

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vimovo 500 mg/20 mg tabletter med modifierad frisättning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett med modifierad frisättning innehåller 500 mg naproxen och 20 mg esomeprazol (som magnesiumtrihydrat).

#### Hjälpämne(n) med känd effekt

Vimovo innehåller 0,02 mg metylparahydroxibensoat och 0,01 mg propylparahydroxibensoat (se avsnitt 4.4 och 6.1).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett med modifierad frisättning som innehåller enterodragerat (magsaftresistent) naproxen och filmdragerat esomeprazol.

18 x 9,5 mm oval, bikonvex, gul tablett märkt "500/20" med svart tryck

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Vimovo är indicerat till vuxna för symtomatisk behandling av artros, reumatoid artrit och Mb Bechterew, till patienter som löper risk att utveckla ventrikelsår och/eller duodenalsår associerade med ickesteroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) och där behandling med lägre doser av naproxen eller andra NSAID-läkemedel inte bedöms tillräcklig.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Rekommenderad dos är 1 tablett (500 mg/20 mg) två gånger dagligen.

Man kan minimera de oönskade effekterna av naproxen genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga behandlingstid (se avsnitt 4.4). Till patienter som inte tidigare behandlats med NSAID bör man överväga en lägre dygnsdos av naproxen eller av annat NSAID-läkemedel. För detta ändamål finns icke-fasta kombinationsläkemedel. När en total dygnsdos på 1 000 mg naproxen (500 mg två gånger dagligen) inte anses lämplig skall alternativ behandling med lägre styrka av naproxen eller av andra NSAID-läkemedel som icke-fast kombination användas.

Behandlingen skall fortsätta tills man uppnått de individuella behandlingsmålen, ses över med regelbundna intervall och sätts ut om ingen nytta eller om försämring ses.

På grund av den fördröjda frisättningen av naproxen från den enterodragerade formuleringen (3-5 timmar), är Vimovo inte avsett för snabb lindring av akuta smärttillstånd (såsom tandvärk). Skov av artros, reumatoid artrit och Bechterews sjukdom kan dock behandlas med Vimovo.

##### Speciella patientgrupper

#### *Nedsatt njurfunktion*

Vimovo skall användas med försiktighet till patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion, och njurfunktionen skall övervakas noggrant. En reduktion av den totala dygnsdosen av naproxen bör övervägas (se avsnitt 4.4 och 4.5). När en total dygnsdos på 1 000 mg naproxen (500 mg två gånger dagligen) inte anses lämplig skall alternativ behandling med lägre styrka av naproxen eller av andra NSAID-läkemedel som icke-fast kombination användas, och dessutom skall behovet av fortsatt gastroprotektiv behandling utvärderas på nytt.

Vimovo är kontraindicerat till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/minut) eftersom man har sett en ackumulering av naproxenmetaboliter hos patienter med svår njursvikt och patienter på dialys (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Vimovo skall användas med försiktighet till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion, och leverfunktionen skall övervakas noggrant. En minskning av den totala dygnsdosen av naproxen bör övervägas (se avsnitt 4.4 och 5.2). När en total dygnsdos på 1 000 mg naproxen (500 mg två gånger dagligen) inte anses lämplig skall alternativ behandling med lägre styrka av naproxen eller av andra NSAID-läkemedel som icke-fast kombination användas, och dessutom skall behovet av fortsatt gastroprotektiv behandling utvärderas på nytt.

Vimovo är kontraindicerat till patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2).

#### *Äldre (>65 år)*

Äldre löper ökad risk för allvarliga följder av biverkningar (se avsnitt 4.4 och 5.2). När en total dygnsdos på 1 000 mg naproxen (500 mg två gånger dagligen) inte anses lämplig (t.ex. till äldre med nedsatt njurfunktion eller låg kroppsvikt) skall alternativ behandling med lägre styrka av naproxen eller av andra NSAID-läkemedel som icke-fast kombination användas, och dessutom skall behovet av fortsatt gastroprotektiv behandling utvärderas på nytt.

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Vimovo för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringssätt

Vimovo måste sväljas hela med vatten och får inte delas, tuggas eller krossas.

