks kombinasyon olmayan daha düşük dozlarda NSAİİ'lerle yeterli ağrı kontrolünün mümkün olup olmadığını değerlendirmelidir.

Toplam 1000 mg naproksenin (günde 2 kez 500 mg) yeterli olmayacağı düşünülürse daha düşük etki gücüne sahip naproksen veya fiks kombinasyon olmayan diğer NSAİİ'ler alternatif tedavi olarak kullanılmalı ve gastro-protektif tedavi ihtiyacı ilavesi tekrar değerlendirilmelidir.

NSAİİ ile ilişkili gastro-intestinal komplikasyonlar gelişiminde rol oynayan risk faktörleri; ileri yaş, birlikte antikoagülan, kortikosteroid, asetilsalisilik asit dahil olmak üzere diğer NSAİİ'lerin kullanımı, hastanın durumunda kötüleşmeye yol açan kardiyovasküler hastalık, *Helicobacter pylori* infeksiyonu, gastrik ve/veya düodenal ülser ve üst gastrointestinal kanama hikayesidir.

Aşağıdaki durumları olan hastalarda naproksen dikkatli yarar/risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra kullanılmalıdır.

- İndüklenebilir porfiri
- Sistemik lupus eritematosus, karışık bağ dokusu hastalığı; bu hastalarda nadir de olsa aseptik menenjit vakaları gözlenmiştir.

Uzun dönem tedavide olan hastalar (özellikle 1 yıldan uzun tedavi edilenler) düzenli gözlem altında tutulmalıdır.

Geriyatrik popülasyon

*Naproksen:*

Yaşlı kişilerde istenmeyen reaksiyonların sıklığı, özellikle ölümcül olabilecek gastrointestinal kanama ve perforasyon olmak üzere artmıştır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2). VONO'nun esomeprazol bileşeni yaşlılardaki ülserlerin görülme sıklığını azaltmıştır.

Gastrointestinal etkiler:

*Naproksen:*

Tüm NSAİİ'lerle tedavinin herhangi bir zamanında, uyarı belirtileri ya da önceden geçirilmiş ciddi bir Gİ olay öyküsü olan ya da olmayan hastalarda, mide, ince ve kalın barsaklarda ölümcül olabilen Gİ kanama, ülserasyon veya perforasyon bildirilmiştir.

NSAİİ tedavisi alan, ciddi üst GİS advers olay gelişen hastaların 1/5'i semptomatiktir. NSAİİ'lerin sebep olduğu üst GİS ülserleri, aşırı kanama ya da perforasyon 3-6 ay süreyle tedavi alan hastaların yaklaşık %1'inde, 1 yıl süreyle tedavi edilenlerin %2-4'ünde meydana gelmektedir. Bu eğilim daha uzun süreli tedavilerde, tedavi sürecinin herhangi bir anında ciddi GİS olay gelişme olasılığını artırır. Bununla birlikte kısa süreli tedavi bile risksiz değildir.

NSAİİ'lerle Gİ kanama, ülserasyon veya perforasyon riski, özellikle hemoraji veya perforasyon komplikasyonu gelişmiş ülser öyküsü olan hastalarda (Bkz. Bölüm 4.3) ve yaşlı kişilerde artan NSAİİ dozları ile daha yüksektir. Bu kişiler mevcut en düşük dozda tedaviye başlamalıdır. Bu hastalar ve ayrıca düşük doz asetilsalisilik asit veya gastrointestinal riski artırması muhtemel diğer ilaçları kullanması gereken hastalarda, koruyucu ajanlar (örn. proton pompa inhibitörleri: PPI) ile kombinasyon tedavisi düşünülmelidir (aşağıya bakınız ve Bölüm 4.5). VONO'nun esomeprazol bileşeni bir proton pompası inhibitörüdür.

Yaşlı kişiler başta olmak üzere, Gİ toksisite öyküsü olan hastalar, özellikle tedavinin ilk aşamalarında olağandışı abdominal belirtileri (özellikle Gİ kanama) bildirmelidir.

Ülser oluşumu veya kanama riskini artırabilecek diğer faktörler, oral kortikosteroid, varfarin gibi antikoagülanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörleri veya asetilsalisilik asit gibi anti-trombosit ajanların eş zamanlı olarak NSAİİ'ler ile birlikte alınması, tütün ve alkol kullanımı, ileri yaş ve genel sağlık durumunun kötü olmasıdır. (VONO'nun düşük doz asetilsalisilik asit ile birlikte kullanımı hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.5).

VONO'nun klinik çalışmalarında kanama, perforasyon ve obstrüksiyon gibi ülser komplikasyonları araştırılmamıştır.

VONO alan hastalarda Gİ kanama veya ülserasyon meydana geldiğinde, tedavi bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3). Yüksek risk taşıyan hastalarda NSAİİ dışındaki tedavi seçenekleri düşünülebilir.

Gastrointestinal hastalık (ülseratif kolit, Crohn hastalığı) öyküsü olan hastalarda klinik durumu kötüleştirilebileceğinden NSAİİ'ler dikkatle verilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

#### *Esomeprazol:*

Herhangi bir alarm semptomunun varlığında (örn. belirgin, istenmeyen kilo kaybı, tekrarlayan kusma, disfaji, hematemez ya da melena) ve kuşku edilen ya da tanısı konmuş mide ülseri vakalarında, esomeprazol ile tedavi semptomları hafifleterek tanıyı geciktirebileceğinden öncelikle malignite dışlanmalıdır.

Kombinasyon tablete esomeprazol eklenmesine rağmen dispepsi hala görülebilir (Bkz. Bölüm 5.1).

Proton pompası inhibitörleri ile tedavi, *Salmonella* ve *Campylobacter* gibi gastrointestinal enfeksiyonların riskini hafifçe artırabilir (Bkz. Bölüm 5.1).

Tüm asit-bloke edici ilaçlar gibi esomeprazol, hipo- veya aklorhidriye bağlı olarak B12 vitamininin (siyanokobalamin) emilimini azaltabilir. Bu, vücut depoları azalmış veya uzun süreli tedavide azalmış B12 vitamini emilimi risk faktörleri olan hastalarda düşünülmelidir.

#### Kardiyovasküler ve serebrovasküler etkiler

##### Naproksen:

##### Kardiyovasküler trombotik olaylar

Çeşitli COX-2 selektif ve non-selektif NSAİİ'lerin üç yıl kadar süren klinik çalışmaları, ölümcül olabilen ciddi kardiyovasküler (KV) trombotik olay, miyokard infarktüsü ve inme riskinin arttığını göstermiştir. COX-2 selektif veya non-selektif tüm NSAİİ'ler benzer risklere sahip olabilir. Bilinen kardiyovasküler hastalığı veya kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olanlar, bu açıdan daha büyük risk altında olabilir. NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda potansiyel kardiyovasküler olayı riskini en aza indirmek için, mümkün olan en kısa süre için en düşük etkili doz kullanılmalıdır. Hekimler ve hastalar, önceden kardiyovasküler semptomları olmasa bile, bu tür olayların gelişimi bakımından dikkatli olmalıdır. Hastalar, ciddi kardiyovasküler olayların belirti ve / veya semptomları ve meydana gelmesi durumunda atılacak adımlar hakkında bilgilendirilmelidir.

Veriler, naproksen kullanımının (günlük 1000 mg) daha da düşük bir risk ile ilişkili olabileceğini düşündürse de, bir miktar risk göz ardı edilemez.

Birlikte aspirin kullanımının, NSAİİ kullanımı ile ilişkili ciddi KV trombotik olay riskindeki artışı azalttığına dair tutarlı kanıtlar yoktur. Aspirin ve NSAİİ'lerin birlikte kullanımı ciddi gastrointestinal (Gİ) olayların gelişme riskini artırmaktadır. (bakınız, bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

COX-2 selektif NSAİİ'nin koroner arter bypass cerrahisinden sonra ilk 10-14 gündeki ağrı tedavisine ait iki geniş, kontrollü klinik çalışmada miyokard infarktüsü ve inme insidansının arttığı bulunmuştur. (bakınız, bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar)

#### Kontrolsüz

Naproksen dahil tüm NSAİİ'ler yeni hipertansiyonun başlamasına veya önceden var olan hipertansiyonun kötüleşmesine neden olabilir. Tiazid veya loop diüretik kullanan hastalar, NSAİİ'leri alırken bu hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, yerleşmiş iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve/veya serebrovasküler hastalığı olan hastalar, dikkatli bir şekilde değerlendirildikten sonra yalnızca naproksen ile tedavi edilmelidir. Kardiyovasküler olaylar için risk faktörleri (örn. hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara kullanımı) olan hastaların daha uzun süreli tedavisine başlamadan önce de benzer bir değerlendirme yapılmalıdır.

#### Hipertansiyon

VONO'nun dahil olduğu NSAİİ'ler yeni hipertansiyon gelişimine veya var olan hipertansiyonun kötüleşmesine neden olurlar ve bu rahatsızlıkların her biri KV olay riskinin artmasına katkıda bulunabilmektedir. NSAİİ kullanırken, tiazid veya loop diüretikleri kullanan hastalarda, bu terapötiklere karşı verilen yanıt bozulabilir. NSAİİ'ler, hipertansiyonu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. NSAİİ tedavisinin başlatılması sırasında ve tedavi süresince hastaların kan basıncı yakından izlenmelidir.

#### Konjestif kalp yetmezliği ve ödem

NSAİİ tedavisi ile ilişkili olarak sıvı tutulumu ve ödem bildirilmiş olduğundan, hipertansiyon ve/veya hafif-orta derecede konjestif kalp yetmezliği öyküsü olan hastalar için uygun izleme ve tavsiye gereklidir.

#### Böbrekler üzerine etkiler

##### Naproksen:

NSAİİ'lerin uzun süre kullanımı renal papiller nekroza ve diğer böbrek hasarlarına neden olur. Renal prostaglandinlerin böbrek perfüzyonunun sürdürülmesinde kompanzatuvar rolü olduğu hastalarda ayrıca renal toksisite de görülmüştür. Bu hastalarda NSAİİ kullanımı, doza bağımlı olarak prostaglandinlerin yapımında azalmaya ve ikincil olarak böbrek kan akımını azaltarak böbrek dekompanseasyonunun açıkça hızlanmasına neden olabilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu, hipovolemi, kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği, tuz depleksiyonu olanlarda, diüretik ve ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör antagonistleri alanlarda ve yaşlı hastalarda bu reaksiyonun riski daha fazladır. NSAİİ tedavinin kesilmesiyle, genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülür (aşağıya bakınız ve Bölüm 4.2 ve 4.5).

#### İlerlemiş Böbrek Hastalığı

İlerlemiş böbrek hastalığı olanlarda naproksen kullanımı ile ilgili kontrollü klinik çalışmalardan gelen veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, ilerlemiş böbrek hastalığı olanlarda naproksen ile

tedavi önerilmemektedir. Naproksen tedavisi başlatılması gerekiyorsa, hastanın böbrek fonksiyonunun yakından izlenmesi önerilir.

#### Böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımı

Naproksen ve metabolitleri büyük oranda (% 95) glomerüler filtrasyon yoluyla idrarla elimine edildiğinden, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda çok dikkatle kullanılmalı ve serum kreatinini ve/veya kreatinin klerensi izlenmelidir. Başlangıç kreatinin klerensi 30 ml/dk altında olan hastalarda VONO kontrendikedir (bakınız bölüm 4.3).

Proteine bağlanma oranı yüksek olduğu için, hemodiyaliz naproksenin plazma konsantrasyonunu azaltmaz

Hücre dışı sıvı hacmi azalması, karaciğer sirozu, sodyum kısıtlaması, konjestif kalp yetmezliği ve önceden var olan böbrek hastalığı nedeniyle böbrek kan akımı bozulmuş bazı hastalarda VONO tedavisine başlamadan önce ve tedavi sırasında böbrek fonksiyonu bakımından değerlendirilmelidir. Diüretikler, ADE inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör antagonistleri kullanan hastaların yanı sıra böbrek fonksiyon bozukluğu olan bazı yaşlı hastalar da bu kategoriye girebilir. Bu hastalarda naproksen metabolitlerinin aşırı birikmesi olasılığını önlemek için günlük dozda bir azaltma düşünülmelidir.

#### Karaciğer üzerine etkileri

NSAİİ kullanan hastalarda, karaciğer fonksiyon testlerinin bir veya daha fazlasında sınırdan artışlar olabilir. Karaciğer anormallikleri direk toksisiteden ziyade hipersensitivitenin bir sonucu olabilir. Sarılık ve ölümcül fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği dahil olmak üzere bazıları fatal sonuçlanan, nadir ciddi karaciğer reaksiyonları bildirilmiştir. NSAİİ'ler ile yapılmış kinik çalışmalarda, hastaların yaklaşık %1'inde ALT ve AST düzeylerinde normalin üç kat veya daha fazlası yükselmeler bildirilmiştir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğunu düşündüren bulgu ve/veya belirtileri olan veya anormal karaciğer fonksiyon testi saptanan hastalar, naproksen ile tedavi sırasında daha da şiddetli karaciğer reaksiyonu gelişimi bakımından değerlendirilmelidir. Karaciğer hastalığına uygun klinik belirti ve semptomlar gelişirse veya sistemik belirtiler ortaya çıkarsa (örneğin, eozinofili, döküntü, vb.), naproksen tedavisi kesilmelidir.

#### Hepatorenal sendrom

NSAİİ'lerin kullanımı şiddetli hepato-sirozlu hastalarda akut böbrek yetmezliği ile ilişkili olabilir. Bu hastalarda ayrıca sıklıkla, pıhtılaşma faktörlerinin yetersiz sentezine bağlı eş zamanlı koagülopati de bulunmaktadır. Naproksen ile ilişkili antitrombosit etkiler, bu hastalarda şiddetli kanama riskini daha da arttırabilir.

#### Hematolojik etkiler

##### *Naproksen:*

Naproksen dahil NSAİİ alan hastalarda anemi görülebilir. Bu, sıvı tutulumu, gizli veya ağır GİS kan kaybı veya eritropoez üzerine tam olarak tarif edilmemiş bir etki yüzünden olabilir. NSAİİ'lerle uzun süreli tedavi gören hastalar, anemi belirtileri veya semptomları göstermeleri halinde hemoglobin veya hematokrit düzeylerini kontrol ettirmelidir.

Pıhtılaşma bozukluğu olan ya da hemostaz ile etkileşime giren ilaç tedavisi gören hastalar, naproksen içeren ürünler uygulandığında dikkatle izlenmelidir.

Yüksek kanama riski taşıyan ve tam antikoagulan tedavi gören hastalara (ör. Dikumarol türevleri), eş zamanlı olarak naproksen içeren ürünler verilirse kanama riskinde artış olabilir (bkz. Bölüm 4.5).

Naproksen trombosit agregasyonunu azaltır ve kanama süresini uzatır. Bu etki kanama zamanları belirlendiği sırada akılda tutulmalıdır.

VONO alan hastalarda herhangi bir kaynaktan aktif ve klinik olarak anlamlı kanama meydana geldiğinde, tedavi sonlandırılmalıdır.

#### Oküler etkiler

*Naproksen*: NSAİİ'lerle yapılan hayvan çalışmalarında gözde ortaya çıkan istenmeyen bulgular sebebiyle, görmeye herhangi bir değişiklik veya bozukluk meydana gelirse, göz muayenesi yapılması önerilir.

#### Dermatolojik etkiler

*Naproksen*: NSAİİ'lerin kullanımı ile ilişkili çok ender olarak eksfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson Sendromu ve toksik epidermal nekrolizis dahil olmak üzere bazıları ölümcül olan ağır deri reaksiyonları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Hastalar, tedavinin başında bu reaksiyonlar bakımından en yüksek risk altında gibi görünmektedir; olguların çoğunda reaksiyonun başlangıcı tedavinin ilk ayı içinde ortaya çıkar. Deri döküntüsü, mukozal lezyonlar veya herhangi bir aşırı duyarlılık belirtisi görüldüğünde VONO tedavisi kesilmelidir.

*Esomeprazol*: Proton pompa inhibitörleri çok nadir de olsa subakut kutanöz lupus eritamatozus (SKLE) ile ilişkilidir. Lezyonlar özellikle derinin güneşle temas eden bölgelerinde oluşursa ve bu lezyonlara artralji de eşlik ediyorsa, hasta hızlı bir şekilde hekime başvurmalı ve VONO tedavisi kesilmelidir. Proton pompa inhibitörü tedavisi sonrasında SKLE oluşmuşsa, diğer proton pompa inhibitörleri ile SKLE görülme riskini artırabilir.

#### Anafilaktik (anaflaktoid) reaksiyonlar

*Naproksen*: Duyarlı kişilerde aşırı duyarlılık reaksiyonları ortaya çıkabilir. Anafilaktik (anaflaktoid) reaksiyonlar, asetilsalisilik asit, diğer NSAİİ'ler veya naproksen içeren ürünlere maruz kalma veya hipersensitivite öyküsü olan ve olmayan hastalarda ortaya çıkabilir. Ayrıca, anjio-ödem, bronkospastik reaktivite (örneğin astım), rinit ve nazal polip öyküsü olan kişilerde de görülebilir.

#### Önceden mevcut astım

*Naproksen*: Asetilsalisilik aside duyarlı astımı olan hastalarda asetilsalisilik asit kullanımı, ölümcül olabilen ciddi bronkospazm ile ilişkilendirilmiştir. Bu tür asetilsalisilik asite duyarlı hastalarda, bronkospazm dahil olmak üzere asetilsalisilik asit ve diğer NSAİİ'ler arasında çapraz reaksiyon bildirildiğinden, VONO bu tür asetilsalisilik asit duyarlılığı olan hastalara verilmemelidir (bkz. Bölüm 4.3) ve önceden astımı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

#### İnflamasyon

*Naproksen*: Naproksenin ateş düşürücü ve antiinflamatuvar etkileri, inflamasyonun ateş ve diğer belirtilerini hafifleterek tanısal belirtiler olarak kullanımını azaltır.

#### Fertilite

Siklooksijenaz/prostaglandin sentezini inhibe ettiği bilinen herhangi bir ilaçta olduğu gibi, VONO kullanımı kadın doğurganlığını bozabilir ve gebe kalmaya çalışan kadınlarda önerilmez.



Gebe kalmada güçlük çeken veya infertilite araştırması yapılan kadınlarda VONO kullanımının kesilmesi düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.6).

Diğer tıbbi ürünlerle kombinasyon:

Atazanavir ile proton pompa inhibitörlerinin birlikte uygulanması önerilmez (Bkz. Bölüm 4.5). Atazanavirin bir PPI ile kombinasyonu kaçınılmaz olarak değerlendirilirse, atazanavir dozunun 400 mg'a artırılıp 100 mg ritonavir ile kombine edilmesi ve yakın klinik izlem (örn. virüs yüklemesi) önerilir; 20 mg esomeprazol dozu aşılmamalıdır; bu nedenle VONO atazanavir ile birlikte kullanılmamalıdır (Bkz. bölüm 4.3).

Esomeprazol bir CYP2C19 inhibitörüdür. Esomeprazol tedavisine başlarken ya da bitirilirken, CYP2C19 yoluyla metabolize edilen ilaçlarla etkileşim potansiyeli göz önünde bulundurulmalıdır. Klopidoğrel ve esomeprazol arasında etkileşim gözlemlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.5). Bu etkileşimin klinik önemi belirsizdir. Önlem olarak, esomeprazol ve klopidoğrel eşzamanlı olarak kullanılmamalıdır.

Hipomagnezemi

Esomeprazol gibi proton pompa inhibitörleri ile en az üç ay, çoğu olguda bir yıl boyunca tedavi edilen hastalarda ciddi hipomagnezemi bildirilmiştir. Yorgunluk, tetani, deliryum, konvülsiyon, baş dönmesi ve ventriküler aritmi gibi hipomagnezeminin ciddi belirtileri ortaya çıkabilir ancak sinsice başlayabildiğinden gözden kaçabilmektedir.

Uzun süreli tedavi alması beklenen veya PPI'lerle birlikte digoksin veya hipomagnezemiye yol açabilen (örn. diüretikler) ilaç kullanan hastalarda, PPI tedavisine başlamadan önce ve tedavi sırasında periyodik olarak magnezyum seviyelerinin ölçümü dikkate alınmalıdır.

Kemik kırığı

Proton pompa inhibitörleri, özellikle yüksek dozlarda ve uzun süreli (> 1 yıl) kullanıldığında, yaşlı kişilerde veya diğer bilinen risk faktörlerinin varlığında, kalça, el bileği ve omurga kırığı riskini orta derecede artırabilir. Gözlemsel çalışmalar, proton pompa inhibitörlerinin genel kırık riskini %10-40 oranında artırabileceğini düşündürmektedir. Bu artışın bir kısmı diğer risk faktörlerine bağlı olabilir. Osteoporoz riski olan hastalar mevcut klinik kılavuzlara göre bakım almalı ve yeterli miktarda D vitamini ve kalsiyum almalıdır. Hastalar, tedavi edildikleri durum için uygun olan en düşük dozda ve en kısa süreli PPI tedavisini almalıdırlar.