Det rekommenderas att Vimovo tas minst 30 minuter före födointag (se avsnitt 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot substituerade bensimidazoler
- Anamnes på astma, urtikaria eller reaktioner av allergisk typ inducerade av administrering av acetylsalicylsyra eller andra NSAID-läkemedel (se avsnitt 4.4)
- Graviditet i tredje trimestern (se avsnitt 4.6)
- Svårt nedsatt leverfunktion (t.ex. Child-Pugh klass C)
- Svår hjärtsvikt
- Svårt nedsatt njurfunktion:
- Aktivt peptiskt sår (se avsnitt 4.4, gastrointestinala effekter *Naproxen*)
- Gastrointestinal blödning, cerebrovaskulär blödning eller andra blödningssjukdomar (se avsnitt 4.4, Hematologiska effekter)
- Vimovo får inte användas samtidigt som atazanavir och nelfinavir (se avsnitt 4.4 och 4.5).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Allmänt

En kombination av Vimovo och NSAID-läkemedel, inklusive selektiva cyklooxygenas-2-hämmare, skall undvikas på grund av de kumulativa riskerna för induktion av allvarliga NSAID-relaterade incidenter. Vimovo kan användas tillsammans med lågdos acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.5).

Man kan minimera de oönskade effekterna genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga behandlingstid för att få kontroll över symtomen (se avsnitt 4.2 samt gastrointestinala och kardiovaskulära risker nedan).

För att förhindra överbehandling bör förskrivaren med kliniskt relevanta intervaller baserade på individuella risker och beroende på karakteristika och svårighetsgrad hos den behandlade bakomliggande sjukdomen bedöma huruvida tillräcklig smärtskontroll är möjlig med lägre doser av NSAID-läkemedel som icke-fasta kombinationer.

När en total dygnsdos på 1 000 mg naproxen (500 mg två gånger dagligen) inte anses lämplig skall alternativ behandling med lägre styrka av naproxen eller av andra NSAID-läkemedel som icke-fast kombination användas, och dessutom ska behovet av fortsatt gastroprotektiv behandling utvärderas på nytt.

Risikfaktorer för att utveckla NSAID-relaterade gastrointestinala komplikationer inbegriper hög ålder, samtidig användning av antikoagulantia, kortikosteroider, andra NSAID inklusive lågdos acetylsalicylsyra, handikappande kardiovaskulär sjukdom, *Helicobacter pylori*-infektion och en anamnes på ventrikel- och/eller duodenalsår och övre gastrointestinal blödning.

Till patienter med följande sjukdomar skall naproxen endast användas efter en noggrann bedömning av nytta/risikförhållandet:

- inducerbara porfyrier
- systemisk lupus erythematosus och blandad bindvävssjukdom, eftersom sällsynta fall av aseptisk meningit har beskrivits hos dessa patienter.

Patienter som står på långtidsbehandling (speciellt de som behandlas under mer än ett år) bör övervakas regelbundet.

Vimovo innehåller mycket låga nivåer av metyl- och propylparahydroxibensoat, som kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda). (Se avsnitt 2 och 6.1.)

#### Äldre

*Naproxen*: Äldre har en högre biverkningsfrekvens, speciellt gastrointestinal blödning och perforation, som kan vara fatala (se avsnitt 4.2 och 5.2). Esomeprazolkomponenten i Vimovo minskade incidensen av ulcus hos äldre.

#### Gastrointestinala effekter

*Naproxen*: GI-blödning, ulceration eller perforation, som kan vara fatala, har rapporterats med samtliga NSAID-preparat när som helst under behandlingen, med eller utan varningssymtom eller tidigare allvarliga GI-händelser i anamnesen.

Risken för GI-blödning, ulceration eller perforation med NSAID-preparat ökar med ökande doser av NSAID hos patienter med ulcus i anamnesen, i synnerhet om det har förekommit komplikationer i form av blödning eller perforation (se avsnitt 4.3), och hos äldre. Dessa patienter skall påbörja behandlingen med den lägsta tillgängliga dosen. Kombinationsbehandling med skyddande medel (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) bör övervägas för dessa patienter, och även för patienter som behöver samtidig behandling med lågdos acetylsalicylsyra eller andra läkemedel som sannolikt ökar den gastrointestinala risken (se nedan och 4.5). Esomeprazolkomponenten i Vimovo är en protonpumpshämmare.

Patienter med GI-toxicitet i anamnesen skall, i synnerhet om de är äldre, rapportera alla ovanliga buksymtom (speciellt GI-blödning), särskilt under behandlingens inledningsskede.

Försiktighet skall rekommenderas till patienter som behandlas med NSAID-läkemedel samtidigt med andra läkemedel som skulle kunna öka risken för ulceration eller blödning, t.ex. orala kortikosteroider, antikoagulantia såsom warfarin, selektiva serotoninåterupptagshämmare eller trombocythämmare såsom acetylsalicylsyra (för information om användning av Vimovo med lågdos acetylsalicylsyra, se avsnitt 4.5).

Komplikationer från magsår, såsom blödning, perforation och obstruktion, studerades inte i de kliniska prövningarna av Vimovo.

Om GI-blödning eller ulceration uppträder hos patienter som tar Vimovo skall behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.3).

NSAID-preparat skall ges med försiktighet till patienter med gastrointestinal blödning i anamnesen (ulcerös kolit, Crohns sjukdom) eftersom dessa sjukdomar kan förvärras (se avsnitt 4.8 – Biverkningar).

*Esomeprazol*: Om det förekommer några alarmerande symtom (t.ex. signifikant oavsiktlig viktnedgång, återkommande kräkningar, dysfagi, hematemes eller melena) och vid misstänkt eller konstaterat ventrikelsår skall malignitet uteslutas, eftersom behandling med esomeprazolmagnesium kan lindra symtomen och fördröja diagnosen.

Dyspepsi kan fortfarande förekomma trots tillsatsen av esomeprazol till kombinationstabletten (se avsnitt 5.1).

Behandling med protonpumpshämmare kan leda till en något förhöjd risk för gastrointestinala infektioner, med t.ex. *Salmonella* och *Campylobacter* (se avsnitt 5.1).

I likhet med alla syrahämmande läkemedel skulle esomeprazol kunna reducera absorptionen av vitamin B<sub>12</sub> (cyanokobalamin) till följd av hypo- eller aklorhydri. Detta bör beaktas för patienter med reducerade depåer eller riskfaktorer för minskad vitamin B<sub>12</sub>-absorption vid långtidsbehandling.

#### Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter

*Naproxen*: Adekvat övervakning och rådgivning krävs för patienter med hypertoni och/eller lätt till måttlig hjärtsvikt i anamnesen, eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Data från kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av coxiber och vissa NSAID (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan vara förenad med en liten förhöjd risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke). Även om data tyder på att användning av naproxen (1 000 mg dagligen) kan vara associerad med en lägre risk, kan viss risk inte uteslutas.

Patienter med okontrollerad hypertoni, hjärtsvikt, konstaterad ischemisk hjärtsjukdom, perifer artärsjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom skall först efter noggrant övervägande behandlas med naproxen. Liknande överväganden skall göras före insättning av mer långsiktig behandling till patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning).

#### Renala effekter

*Naproxen*: Långtidsadministrering av NSAID-preparat har resulterat i njurpapillnekros och annan njurskada. Njurtoxicitet har även observerats hos patienter där renala prostaglandiner har en kompensatorisk roll för upprätthållandet av njurperfusionen. Hos dessa patienter kan administrering av ett NSAID orsaka en dosberoende reduktion av bildningen av prostaglandin och, sekundärt, av blodflödet i njurarna, vilket kan framkalla overt njursvikt. Risken för denna reaktion är störst hos patienter med nedsatt njurfunktion, hypovolemi, hjärtsvikt, leverdysfunktion, saltförlust, patienter som använder diuretika och ACE-hämmare (angiotensin converting enzyme-hämmare) eller angiotensin II-

receptorantagonister, samt äldre. Utsättning av NSAID-behandling följs vanligen av en återgång till status före behandling (se även nedan, samt avsnitt 4.2 och 4.5).

Akut tubulointerstitiell nefrit (TIN) har observerats hos patienter som tar läkemedel innehållande esomeprazol och naproxen och kan uppträda när som helst under behandling med Vimovo (se avsnitt 4.8). Akut tubulointerstitiell nefrit kan leda till njursvikt.

Behandling med Vimovo ska avslutas vid misstanke om akut tubulointerstitiell nefrit och lämplig behandling ska påbörjas omedelbart.

#### Användning till patienter med nedsatt njurfunktion

Eftersom naproxen och dess metaboliter i stor utsträckning (95 %) elimineras genom utsöndring i urinen via glomerulär filtration, skall det användas med stor försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion, och monitorering av serumkreatinin och/eller kreatininclearance rekommenderas för dessa patienter. Vimovo är kontraindicerat till patienter som vid tidpunkten för insättande har ett kreatininclearance under 30 ml/minut (se avsnitt 4.3).

Hemodialys sänker inte plasmakoncentrationen av naproxen, till följd av den höga graden av proteinbindning.