Hastalar için bilgi

**Hastalar tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında aşağıda belirtilen noktalar tarafından bilgilendirilmelidir.**

- Diğer NSAİ ilaçlar gibi, VONO, hastanede yatmaya hatta ölüme neden olabilecek miyokard infarktüsü veya inme gibi ciddi KV yan etkilere neden olabilir. Ciddi KV yan etkiler herhangi bir uyarı semptomu olmadan oluşabilmesine rağmen, hastalar göğüs ağrısı, nefes darlığı, zayıflık, konuşmada bozulma gibi semptom ve bulgular açısından dikkatli olmalı ve hastalığın göstergesi herhangi bir semptom veya bulgu gözlemlendiğinde hekimine danışmalıdır. Bu izlemin önemi açısından hastalar bilgilendirilmelidir. (Bakınız, bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri-Kardiyovasküler etkiler)
- Diğer NSAİ ilaçlar gibi, VONO, GI rahatsızlığa ve nadiren de hastanede yatmaya hatta ölüme neden olabilecek ülser ve kanama gibi ciddi GI yan etkilere neden olabilir. Ciddi GI sistem ülserasyonu ve kanaması herhangi bir uyarı semptomu olmadan oluşabilmesine rağmen, hastalar ülserasyon ve kanamanın semptom ve bulguları

açısından dikkatli olmalı ve epigastrik ağrı, dispepsi, melena ve hematemez gibi hastalığın göstergesi herhangi bir semptom veya bulgu gözlemlendiğinde hekimine danışmalıdır. Bu izlemin önemi açısından hastalar bilgilendirilmelidir. (Bakınız, bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri- Gastrointestinal Etkiler)

- Diğer NSAİ ilaçlar gibi, VONO, hastanede yatmaya hatta ölüme neden olabilecek ekfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekroliz gibi ciddi dermatolojik yan etkilere neden olabilir. Ciddi deri reaksiyonları herhangi bir uyarı olmadan oluşabilmesine rağmen, hastalar deri döküntüsü ve kabarcık, ateş semptom ve bulguları veya kaşıntı gibi hipersensitivitenin diğer bulguları açısından dikkatli olmalı ve hastalığın göstergesi herhangi bir semptom veya bulgu gözlemlendiğinde hekimine danışmalıdır. Hastalarda herhangi bir döküntü gelişirse hemen ilacı kesmeleri ve mümkün olduğunca çabuk hekimine danışması tavsiye edilmelidir.
- Açıklanamayan bir kilo artışı veya ödeme ait semptom ve bulguyu hastalar hızlıca hekimlerine bildirmelidir.
- Hastalar hepatotoksisitenin semptom ve bulguları açısından bilgilendirilmelidir (bulantı, yorgunluk, letarji, sarılık, sağ üst kadranda hassasiyet ve soğuk algınlığı benzeri semptomlar). Bunlar oluştuğu takdirde, hastalar tedaviyi sonlandırmalı ve hızlı medikal tedavi almalıdır.
- Hastalar anafilaktik reaksiyonun bulguları açısından bilgilendirilmelidir (nefes almada güçlük, yüz ve boğazın şişmesi). Bunlar oluştuğunda, hastaların hızlıca acil servise gitmeleri konusunda uyarılmalıdır (Bakınız, bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).
- Gebeliğin son döneminde, diğer NSAİ ilaçlar gibi, naproksen alınmamalıdır çünkü duktus arteriosusun erken kapanmasına neden olabilir.

#### Laboratuvar testleri

Herhangi bir uyarı semptomu olmadan ciddi Gİ kanal ülserasyonu ve kanaması oluşabileceğinden, hekimler Gİ kanama semptom ve bulgularını yakından izlemelidir. NSAİ ilaçlarla uzun süreli tedavide olan hastalarda tam kan sayımı ve kimyasal profil düzenli olarak takip edilmelidir. Karaciğer veya böbrek hastalığı ile uyumlu klinik semptom ve bulgular gelişirse, sistemik belirtiler oluşursa (eozinofili, döküntü vb.) veya anormal karaciğer testleri devam eder veya kötüleşirse, naproksen tedavisi kesilmelidir.

#### Laboratuvar testleri ile etkileşim

Gastrik asit düzeyindeki ilaç kaynaklı azalmalara sekonder olarak serum Chromogranin A (CgA) düzeyleri artmaktadır. Artmış Chromogranin A (CgA) seviyesi, nöroendokrin tümörler için yapılan araştırmaların sonuçlarını etkileyebilir. Bu etkileşimi önlemek için, VONO tedavisi CgA ölçümlerinden en az 5 gün önce kesilmelidir (bkz. Bölüm 5.1). İlk ölçümden sonra CgA ve gastrin seviyeleri referans aralığına dönmediyse, ölçümler PPI tedavisinin kesilmesinden 14 gün sonra tekrarlanmalıdır. Eğer seri testler yapılıyorsa (örn. Monitorizasyon için), testler arasındaki referans aralıkları değişebileceği için testler aynı laboratuvar da yapılmalıdır.

Naproksen trombosit agregasyonunu azaltıp kanama zamanını uzatabilir. Kanama zamanı ölçülmesi gerektiğinde bu durum dikkate alınmalıdır.

VONO, 24.055 mg laktoz monohidrat (SD) içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İlaç ve/veya metabolitlerinin test sırasında kullanılan m-di-nitrobenzen ile etkileşime girmesi nedeniyle, Naproksen verilmesi idrarda 17-ketojenik steroid değerlerinde yükselmeye neden olabilir. 17-hidroksikortikosteroid ölçümlerinin (Porter-Silber test) hatalı olarak etkilenme ihtimali olmasa da, adrenal fonksiyon testi olarak Porter-Silber testi yapılacaksa testten 72 saat önce naproksen geçici olarak kesilmelidir.

Naproksen tedavisi idrarda 5-hidroksi indolasetik asit (5HIAA) tayinini etkileyebilmektedir.

#### Birlikte kullanılması kontraendike olan ilaçlar (Bkz. Bölüm 4.3)

##### Antiretroviral ilaçlar

Omeprazolün rasemat şekli D+S omeprazol (esomeprazol) bazı antiretroviral ilaçlar ile etkileştiği bildirilmiştir. Bildirilen bu etkileşmelerin klinik açıdan önemi ve ardında yatan mekanizmalar her zaman bilinmemektedir. Omeprazol ile tedavi sırasında artan mide pH'ı antiretroviral ilaçların emilimini etkileyebilir. Diğer bir olası etkileşim mekanizması CYP2C19 aracılığıyla. Atazanavir ve nelfinavir gibi bazı antiretroviral ilaçlar için omeprazol ile birlikte kullanıldıklarında azalmış serum seviyeleri bildirilmiştir ve eşzamanlı olarak kullanılmamaları tavsiye edilmektedir. Sağlıklı gönüllülere omeprazolün (günde bir kez 40 mg) atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg ile birlikte uygulanması atazanavir maruziyetinde önemli bir azalma ile sonuçlanmıştır (EAA, Cmax ve Cmin'de yaklaşık% 75 azalma). Atazanavir dozunun 400 mg'a yükseltilmesi omeprazolün atazanavir maruziyeti üzerindeki etkisini telafi etmemiştir. Omeprazolün (40 mg günde tek doz) birlikte uygulanması, ortalama nelfinavir EAA, Cmax ve Cmin'i % 36-39 oranında düşürmüştü ve farmakolojik olarak aktif metabolit M8 için ortalama EAA, Cmax ve Cmin %75-92 azalmıştır.

Sakinavir gibi başka antiretroviral ilaçlar için artmış serum seviyeleri bildirilmiştir. Omeprazol ile birlikte verildiğinde serum seviyelerinin değişmeden aynı kaldığı bazı başka antiretroviral ilaçlar da mevcuttur.

Omeprazol ile esomeprazolün benzer farmakokinetik etkileri ve farmakodinamik özelliklerinden dolayı esomeprazol ile atazanavir ve nelfinavir gibi antiretroviral ilaçların birlikte kullanılması önerilmez.

#### Birlikte kullanılmasında dikkat edilecek ilaçlar

Siklooksijenaz-2 selektif inhibitörleri de içeren diğer analjezikler

İki veya daha fazla NSAİİ'nin beraber kullanılması, advers etkiler, özellikle gastrointestinal ülserler ve kanama riskini artırabileceğinden kaçınılmalıdır. Düşük doz asetilsalisilik asit ( $\leq 325$  mg / gün) hariç VONO'nun diğer NSAİİ'lerle birlikte kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

##### Asetilsalisilik asit

VONO, düşük doz asetilsalisilik asit ( $\leq 325$  mg/gün) ile birlikte kullanılabilir. Klinik çalışmalarda düşük doz asetilsalisilik asit ile birlikte VONO alan hastalarda, tek başına VONO alanlara göre gastrik ülser riskinde bir artış gözlenmemiştir (Bkz Bölüm 5.1). Fakat, asetilsalisilik asit ve VONO'nun birlikte uygulanması ciddi advers olay riskini halen artırabilir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

### Takrolimus

NSAİİ'ler takrolimus ile birlikte verildiğinde, muhtemel nefrotoksisite riski mevcuttur. VONO ile tedavi esnasında, böbrek fonksiyonunun yanısıra (kreatinin klerensi) takrolimus konsantrasyonları da izlenmeli ve gerektiğinde takrolimus dozajı ayarlanmalıdır.

### Siklosporin

Tüm NSAİİ'lerde olduğu gibi, siklosporinle birlikte kullanıldığında, artmış nefrotoksisite riskinden dolayı dikkatli olunması gerekir.

### Diüretikler

Pazarlama sonrası çalışmalarda olduğu gibi, klinik çalışmalarda naproksenin bazı hastalarda furosemid ve tiyazidlerin natriüretik etkisini azaltabildiği gösterilmiştir. Bu yanıt, böbrek prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir. NSAİİ'ler ile beraber tedavide, diüretik etkinin sağlanmasının yanında, hastalar böbrek yetmezliği bulgularına karşı yakından takip edilmelidirler (bkz. Bölüm 4.4).

### Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI'lar)

SSRI'lar ile (COX-2 inhibitörleri de dahil olmak üzere) NSAİİ'lar kombine edildiklerinde, gastrointestinal kanama riski artmaktadır (Bkz Bölüm 4.4).

### Steroidler

Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi kortikosteroidlerle birlikte uygulandığında, artmış gastrointestinal ülserasyon ya da kanama riskinden dolayı dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4)

### ADE-Inhibitörleri / Anjiyotensin II reseptör antagonistleri

NSAİİ'lerinin ADE inhibitörlerinin ve anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin antihipertansif etkinliğini azaltabildikleri bildirilmiştir. NSAİİ'ler, ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin kullanımına bağlı olarak gelişen böbrek fonksiyon bozukluğu riskini arttırabilirler. Yaşlılarda, volüm kaybı olanlarda veya böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda NSAİİ ve ADE inhibitörleri veya anjiotensin II reseptör antagonistleri dikkatli kullanılmalıdır (Bkz Bölüm 4.4).

### Digoksin

Digoksin gibi kardiyak glikozidlerle birlikte verildiğinde NSAİİ'ler plazma kardiyak glikozid düzeylerini artırabilir.

### Lityum

NSAİİ'ler plazma lityum seviyesinde yükselme ve böbrek lityum klerensinde azalmaya neden olmuştur. Ortalama lityum konsantrasyonu %15 artmıştır ve renal klerens yaklaşık %20 azalmıştır. Bu etkiler NSAİİ'lerin böbrek prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle NSAİİ'ler ve lityum beraber kullanıldığında, hastalar lityum toksisitesi belirtileri yönünden dikkatlice takip edilmelidir.

### Metotreksat

Proton pompası inhibitörleri ile birlikte verildiğinde, metotreksat düzeylerinin bazı hastalarda yükseldiği bildirilmiştir. Hayvan çalışmalarında NSAİİ'lerin metotreksatın tübüler sekresyonunu azalttığı bildirilmiştir. Hem esomeprazol hem de naproksen metotreksatın toksisitesini artırabilir. Renal disfonksiyonu olan ve yüksek doz metotreksat alan hastalarda klinik ilişkinin daha yüksek olması söz konusudur. VONO ve metotreksat birlikte kullanan

hastalarda dikkatli olunmalıdır. Yüksek doz metotreksat alımında geçici olarak VONO'nun kesilmesi önerilmektedir.

#### Sülfonilüre, hidantoin

Naproksen plazma albuminine yüksek oranda bağlanmaktadır; dolayısıyla sülfonilüreler, hidantoinler gibi albumine bağlanan diğer ilaçlar ile teorik olarak etkileşme potansiyeli vardır. Naproksen ile birlikte bir hidantoin, sülfonamid veya sülfonilüre alan hastalar, gerektiğinde doz ayarlaması için gözlenmelidir.

#### Klopidogrel:

Sağlıklı kişilerde yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar, klopidogrel (günde 300 mg yükleme dozu/75 mg günlük idame dozu) ve esomeprazolün (günde bir kez 40 mg p.o) birlikte kullanımının, aralarında farmakokinetik/farmakodinamik bir etkileşim oluşturduğunu göstermiştir; klopidogrelin aktif metabolitinde ortalama %40 azalma ve trombosit agregasyonu (ADP ile uyarılan) maksimum inhibisyonunda ortalama %14 azalma.

Sağlıklı kişilerde yapılan çalışmada, esomeprazol 20 mg ve asetilsalisilik asit 81 mg fiks doz kombinasyonu klopidogrel ile birlikte verildiğinde tek başına klopidogrel uygulanmasına göre klopidogrel aktif metabolitinde %40'a varan oranda azalma göstermiştir. Fakat, bu kişilerde her 2 grupta trombosit agregasyonunun (ADP ile oluşan) maksimum düzeylerdeki inhibisyonu benzerdi.

Klopidogrel ve fiks doz naproksen+esomeprazol kombinasyonu (VONO) arasında etkileşimle ilgili herhangi bir klinik çalışma gerçekleştirilmemiştir.

Hem gözlemsel hem de klinik çalışmalarda esomeprazolün farmakokinetik/farmakodinamik etkileşimlerinin major kardiyovasküler olaylar gibi klinik sonuç verileri tutarsızdır. Bu yüzden, önlem olarak VONO ve klopidogrel birlikte kullanılmamalıdır (Bkz Bölüm 4.4)

#### Anti-koagülanlar ve trombosit agregasyon inhibitörleri :

NSAİİ'ler, oral anti-koagülanların (örn. varfarin) heparin ve trombosit agregasyon inhibitörlerinin etkilerini artırabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Varfarin ile tedavi edilen hastalara 40 mg esomeprazol'ün eşzamanlı uygulanması, varfarinin daha az potent R izomerinin vadi plazma konsantrasyonunda hafif bir yükselme olmasına rağmen, koagülasyon sürelerinin kabul edilen aralıkta olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, pazarlama sonrası araştırmalarda, varfarin ile birlikte kullanımda klinik önemi artmış INR vakaları bildirilmiştir. Varfarin veya diğer kumarin türevleri ile tedaviye başlanır ve tedavi sonlandırılırken yakın izlem önerilmektedir.

#### Beta-blokörler

Naproksen, propranolol ve diğer beta-blokörlerin anti-hipertansif etkilerini azaltabilir.

#### Probenesid

Probenesid ile birlikte verilirken dikkatli olunmalıdır, zira naproksen plazma konsantrasyonlarını artırmaktadır ve bu kombinasyon ile naproksenin yarı ömründe bir artış bildirilmiştir.

#### *pH'ya bağımlı absorpsiyona sahip ilaçlar*

Esomeprazol ile tedavi esnasında azalan mide asiditesine bağlı olarak, emilim mekanizması mide asidinden etkilenen bazı ilaçların emilimi azalabilir ya da artabilir. Diğer asit salgısını azaltan ilaçlar ya da antasitlerin kullanılması sırasında olduğu gibi, esomeprazol tedavisi

sırasında da, ketokonazolün ve itrakonazolün emiliminin azalması beklenebilir ve digoksin emilimi artabilir. Omeprazol (günlük 20 mg) ve digoksin ile birlikte tedavi, sağlıklı kişilerde digoksinin biyoyararlanımı %10 artırır (10 kişiden ikisinde %30'a kadar artırmıştır).

### İlaç Etkileşimine ait Diğer Bilgiler

Esomeprazol ile naproksen ya da rofekoksib'in birlikte kullanımının değerlendirildiği kısa süreli çalışmalarda klinik etki ile bağlantılı bir farmakokinetik etkileşme belirlenmemiştir.

Kolestiramin ile birlikte uygulanması naproksenin emilimini geciktirebilir.

Sağlıklı gönüllülerde, sisaprid ile 40 mg esomeprazol birlikte verildiğinde, sisaprid'in EAA %32 artmış ve yarılanma zamanında ( $t_{1/2}$ ) %31 kadar uzama gözlenmiş olsa da, sisapridin doruk plazma düzeylerinde belirgin bir artış görülmemiştir. Sisaprid tek başına verildiğinde QTc aralığında gözlenen hafif uzamanın esomeprazol ile birlikte verildiğinde artmadığı görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4).

Esomeprazolün amoksisilin ya da kinidinin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak belirgin bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.

Esomeprazol, başlıca metabolize edici enzimi olan CYP2C19 enzimini inhibe eder. Esomeprazol ayrıca CYP3A4 ile metabolize olur. . Bu enzimlerle ilişkili olarak aşağıdakiler gözlenmiştir:

- Bir CYP2C19 substratı olan diazepam ile 30 mg esomeprazol birlikte alındıklarında, diazepam klerensinde %45 azalmaya neden olmuştur. Bu etkileşimin klinik açıdan bir önemi yoktur.
- Epileptik hastalarda, fenitoin ve 40 mg esomeprazol birlikte alındığında fenitoinin vadi plazma düzeylerinde %13 artışa neden olmuştur,
- Esomeprazol ve CYP2C19 ve CYP3A4'ün vorikonazol gibi kombine bir inhibitörünün birlikte kullanılması, esomeprazolün etkisinin iki kattan fazla artmasına neden olabilir. Bununla birlikte, esomeprazolün dozunun ayarlanması her iki durumda da gerekmemiştir.
- Esomeprazol ve bir CYP3A4 inhibitörü olan klaritromisin (500 mg günde 2 kez), birlikte kullanıldığında, esomeprazolün EAA iki kat artmıştır.

Bu vakalarda esomeprazolün doz ayarlanmasına gerek duyulmamıştır.

St. John's Wort veya Rifampin'in VONO ile birlikte kullanımı : CYP2C19 veya CYP3A4'u (St John's Wort veya rifampin gibi) indükleyen ilaçlar, esomeprazol konsantrasyonlarını önemli ölçüde azaltabilir. VONO'nun St. John's Wort veya rifampin ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Hem omeprazol hem de esomeprazol CYP2C19 inhibitörleri olarak davranmaktadır. Omeprazolün, 40 mg dozda sağlıklı gönüllülere verildiği bir çapraz kollu çalışmada, silositazolün  $C_{maks}$  ve EAA seviyelerini sırasıyla %18 ve %26 ve aktif metabolitlerinden birinin  $C_{maks}$  ve EAA seviyelerini sırasıyla %29 ve %69 artırmıştır.

Hayvan çalışmalarından elde edilen veriler, NSAİİ'lerin kinolon antibiyotikleri ile ilişkili konvülsiyon riskini artırabileceğini göstermiştir. Kinolon kullanan hastalar konvülsiyon gelişmesi ile ilgili artmış risk altında olabilir.

## 4.6.Gebelik ve laktasyon

### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi 1. ve 2. trimesterde **C**, 3. trimesterde **D**'dir.

### Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hamile kalmayı planlayan kadınlarda kullanılmamalıdır.

### Gebelik dönemi

Risk Özeti: Gebeliğin üçüncü trimesterinde, VONO da dahil olmak üzere NSAİİ kullanımı, fetal duktus arteriosusun erken kapanma riskini arttırmaktadır. Hamilelerde 30 haftadan başlayarak (üçüncü trimester) VONO da dahil olmak üzere NSAİİ kullanımından kaçınılmalıdır. Hamile kadınlarda VONO hakkında yeterli ve kontrollü çalışmalar mevcut değildir.

Klinik Durumlar: Hayvan çalışmalarında, naproksen de dahil olmak üzere NSAİİ'ler, prostaglandin sentezini inhibe etmiş, gecikmiş doğumlara neden olmuş ve ölü doğum sıklığını artırmışlardır.

Naproksen: Prostaglandin sentezinin engellenmesi gebeliği ve / veya embriyo / fetüs gelişimini olumsuz olarak etkileyebilir. Epidemiyolojik araştırmalardan elde edilen veriler, erken gebelikte prostaglandin sentez inhibitörü kullanımının düşük, kalp malformasyonu ve gastroşizis riskini artırdığını düşündürmektedir. Mutlak kardiyovasküler malformasyon riski % 1'den azdan, yaklaşık % 1.5'e yükselmektedir. Tedavinin dozu ve süresi ile riskin arttığı düşünülmektedir. Hayvanlarda, bir prostaglandin sentez inhibitörünün uygulanmasının implantasyon öncesinde ve embriyo-fetal ölümlerde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, organogenetik dönemde bir prostaglandin sentez inhibitörü verilen hayvanlarda kardiyovasküler de dahil olmak üzere çeşitli malformasyonların görülme sıklığı artmıştır.