Hos vissa patienter, i synnerhet de med nedsatt renalt blodflöde till följd av förlust av extracellulärvolym, levercirros, begränsat natriumintag, hjärtsvikt och befintlig njursjukdom, bör njurfunktionen bedömas före och under Vimovo-behandling. Vissa äldre patienter, där man kan förvänta sig nedsatt njurfunktion, liksom även patienter som står på diuretika, ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorantagonister, kan eventuellt också hänföras till denna kategori. En minskning av dygnsdosen bör övervägas för att undvika risken för en alltför omfattande ackumulering av naproxenmetaboliter hos dessa patienter.

#### Levereffekter

Borderlinestegringar av ett eller flera levertester kan uppträda hos patienter som tar NSAID. Leveranomalier kan eventuellt snarare bero på överkänslighet än direkt toxicitet. Sällsynta fall av svåra leverreaktioner, inklusive ikterus och fatal fulminant hepatit, levernekros och leversvikt, vissa av dem med dödlig utgång, har rapporterats.

#### *Hepatorenalt syndrom*

Användning av NSAID-preparat kan vara associerat med akut njursvikt hos patienter med svår levercirros. Dessa patienter har ofta även konkomitant koagulopati relaterad till inadekvat syntes av koagulationsfaktorer. Trombocythämmande effekter associerade med naproxen skulle ytterligare kunna öka risken för svår blödning hos dessa patienter.

#### Hematologiska effekter

*Naproxen:* Patienter med koagulationsrubbningar eller som behandlas med läkemedel som interfererar med hemostasen måste hållas under noggrann observation vid administrering av naproxeninnehållande läkemedel.

Patienter med hög blödningsrisk och patienter som står på full antikoagulationsbehandling (t.ex. dikumarolderivat) kan ha en förhöjd blödningsrisk om de får naproxeninnehållande läkemedel samtidigt (se avsnitt 4.5).

Naproxen minskar trombocytaggregationen och förlänger blödningstiden. Man måste ha denna effekt i åtanke när man bestämmer blödningstider.

Om en aktiv och kliniskt signifikant blödning från någon källa uppträder hos en patient som står på Vimovo skall behandlingen sättas ut.

#### Effekter på ögonen

*Naproxen:* På grund av ögonfynd av negativ art i djurstudier med NSAID rekommenderas att man gör en oftalmologisk undersökning om någon synförändring eller synstörning uppträder.

#### Dermatologiska effekter

*Naproxen:* Allvarliga hudreaktioner, varav vissa fatala, inklusive exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, har i mycket sällsynta fall rapporterats i samband med användning av NSAID-läkemedel (se avsnitt 4.8). Patienterna tycks löpa störst risk för dessa reaktioner tidigt under behandlingen, varvid reaktionen i en majoritet av fallen debuterar under den första behandlingsmånaden. Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats hos patienter som tar NSAID. Vimovo skall sättas ut omedelbart om hudutslag, slemhinnelesioner eller några andra tecken på överkänslighet uppträder.

#### Allvarliga hudbiverkningar (SCAR)

*Esomeprazol:* Allvarliga hudbiverkningar (SCAR) som erythema multiforme (EM), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödliga, har i mycket sällsynta fall rapporterats i samband med esomeprazolbehandling.

Patienter ska informeras om tecken och symtom på de allvarliga hudreaktionerna EM/SJS/TEN/DRESS och ska omedelbart söka vård hos läkare om de observerar indikativa tecken eller symtom. Vimovo ska sättas ut omedelbart vid tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner och ytterligare medicinsk vård/noggrann övervakning ska tillhandahållas efter behov. Återinsättning ska inte genomföras hos patienter med EM/SJS/TEN/DRESS.

*Esomeprazol:* Protonpumpshämmare är förknippade med mycket sällsynta fall av subakut kutan lupus erythematosus (SCLE). Om lesioner uppstår, särskilt på solexponerade hudområden, och om dessa åtföljs av artralgi, ska patienten söka vård snarast och läkaren ska överväga att sätta ut Vimovo. SCLE efter föregående behandling med en protonpumpshämmare kan öka risken för SCLE med andra protonpumpshämmare.

#### Anafylaktiska (anafylaktoida) reaktioner

*Naproxen:* Överkänslighetsreaktioner kan förekomma hos känsliga personer. Anafylaktiska (anafylaktoida) reaktioner kan förekomma hos patienter både med och utan anamnes på överkänslighet mot eller exponering för acetylsalicylsyra, andra NSAID-preparat eller naproxeninnehållande läkemedel. De kan även förekomma hos personer med en anamnes på angioödem, bronkospastisk reaktivitet (t.ex. astma), rinit och näspolyper.