Gebe kalmaya çalışan kadınlarda veya gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde VONO, potansiyel faydası fetüsün potansiyel riskinden daha fazla olmadığı sürece verilmemelidir. VONO gebeliğe teşebbüs eden bir kadın tarafından veya gebeliğin birinci ve ikinci üç aylık döneminde kullanılmaktaysa, tedavi süresi mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde, tüm prostaglandin sentez inhibitörleri fetüste aşağıdaki durumlara yol açabilir:

- Kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriosusun erken kapanması ve pulmoner hipertansiyon);
- Oligo-hidroamniyoz ile böbrek yetmezliğine ilerleyebilen böbrek fonksiyon bozukluğu;

Anne ve yenidoğanda, gebeliğin sonunda:

- Kanama süresinin uzaması olasılığı, çok düşük dozlarda bile ortaya çıkabilecek bir anti agregasyon etkisi,
- Gecikmiş veya uzatılmış doğum ile sonuçlanan uterin kasılmaların inhibisyonu,

Sonuç olarak, VONO gebeliğin üçüncü trimesterinde kontrendikedir.

Esomeprazol: Gebe kadınlarda esomeprazol kullanımı hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır. Omeprazolün rasemik karışımı ile yapılan epidemiyolojik araştırmalardan elde edilen çok

sayıda veride herhangi bir malformatif ve fetotoksik etki göstermediği ortaya konmaktadır. Esomeprazol ile yapılan hayvan çalışmaları, embriyonal / fetal gelişime ilişkin doğrudan veya dolaylı olarak zararlı etkiler göstermemektedir. Rasemik karışım ile yapılan hayvan çalışmaları, gebelik, doğum ya da doğum sonrası gelişime ilişkin doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler göstermemektedir.

Naproksen için gebeliğin 1. ve 2. trimesterinde, gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Naproksen için gebeliğin 3. trimesterinde gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır. Hamile kalmayı planlayan kadınlarda kullanılmamalıdır.

Esomeprazol için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Bu tip diğer ilaçlar ile olduğu gibi, naproksen hayvanlarda doğumda bir gecikme oluşturmaktadır ve ayrıca insan fetusu kardiyovasküler sistemini etkilemektedir (ductus arteriosus kapanması). Dolayısıyla, VONO gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Naproksen, insan sütüne düşük miktarlarda geçmektedir. Esomeprazolun insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Omeprazolün rasemik karışımı üzerine yayınlanmış bir vaka raporunda, insan sütüne az miktarda geçtiği bildirilmiştir (ağırlık ayarlı doz<0%7). Emzirme döneminde VONO kullanılmamalıdır.

### **Üreme yeteneği /Fertilite**

NSAİİ'ler ovülasyonda gecikmeye neden olabilir. VONO'da yer alan naproksen nedeniyle siklooksijenaz/prostaglandin sentezini inhibe ettiği bilinen herhangi bir ilaç ile olduğu gibi, VONO kullanımı fertilitiyi bozabilir ve hamile kalmayı planlayan kadınlarda kullanılmamalıdır. Gebe kalma güçlüğü olan veya kısırlık incelemeleri yapılan kadınlarda, VONO kullanılması önerilmez.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Naproksen kullanımı ile birlikte bazı hastalarda sersemlik, baş dönmesi, vertigo, insomnia ya da depresyon olabilir. Hastalarda bu ve benzeri istenmeyen etkiler görülür ise, dikkat gerektiren aktiviteleri yaparken dikkatli olmalıdırlar.

### **4.8.İstenmeyen etkiler**

#### **Güvenlik profilinin özeti**

Naproksenden kaynaklanan gastrointestinal yan etkilerin sıklığını azaltmak için tablet formülasyonuna hızlı salımlı esomeprazol dahil edilmiştir. Naproksen + Esomeprazol'un, gastrik ülser ve NSAİ ilaçlar ile ilişkili üst gastrointestinal advers olayların oluşumunu, tek başına naproksene kıyasla önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.1).



Tüm çalışma popülasyonunda (n = 1157) Naproksen + Esomeprazol tedavisi sırasında, aktif maddeler olan naproksen ve esomeprazolün tek tek bilinen güvenlik profillerine kıyasla yeni güvenlik bulguları tespit edilmemiştir.

Advers etkilerin sıklık gruplandırması şöyledir:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Naproksen+Esomeprazol Fiks kombinasyonu ile yapılan çalışmalardan bildirilenler aşağıdadır:

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın olmayan:Enfeksiyon

Seyrek: Divertikülit

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Seyrek: Eozinofili, lökopeni

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Hipersensivite reaksiyonları (aşırı duyarlılık)

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın olmayan: İştahta bozulma

Seyrek: Sıvı retansiyonu, hiperkalemi, hiperürisemi

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: Depresyon, insomnia (uykusuzluk), anksiyete

Seyrek: Konfüzyon, rüya anormallikleri

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Sersemlik, baş ağrısı, tat almada bozukluk

Yaygın olmayan: Parestezi, senkop

Seyrek: Uykuya eğilim, tremor

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması, vertigo

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın Olmayan : Aritmi, palpasyon

Seyrek : Taşikardi, Miyokard enfarktüsü

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın : Hipertansiyon

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Astım, bronkospazm, dispne

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok Yaygın : Dispepsi

Yaygın: Karın ağrısı, konstipasyon, diare, özofajit, flatulans, gastrik/düodenal ülser\*, gastrit, bulantı, kusma

Yaygın olmayan: Stomatit, ağızda kuruluk, gastrointestinal kanama, geğirme

Seyrek : Rektal kanama, glossit, hematemez

### **Deri ve derialtı doku hastalıkları**

Yaygın: Deri döküntüsü

Yaygın olmayan: Terleme, dermatit, kaşıntı, ürtiker

Seyrek : Alopesi, ekimoz

### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın : Artralji

Yaygın olmayan: Miyalji

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Seyrek : Proteinüri, böbrek yetmezliği

### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Seyrek : Menstrüel düzensizlik

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Ödem

Yaygın olmayan: Pireksi (üşüme hissi ve ateşlenme), asteni, yorgunluk

### **Araştırmalar**

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik, serum kreatinin düzeyinde artış

\*rutin endoskopide gösterilen

### ***Naproksen;***

Aşağıdaki yan etkiler, klinik çalışmalar sırasında naproksen alan hastalarda ve pazarlama sonrası raporlar aracılığıyla bildirilmiştir.

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın: Divertikülit

Yaygın olmayan: Aseptik menenjit, enfeksiyon, sepsis

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Aplastik anemi, hemolitik anemi, lökopeni, trombositopeni, agranülositoz, granülositopeni, eozinofili, lenfadenopati, pansitopeni

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan/Seyrek: Anafilaktik reaksiyonlar, anafilaktoid reaksiyonlar, hipersensitivite reaksiyonları (aşırı duyarlılık)

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın olmayan/Seyrek: Sıvı retansiyonu, hiperkalemi, hiperglisemi, hiperürisemi, hipoglisemi, kilo değişiklikleri, iştah değişiklikleri

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın: Depresyon, insomnia (uykusuzluk)

Yaygın olmayan/Seyrek: Ajitasyon, anksiyete, konfüzyon, rüya anormallikleri, halüsinasyon, sinirlilik

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş dönmesi, sersemlik, bayılma hissi, baş ağrısı, vertigo

Yaygın olmayan/Seyrek: Konvülsiyonlar, zihinsel disfonksiyon, parestezi, senkop, aseptik menenjit, konsantre olamama, tremor, koma, optik nörit

Bilinmiyor: Halsizlik, Parkinson hastalığında şiddetlenme

### **Göz hastalıkları**

Yaygın: Görme bozuklukları, optik nörit

Yaygın olmayan: Papillit, bulanık görme, papilla ödemi, konjonktivit, korneal opasite

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın: kulak çınlaması, işitme bozuklukları

Yaygın olmayan: işitmede bozulma

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın: Palpitasyon

Yaygın olmayan/Seyrek : Aritmi, taşikardi, miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği

Çok seyrek: Arteriyel trombotik olaylar

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın olmayan/Seyrek : Hipertansiyon, hipotansiyon, vaskülit

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Dispne

Yaygın olmayan/Seyrek: Astım, pulmoner ödem, pnömoni, eozinofilik pnömoni, bronkospazm, respiratuar depresyon, rinit

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Dispepsi, karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare, konstipasyon, göğüste yanma hissi, peptik ülser, stomatit

Yaygın olmayan/Seyrek: Mide ve duodenum ülseri, nonpeptik gastrointestinal ülserasyon, melena, hematemez, gastrointestinal kanama, stomatit, ülseratif stomatit, kolit, ülseratif kolit ve Crohn hastalığında şiddetlenme, pankreatit, gastrit, ağızda kuruluk, flatulans, fundik bez polipleri (benign), perforasyon, mide yanması, mide bulantısı, özofajit, kusma, diyare, midede şişkinlik, glossit, geğirme, rektal kanama

Bilinmiyor: Susama

### **Hepato-biliyer hastalıklar**

Seyrek: Hepatit, sarılık, anormal karaciğer fonksiyonları, kolestaz, karaciğer yetmezliği

### **Deri ve derialtı doku hastalıkları**

Yaygın: Kaşıntı, deri döküntüsü, purpura, ekimoz

Yaygın olmayan/Seyrek: Terleme, saç dökülmesi, toksik epidermal nekroliz ve Stevens-Johnson Sendromuna bağlı bülloz reaksiyonlar, eritema multiforme, eritema nodozum, fiks ilaç döküntüleri, liken planus, sistemik lupus eritematozus, püstüler reaksiyonlar, foliküler ürtiker,

fotoalerjik dermatit, fotoalerjik duyarlılık reaksiyonları, anjiyonörotik ödem, alopesi, ekimoz, pseudo-porfiri, eksfoliatif dermatit, epidermolizis bülloza, egzantem

Pseudo-porfirinin göstergesi deride kırılgnalık, kabarıklıkların oluşması durumunda tedavi kesilmeli ve hasta yakından izlenmelidir.

### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın : Artralji

Yaygın olmayan/Seyrek : Miyalji, kas zayıflığı

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın olmayan/Seyrek: Glomerüler nefrit, hematüri, intertisyel nefrit, nefrotik sendrom, renal papiller nekroz, tübüler nekroz, serum kreatinin yükselmesi, proteinüri, böbrek yetmezliği, oligüri, poliüri

### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Yaygın olmayan/Seyrek: Kadında infertilite, menstrüel düzensizlik

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Ödem, susuzluk hissi, yorgunluk, terleme

Yaygın olmayan/Seyrek : Pireksi (üşüme hissi ve ateşlenme), keyifsizlik, yorgunluk

### **Araştırmalar**

Yaygın olmayan/Seyrek: Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik, serum kreatinin düzeyinde artış, kanama zamanında uzama

### ***Esomeprazol;***

Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları, enterik kaplı esomeprazol klinik çalışmalarında ve / veya pazarlama sonrası kullanımda tanımlanmış veya şüphelenilmiştir. Hiçbirinin dozla ilişkili olduğu saptanmamıştır.

### **Kan ve lenf sistem hastalıkları**

Seyrek: Lökopeni, trombositopeni

Çok seyrek: Agranülositoz, pansitopeni.

### **İmmün sistem hastalıkları**

Seyrek: Hipersensitivite reaksiyonları örn. anjiyoödem, anafilaktik reaksiyon/şok, ateş

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Periferik ödem

Seyrek: Hiponatremi

Bilinmiyor: Hipomagnezemi (Şiddetli hipomagnezemi hipokalsemi ile sonuçlanabilir. Hipomagnezemi hipokalemi ile de ilişkili olabilir)

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: Uykusuzluk

Seyrek: Ajitasyon, konfüzyon, depresyon

Çok seyrek: Agresyon, halüsinasyonlar

**Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, parestezi, uykuya eğilim

Seyrek: Tat alma bozukluğu

**Göz hastalıkları**

Seyrek: Bulanık görme

**Kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Vertigo

**Solunum, toraks ve mediasten hastalıkları**

Seyrek: Bronkospazm

**Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Abdominal ağrı, konstipasyon, diyare, şişkinlik, kusma/bulantı, fundik bez polipleri (benign)

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu

Seyrek: Stomatit, gastrointestinal kandidiyazis

Çok seyrek: Mikroskobik kolit

**Hepatobiliyer hastalıklar**

Yaygın olmayan: Karaciğer enzimlerinde yükselme

Seyrek: Sarılıklı veya sarılıksız hepatit

Çok seyrek: Karaciğer yetmezliği, daha önce karaciğer hastalığı olanlarda ensefalopati

**Deri ve derialtı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Dermatit, kaşıntı, döküntü, ürtiker

Seyrek: Alopesi, fotosensitivite

Çok seyrek: Eritema multiforme, Stevens-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroliz (TEN)

Bilinmiyor: Subakut kutanöz lupus eritematozus

**Kas, iskelet sistemi, bağ dokusu ve kemik hastalıkları**

Yaygın olmayan: Omurga, kalça, bilek kırıkları

Seyrek: Artralji, miyalji

Çok seyrek: Kas güçsüzlüğü

**Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Çok seyrek: İnterstisyel nefrit

**Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Çok seyrek: Jinekomasti

**Genel**

Seyrek: Yorgunluk, aşırı terlemenin artması

**Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması**

Naproksen

Klinik araştırmalar ve epidemiyolojik veriler, coxiblerin ve bazı NSAİİ'lerin (özellikle yüksek dozlarda ve uzun süreli tedavide), arteryel trombotik olaylar için az miktarda artmış risk ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. (örneğin miyokard enfarktüsü veya inme). Veriler, naproksen kullanımının (günlük 1000 mg) düşük bir risk ile ilişkili olabileceğini öngörse de, bazı riskler göz ardı edilemez (Bkz. Bölüm 4.4). NSAİİ tedavisi ile ilişkili olarak ödem, hipertansiyon ve kalp yetmezliği bildirilmiştir. En sık görülen advers olaylar gastrointestinal niteliktedir. Peptik ülser, perforasyon veya gastrointestinal kanama (özellikle yaşı insanlarda bazen ölümcül olabilen) ortaya çıkabilir. (Bkz. Bölüm 4.4). Uygulamayı takip eden süreçte mide bulantısı, kusma, ishal, gaz, kabızlık, dispepsi, karın ağrısı, melena, hematemez, ülseratif stomatit, kolit ve Crohn hastalığının alevlenmesi bildirilmiştir (Bkz. bölüm 4.4). Daha seyrek olarak, gastrit görülmüştür. VONO, naproksen ile ortaya çıkan gastrointestinal yan etkilerin görülme sıklığını azaltmak amacı ile esomeprazol ile geliştirilmiştir ve tek başına naproksen kullanımı ile karşılaştırıldığında gastrik ve / veya duodenal ülser oluşumu ve NSAİİ ilişkili üst gastrointestinal advers olayların ortaya çıkmasını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

VONO'nun doz aşımı konusunda klinik veri bulunmamaktadır.

VONO ile doz aşımının esasen naproksenin doz aşımının etkilerini yansıtmaması beklenir.

#### *Semptomlar*

##### ***Naproksen doz aşımına bağlı;***

Letarji (uyuklama), renal disfonksiyon, karaciğer fonksiyonlarında geçici değişiklik, hipoprotrombinemi, metabolik asidoz, baş ağrısı, baş dönmesi, pirozis, bulantı, kusma, epigastrik ağrı, abdominal rahatsızlık, Gİ kanama, nadiren diyare, dezoryantasyon, eksitasyon, uyuşukluk, sersemlik, kulak çınlaması, baygınlık, konvülsiyon, apne, koma. Önemli zehirlenme vakalarında, akut böbrek yetmezliği ve karaciğer hasarı oluşması mümkündür.

NSAİİ kullanımı sonrası hipertansiyon, akut böbrek yetmezliği, solunum depresyonu ve koma görülebilir ancak bu durum seyrekdir.

Bir naproksen doz aşımı vakasında, hipotrombinemiye bağlı protrombin zamanında geçici uzama olması K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörlerinin selektif inhibisyonuna bağlı olabilir.

Birkaç hastada konvülziyonlar görülmüştür ancak bunların naproksen ile ilgili olup olmadığı net değildir. Naproksenin hangi dozunun hayatı tehdit edici nitelikte olduğu bilinmemektedir.

#### *Tedavi*

Hastalar gerekirse semptomatik olarak tedavi edilmeli ve özellikle de GI etkileri ve renal hasar açısından destekleyici tedavi yapılmalıdır. Spesifik bir antidotu yoktur. Toksik olabilecek miktarda dozlar alındıktan sonraki 1 saat içinde aktif kömür düşünölmelidir. (Yetişkinlerde 60

ila 100 g, çocuklarda 1 ila 2 g / kg) Alternatif olarak yetişkinlerde hayatı tehdit edici miktarda aşırı dozlar alındıktan sonraki 1 saat içinde gastrik lavaj göz önünde bulundurulmalıdır.

İyi idrar çıkışı garanti edilmelidir.

Böbrek ve karaciğer fonksiyonları yakından takip edilmelidir.

Toksik olabilecek miktarda dozlar alındıktan sonra, hastalar en az dört saat boyunca gözlemlenmelidir.

Sık sık olan ya da uzun süreli konvülsiyonlar intravenöz diazepam ile tedavi edilmelidir.

Diğer önlemler hastanın klinik durumuna göre alınmalıdır.

Naproksen proteinlere yüksek oranda bağlandığından, hemodiyaliz plazma naproksen konsantrasyonlarını düşürmez. Aşırı doz aşımını takiben veya semptomlarla birlikte alımdan sonraki 4 saat içinde kusturma ve/veya aktif kömür (erişkinlerde 60-100 g, çocuklarda 1-2 g/kg) ve/veya osmotik katartik endikedir. Proteinlere yüksek oranda bağlanması nedeniyle zorlu diürez, idrar alkalinizasyonu veya hemoperfüzyon yararlı olmayabilir.

### ***Esomeprazol;***

Akut toksitenin major belirtileri; azalmış motor aktivite, solunum sıklığında değişiklik, tremor, ataksi, intermittent klonik konvülsiyonlar. Bugüne kadar doz aşımı ile ilgili deneyimler çok sınırlıdır. 240 mg doz ile görülen semptomlar; gastrointestinal semptomlar ve güçsüzlüktür. 80 mg'lık tek doz esomeprazol ile doz aşımı vakası görülmemiştir.

#### ***Tedavi***

Bilinen spesifik bir antidotu yoktur. Esomeprazol plazma proteinlerine yüksek derecede bağlandığından diyalizle vücuttan uzaklaştırılamaz. Her doz aşımında olduğu gibi, tedavi semptomatik olmalıdır ve genel destekleyici önlemler kullanılmalıdır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Antiinflamatuvarlar ve Antiromatizmal Ürünler (Non- Steriod Yapılılar) /Propiyonik asit türevleri(naproksen), Proton pompası inhibitörleri (esomeprazol magnezyum dihidrat)

ATC kodu: M01AE52

VONO, hızlı salım sağlayan esomeprazol magnezyum tabakası ve enterik kaplı uzamış salımlı naproksen çekirdeğini birleştiren, ardışık dağılan tablet formülasyonu olarak geliştirilmiştir. Sonuç olarak, ince barsaklarda naproksenin çözünmesinden önce esomeprazol midede salınmaktadır. Enterik kap, naproksenin pH 5 düzeylerinin altında salınımından koruyarak naproksenin olası lokal gastrik toksisitesine karşı bir koruma sağlamaktadır.

Naproksenin uzamış salımı nedeniyle, VONO akut ağrıda kullanılmaz ve bu ağrı tiplerinde çalışılmamıştır.

Naproksen antiinflamatuvar ve analjezik aktiviteye sahip nonsteroidal bir antiinflamatuvardır. Diğer nonsteroidal analjezik antiinflamatuvar ilaçlar gibi naproksen prostaglandinlerin oluşmasını katalize eden siklooksijenaz (COX-1 ve COX-2) enzimlerini dolayısıyla prostaglandin sentezini inhibe ederek etki gösterir.

Esomeprazol, omeprazolün S-izomeridir ve mide asit sekresyonunu özgün bir etki mekanizmasıyla azaltır. Esomeprazol, pariyetal hücrelerdeki asit pompasının spesifik bir inhibitörüdür. Omeprazol'un, hem R hem de S izomerleri benzer farmakodinamik aktivite gösterir.

#### *Etki mekanizması ve yeri:*

Esomeprazol, zayıf bir bazdır, pariyetal hücre sekretuar kanallüküllerinin asit ortamında aktif formuna çevrilir ve  $H^+ K^+$  - ATPaz enzimini (asit pompası) inhibe eder ve böylece gerek bazal ve gerekse uyarılmış asit sekresyonu inhibe edilir.

#### *Mide asit salgısına etkisi:*

20 mg esomeprazol içeren VONO ile optimum etki (yüksek mide pH'nın korunması) sağlanmaktadır. Sağlıklı gönüllülerde günde iki kez kullanımından 9 gün sonra, mide içi pH düzeyi 4'ün üzerinde olacak şekilde, ortalama 17.1 saat (Standart sapma 3.1) sürmektedir. 20 mg esomeprazol için buna karşılık gelen değer 13.6 saat (Standart sapma 2.4) olduğu görülmüştür.

#### *Asit inhibisyonuna ilişkin diğer etkiler*

Antisekretuar tıbbi ürünlerle yapılan tedavide, serum gastrini, asit salınımının azalmasına bağlı olarak artar. Ayrıca gastrik asiditenin azalması nedeniyle Chromogranin A (CgA) artar. Artmış CgA düzeyi, nöroendokrin tümörlerin tetkikine müdahale edebilir. Mevcut yayınlanmış kanıtlar, proton pompa inhibitörlerinin CgA ölçümlerinden 5 gün ila 2 hafta önce kesilmesi gerektiğini göstermektedir. Bu, PPI tedavisinden sonra yükselen gerçek olmayan CgA düzeylerinin referans aralığına dönmesine izin vermek içindir.

Esomeprazol ile uzun süreli tedavi sırasında bazı hastalarda, enterokromaffin benzeri (ECL) hücrelerinin artmış sayısı muhtemelen artmış serum gastrin düzeyleri ile ilişkilidir. Bu bulguların klinik önemi olmadığı düşünülmektedir.

Antisekretuar ilaçlarla yapılan uzun süreli tedavi sırasında gastrik glandüler kistlerin biraz daha yüksek bir sıklıkta ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu değişiklikler, asit salınımının belirgin şekilde önlenmesinin fizyolojik bir sonucudur, benign ve geri dönüşümlü olarak görünmektedir.

Proton pompası inhibitörleri dahil, herhangi bir sebepten dolayı azalan gastrik asidite, gastrointestinal sistemde normal olarak var olan bakterilerin sayısında artışa neden olur. Proton pompası inhibitörleri ile tedavi, *Salmonella* ve *Campylobacter* ve muhtemelen ayrıca hastanede yatan hastalarda *Clostridium difficile* gibi gastrointestinal enfeksiyonların riskini hafifçe arttırabilir.

#### *Klinik etkililik ve güvenlilik*

Tüm klinik çalışmalarda 491 hasta 6 ay ve 135 hasta 12 ay boyunca naproksen+esomeprazol kombinasyonunu kullanmıştır. Randomize, çift kör, aktif kontrollü 2 çalışmada, 6 ay boyunca naproksen+esomeprazol kombinasyonu ile gastrik ve duodenal ülser insidansı günde 2 kez 500



mg enterik kaplı naproksen alımına göre (esomeprazol veya başka bir PPI olmaksızın) belirgin şekilde daha düşüktü. Çalışmaya katılan hastalar, ilerlemiş yaş veya daha önce geçirilmiş gastrik veya duodenal ülser öyküsü olması nedeniyle, NSAİİ ilişkili ülser açısından riskli popülasyondur. *H.pylori* pozitifliği olan hastalar çalışmaya alınmadılar.

Naproksen+esomeprazol kombinasyonu ile gastrik ülser insidansı %5.6 ve enterik kaplı naproksen ile %23.7 idi (6 aylık 2 endoskopik çalışma verisi). Naproksen+esomeprazol kombinasyonu enterik kaplı naproksene göre duodenal ülser oluşumunu azalttı (%0.7'ye karşılık %5.4) (6 aylık 2 endoskopik çalışma verisi).

Bu çalışmalarda Naproksen+esomeprazol kombinasyonu ayrıca önceden tanımlanmış NSAİİ ilişkili üst gastrointestinal advers olayların oluşumunu enterik kaplı naproksene göre daha fazla azalttı (%53.7'ye karşılık %70.4).

Naproksen+esomeprazol kombinasyonu ile yapılan çalışmalarda, >50 yaş veya daha önce komplike olmayan ülser öyküsü gibi yalnızca NSAİİ ilişkili gastroduodenal ülser gelişme riski olan hastalar dahil edildi; birlikte düşük doz asetilsalisilik asit alımına izin verildi. Tüm popülasyonda Naproksen+esomeprazol kombinasyonu ile gözlenen GI ülserden korumadaki etkililik altgrup analizlerinde de benzer bir trend gösterdi. Düşük doz asetilsalisilik asit kullananlarda, gastroduodenal ülser insidansı naproksen+esomeprazol grubunda %4 (%95 GA %1.1-10) (n=99) ve tek başına naproksen kullanan grupta %32.4 idi (%95 GA %23.4-42.3) (n=102). 60 yaşın üzerindeki yaşlı popülasyonda, gastroduodenal ülser insidansı naproksen+esomeprazol grubunda %3.3 (%95 GA %1.3-6.7) (n=212) ve tek başına naproksen kullanan grupta %30.1 idi (%95 GA %24.0-36.9) (n=209).

2 klinik çalışmada, 6 aylık dönemde Naproksen+esomeprazol kombinasyonu ile dispepsi semptomları olarak ölçülen üst abdominal rahatsızlık enterik kaplı naproksene göre daha az oluştu. Yan etkiler nedeniyle tedaviden erken ayrılma oranı Naproksen+esomeprazol kombinasyonu alan grupta belirgin şekilde daha düşüktü (%7.9 ya karşılık %12.5); duodenal ülser dahil olmak üzere üst gastrik ilişkili advers olay nedeniyle tedaviyi bırakma oranları sırasıyla %4 ve %12 idi.

Diz osteoartriti olan hastalarda yapılmış 12 haftalık 2 çalışmada naproksen+esomeprazol kombinasyonu (500 mg/20mg günde 2 kez) günde 1 kez celecoxib ile karşılaştırıldığında ağrı ve fonksiyonda, ağrıda rahatlamamanın başlangıç zamanında benzer iyileşme gösterirken, advers olaylar nedeniyle tedaviyi bırakma oranlarında 2 grup arasında bir farklılık gözlenmedi.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

Naproksen;

#### Emilim:

VONO içeriğindeki naproksen ağız yoluyla alındıktan sonra doruk plazma düzeyine 3-5 saatte ulaşır fakat besinle birlikte verildiğinde yaklaşık 8 saat veya daha fazla gecikme olmaktadır. Günde 2 kez VONO alımını takiben kararlı durumda, hem gündüz hem de akşam alınmasını takiben doruk plazma düzeylerine 3 saatte ulaşılmaktadır.

VONO ve enterik kaplı naproksenin biyoeşdeğerliliği (EAA ve Cmaks değerlerini kapsayacak şekilde) gösterilmiştir.

Naproksen hızlı ve tam bir şekilde gastrointestinal sistemden emilmektedir ve in-vivo biyoyararlanımı %95'dir.

Naproksenin kararlı durum düzeylerine 4-5 günde ulaılmaktadır.

#### Dağılım:

Dağılım hacmi 0,16 L/kg'dır. Ortalama biyolojik yarı ömrü yaklaşık 13 saattir ve tedavi dozlarında % 99'dan fazlası plazma proteinlerine bağlanır. Naproksen anyonu, emziren kadınlarda, plazmadaki maksimum naproksen konsantrasyonunun %1'ine eşit konsantrasyonda süte geçer.

#### Biyotransformasyon:

Naproksenin% 30'u, esas olarak CYP2C9 olmak üzere, sitokrom P450 sistemi ile (CYP) karaciğerde 6-0-desmetil naproksene metabolize olur. Ne ana ilaç, ne de metabolitleri metabolize edici enzimleri indüklemeyebilir. Hem naproksen hem de 6-0-desmetil naproksen, ayrıca kendi açılıglukuronit konjuge metabolitlerine metabolize edilir.

#### Eliminasyon:

Günde iki kez VONO alınımının ardından naproksen için ortalama eliminasyon yarılanma ömrü sabah dozunun takiben 9 ve akşam dozunun takiben 15 saattir. Tekrarlayan dozlarda herhangi bir değişiklik göstermez.

Naproksen klerensi 0.13 ml/dak/kg'dır. Herhangi bir dozdaki naproksenin yaklaşık % 95'i esas olarak naproksen (<% 1), 6-0-desmetil naproksen (<% 1) veya konjüгатları (% 66 ila% 92) olarak idrarla atılır. Verilen dozun % 3 veya daha azı dışkıyla atılır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda metabolitlerin birikimi görülebilir.

#### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

500 mg / gün'den fazla yüksek naproksen dozunda, plazma protein bağlanma doygunluğunun neden olduğu klirens artışından dolayı plazma seviyelerinde orantılı bir artıştan daha düşük düzeyde vardır. (500 ile ortalama C<sub>ss</sub> 36.5, 49.2 ve 56.4 mg / l, Sırasıyla günlük 1000 ve 1500 mg naproksen dozları).

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler:**

##### Yaşlılar:

Naproksen'in total plazma konsantrasyonu değişmemesine rağmen, yaşlılarda naproksen'in yalnızca bağlanmamış kısmı artmaktadır. Bağlanmamış kısım total naproksen konsantrasyonunun %1'inden daha azdır. Bu bulgunun klinik anlamlılığı açık olmasa da bazı yaşlı hastalarda serbest naproksen konsantrasyonunda artışa bağlı olarak doza bağlı advers olay riskinde artışla ilişkili olması olasıdır.

##### Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda naproksen farmakokinetiği tespit edilmemiştir.

Kronik alkollü karaciğer hastalığı ve muhtemelen diğer siroz formları, naproksen toplam plazma konsantrasyonunu düşürür, ancak bağlanmamış naproksen plazma konsantrasyonu artar. Bu bulgunun, VONO'nun naproksen bileşenine etkisi bilinmemektedir ancak en düşük etkili dozun kullanılması yaklaşımı ihtiyatlıdır.

### Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda naproksenin farmakokinetik özellikleri tespit edilmemiştir. Naproksen verilince metabolit ve konjugatları primer olarak böbrekten atılır, renal yetmezliğin varlığında naproksen metabolitlerinin birikme potansiyeli mevcuttur. Ciddi renal yetmezliği olan hastalarda naproksenin eliminasyonu azalır. Orta ve ciddi renal yetersizliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30 ml/dakikadan az olan) naproksen içeren ürünlerin kullanılması önerilmemektedir. VONO'nun kullanılması kontrendikedir.

Esomeprazol;

### **Genel özellikler**

#### Emilim:

Günde 2 kez VONO alımını takiben esomeprazol hızla absorbe olur ve doruk plazma konsantrasyonuna ilk gün sabah ve akşam dozlarını takiben ortalama 0.5-0.75 saatte ulaşır ve kararlı konsantrasyonda da aynı kalır. İlk gün alıma göre, günde 2 kez tekrarlayan alım ile  $C_{maks}$  2-3 kat ve EAA 4-5 kat daha yüksektir. Artmış absorpsiyonun olası kısmi nedeni, esomeprazolün farmakodinamik etkisi ile artmış intragastrik pH'ın midede esomeprazolün azalmış asit degradasyonuna yol açmasıdır. Esomeprazolün tekrarlayan dozları ile ilk geçiş metabolizması ve sistemik klerensde azalma, kararlı durumda daha yüksek plazma konsantrasyonlarına yardımcı olur.

Günde tek doz 20 mg esomeprazol ve günde 2 kez VONO kararlı durum EAA'ları benzerlik göstermektedir: sırası ile 292.0-2279.0 ng/mL ve 189.0 -2931.0 ng/ml, fakat VONO'nun ortalama maruziyeti %60 daha yüksektir (G.A:1.28-1.93). Bunun nedeni VONO veya esomeprazol (40'a karşılık 20 mg) içindeki esomeprazolüm farklı total dozu olması düşünülebilir. VONO ile  $C_{maks}$  %60 daha yüksektir (G.A:1.27-2.02).

*In vivo* olarak R-izomer'e dönüşümü ihmal edilebilir düzeydedir. Esomeprazolün emilimi hızlıdır. Oral yoldan alındıktan sonra zirve plazma konsantrasyonuna yaklaşık 0,5-0,75 saat sonra ulaşılır.

40 mg esomeprazolün tek doz olarak verilmesinden sonra mutlak biyoyararlanımı %64 olup, günde tek doz olarak düzenli kullanıldığında biyoyararlanımı %89'a yükselir. Bu değerler 20 mg için sırasıyla %50 ve %68'dir.

#### Dağılım:

Sağlıklı insanlarda dağılım hacmi yaklaşık 0.22 L/kg'dır. Esomeprazol plazma proteinlerine %97 oranında bağlanır.

#### Biyotransformasyon:

Esomeprazol sitokrom P450 sistemi (CYP) ile tamamen metabolize olur. Esomeprazolün metabolizmasının büyük bir bölümü polimorfik CYP2C19'a bağlıdır ve CYP2C19 esomeprazolün, hidroksi ve desmetil metabolitlerinin oluşumundan sorumludur. Esomeprazolün metabolizmasının geri kalanı başka bir spesifik izoform olan CYP3A4'e bağlıdır ve CYP3A4 plazmadaki temel metabolit olan esomeprazol sülfon oluşumundan sorumludur. Major metabolitlerinin gastrik asit sekresyonu üzerine etkileri yoktur.

Aşağıdaki parametreler CYP2C19 enziminin etkin olduğu kişilerdeki (hızlı metabolizörler)

farmakokinetiği yansıtmaktadır.

Total plazma klerensi tek dozdan sonra 17 L/ saat ve tekrarlanan dozlardan sonra 9 L/saattir. Plazma yarılanma süresi günde tek dozluk tekrarlanan dozlardan sonra 1.3 saattir.

Esomeprazolün tekrarlanan kullanımı ile plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alanı (EAA) artırır. Bu artış doz ile bağlantılıdır ve tekrarlanan uygulamalar sonrasında non-lineer bir doz-EAA ilişkisi ile sonuçlanır.

#### Eliminasyon:

Günde iki kez VONO alımının ardından, esomeprazolün ortalama eliminasyon yarı ömrü, 1. günde hem sabah ve hem de akşam dozunu takiben yaklaşık 1 saattir. Kararlı durum konsantrasyonuna ulaştığında biraz daha uzun bir yarılanma ömrü görülebilir. (1.2-1.5 saat).

Esomeprazolün önemli metabolitlerinin mide asidi sekresyonuna etkileri yoktur. Oral olarak alınan esomeprazol dozunun metabolitleri, %80 idrarla, geri kalanı feçesle atılır. Ana ilacın %1'den azı idrarda bulunur.

#### Doğrusallık / Doğrusal Olmayan Durum:

Zaman ve doz bağımlılığı, esomeprazol ve/veya sülfon metabolitinin CYP2C19 enzimini inhibe etmesi nedeni ile ilk geçiş metabolizması ve sistemik klerensteki azalmaya bağlı olabilir. Esomeprazol doz aralıklarında tamamen plazmadan uzaklaştırılır ve günde tek doz uygulamasında birikim eğilimi göstermez

Plazma esomeprazol konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alan, VONO'nun tekrarlanan uygulanması ile artar. Bu artış doza bağımlıdır ve tekrarlanan uygulama sonrasında doğrusal olmayan doz-EAA ilişkisine neden olur. Bu zamana ve doza bağımlılık kısmen ilk geçiş metabolizmasında bir azalmaya ve sistemik boşluğun muhtemelen CYP2C19 enziminin esomeprazol ve / veya bunun sülfon metaboliti tarafından inhibisyonundan kaynaklanmasına bağlı olarak azalmasına bağlıdır. VONO'nun tekrarlanan uygulanması ile esomeprazolün emiliminin artması muhtemelen zaman ve doza bağımlılığa da neden olur

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler:**

##### Özel hasta gruplarında:

İnsan nüfusunun yaklaşık %3 kadarında CYP2C19 enzimi fonksiyonel değildir, bunlara "yavaş metabolizörler" denir. Bu tür kişilerde esomeprazol, muhtemelen temel olarak CYP3A4 ile metabolize olabilir.

Bu kişilerde günde tek doz 40 mg esomeprazol tekrarlanan dozlarda EAA, fonksiyonel CYP2C19 enzimine sahip olanlardan (hızlı metabolizörler) %100 daha yüksektir. Ortalama maksimum plazma konsantrasyonları %60 kadar artmıştır.

Bu bulguların esomeprazolün dozajına etkisi yoktur.

Esomeprazolün metabolizması yaşlılarda anlamlı bir değişiklik göstermez (71-80 yaş).

Tek dozluk 40 mg esomeprazol verilmesinden sonra EAA kadınlarda erkeklerden yaklaşık %30 daha yüksektir. Tekrarlanan tek dozluk kullanımdan sonra cinsiyetler arasında fark görülmemiştir. Bu bulguların esomeprazolün dozajına etkisi yoktur.

### Organ fonksiyon bozukluğu:

Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda esomeprazolün metabolizması bozulabilir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda metabolizma hızı azalır ve esomeprazolün EAA'sı iki kat artar. Bu nedenle ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda günde 20 mg doz aşılmamalıdır. Günde tek doz kullanım sırasında esomeprazol ve metabolitlerinin birikim eğilimi görülmez. Şiddetli, ağır hepatik yetmezliği olanlarda kullanılmamalıdır.

Böbrek yetmezliği olan hastalarla ilgili çalışma yoktur. Böbreklerin, esomeprazolün kendisinden değil, metabolitlerinin atılımından sorumlu olmasından dolayı, böbrek yetmezliği olan hastalarda esomeprazol metabolizmasının değişmesi beklenmez.

### Pediyatrik:

#### 12-18 yaş arasındaki adolesanlar:

12-18 yaş arasındaki hastalarda, tekrarlanan 20 mg ve 40 mg dozlarını takiben, toplam maruz kalma (EAA) ve maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanı ( $t_{maks}$ ), her iki esomeprazol dozunda yetişkinlerden elde edilen değerlerle benzerdir. 18 yaşın altında VONO'nun etkililik ve güvenliliği saptanmamıştır.

### Besinlerle birlikte kullanım :

VONO'nun besinlerle birlikte alınması naproksen emiliminin boyutunu etkilemez ancak emilimini yaklaşık 8 saat geciktirir ve pik plazma konsantrasyonunu yaklaşık %12 oranında azaltır. VONO'nun besinlerle birlikte alınması, esomeprazolün emilimini geciktirmez, fakat emilim derecesini önemli ölçüde düşürür.

Vono'nun besin alımından 30 dakika önce verilmesinin, açlık koşullarında uygulanana kıyasla, naproksen emilim derecesi ve süresi üzerinde hiç etkisi yoktur ya da çok az etkiye sahiptir ve esomeprazol emiliminin hızı veya derecesi üzerinde önemli bir etkisi yoktur (Bkz. Bölüm 4.2).

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Aktif maddelerin kombinasyonu hakkında klinik olmayan veri mevcut değildir. Naproksen ve esomeprazol arasında, kombinasyonlarının sonucu olarak herhangi bir yeni veya sinerjistik advers farmakoloji, farmako / toksikokinetik, toksisite, fiziksel / kimyasal etkileşim veya tolere edilebilirlik sorunlarını gösteren etkileşim yoktur.

#### **Naproksen**

Klinik olmayan veriler, konvansiyonel genotoksisite, karsinojenik potansiyel, embriyo-fetal toksisite ve doğurganlık çalışmalarına dayanarak insanlar için özel bir tehlike olmadığını ortaya koymaktadır. Hayvanlarda tekrarlayan oral dozlar ile yapılmış toksisite çalışmalarında, yüksek dozlarda saptanan temel bulgular, her ikisi de prostaglandin sentezinin inhibisyonuna atfedilen Gİ iritasyon ve böbrek hasarı idi. Perinatal ve postnatal çalışmalarda, gebeliğin üçüncü trimesterinde gebe sıçanlara oral naproksen uygulaması zor doğum eylemi ile sonuçlanmıştır. Bu, NSAİİ'ler için bilinen bir etkidir.

#### **Esomeprazol**

Klinik olmayan köprüleme çalışmaları, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve üreme toksisitesi alanındaki konvansiyonel çalışmalara dayanarak, insanlar için özel bir tehlike olmadığını ortaya koymaktadır. Rasemik karışimli sıçanlarda yapılmış karsinojenite

çalışmaları, mide ECL hücreli hiperplazi ve karsinoidleri göstermiştir. Sıçanlardaki bu gastrik etkiler, azalmış gastrik asit üretimine ikincil olarak sürekli, belirgin hipergastrineminin bir sonucudur ve uzun süreli gastrik asit salgısı inhibitörleri ile tedaviden sonra gözlenir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Kolloidal Silikon Dioksit (200)  
Eudragit L30 D-55  
Polisorbat 80  
Gliserol Monostearat 40-55  
Trietil Sitrat  
Laktoz Monohidrat (SD) (sığır sütünden elde edilmiştir)  
Kroskarmelloz Sodyum  
Sodyum Stearil Fumarat  
Hidroksipropilmetil Selüloz (E6)  
Povidon K-90  
Hidroksipropilmetil Selüloz (E15)  
Magnezyum Oksit, Hafif  
Sarı Demir Oksit  
Carnauba Wax  
Sodyum Lauril Sülfat

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bildirilmemiştir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Silika jel, çocuk emniyetli kapaklı HDPE şişe

### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.  
Reşitpaşa Mah. Eskibüyükdere Cad.  
No: 4 34467

Maslak/Sarıyer/İSTANBUL  
Tel: 0212 366 84 00  
Faks: 0212 276 20 20

**8. RUHSAT NUMARASI**  
2019 / 609

**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**  
İlk ruhsat tarihi: 25.11.2019  
Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**