#### Befintlig astma

*Naproxen:* Användning av acetylsalicylsyra till patienter med acetylsalicylsyrakänslig astma har associerats med svår bronkospasm, som kan vara fatal. Eftersom korsreaktivitet mellan acetylsalicylsyra och andra NSAID-preparat, inklusive bronkospasm, har rapporterats hos sådana acetylsalicylsyrakänsliga patienter, skall Vimovo inte administreras till patienter med denna form av acetylsalicylsyrakänslighet (se avsnitt 4.3) och bör användas med försiktighet till patienter med känd astma.

#### Inflammation

*Naproxen:* De antipyretiska och antiinflammatoriska effekterna hos naproxen kan dämpa feber och andra tecken på inflammation och på så sätt minska deras användbarhet som diagnostiska tecken.

#### Kvinnlig fertilitet

Liksom alla läkemedel som är kända att hämma cyklooxygenas-/prostaglandinsyntesen kan Vimovo försämra den kvinnliga fertiliteten och rekommenderas inte till kvinnor som försöker bli med barn. För kvinnor som har svårt att bli med barn eller som genomgår infertilitetsutredning bör utsättning av Vimovo övervägas (se avsnitt 4.6).

#### Kombination med andra läkemedel:

Samtidig administrering av atazanavir och protonpumpshämmare rekommenderas inte (se avsnitt 4.5). Om det bedöms som omöjligt att undvika en kombination av atazanavir och en protonpumpshämmare rekommenderas noggrann klinisk övervakning (t.ex. virusbelastning) tillsammans med en ökning av dosen atazanavir till 400 mg med 100 mg ritonavir; esomeprazol 20 mg bör inte överskridas och därför får Vimovo inte användas samtidigt som atazanavir (se avsnitt 4.3).

Esomeprazol är en CYP2C19-hämmare. När behandling med esomeprazol inleds eller avslutas bör risken för interaktioner med läkemedel som metaboliseras av CYP2C19 beaktas. Interaktion har observerats mellan klopido­grel och esomeprazol (se avsnitt 4.5). Den kliniska relevansen för denna interaktion är osäker. Som en försiktighetsåtgärd bör man avråda från samtidig användning av esomeprazol och klopido­grel.

#### Hypomagnesemi

Allvarlig hypomagnesemi har rapporterats hos patienter som behandlats med protonpumpshämmare såsom esomeprazol. Patienterna hade behandlats under minst tre månader och i de flesta fall under ett år. Allvarliga tecken på hypomagnesemi såsom utmattning, tetani, delirium, kramper, yrsel och ventrikulär arytmi kan förekomma, men symtomen kan komma smygande och kan därför förbises. De flesta patienter med hypomagnesemi, förbättrades efter substitutionsbehandling med magnesium och genom att avbryta behandlingen med protonpumpshämmare.

När patienter förväntas behandlas med protonpumpshämmare under längre tid eller när patienter tar protonpumpshämmare i kombination med digoxin eller andra läkemedel som kan orsaka hypomagnesemi (t.ex. diuretika) bör magnesiumnivåerna mätas innan behandling med protonpumpshämmare påbörjas och följas under behandlingen.

#### Frakturer

Protonpumpshämmare, särskilt om de används i höga doser och under längre tid (över 1 år) kan leda till en något ökad risk för höft-, handleds- och kotfrakturer, framför allt hos äldre eller hos patienter med andra kända riskfaktorer. Observationella studier tyder på att protonpumpshämmare kan öka den totala risken för frakturer med 10-40 %. Denna ökning kan delvis bero på andra riskfaktorer. Patienter med risk för osteoporos ska behandlas enligt gällande kliniska riktlinjer och ett adekvat intag av vitamin D och kalcium ska tillgodoses.

#### Interferens med laboratorietester

Ökad kromogranin A (CgA)-nivå kan störa undersökningar för neuroendokrina tumörer. För att undvika denna störning ska behandling med Vimovo avbrytas minst fem dagar före CgA-mätningar (se avsnitt 5.1). Om nivåerna av CgA och gastrin inte har återgått till referensintervallet efter den första mätningen ska mätningarna upprepas 14 dagar efter att behandlingen med protonpumpshämmare avbröts.

Vimovo innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Kontraindikationer för samtidig användning (se avsnitt 4.3)

##### *Antiretrovirala läkemedel*

Omeprazol, som är racematet av D+S-omeprazol (esomeprazol) har rapporterats interagera med vissa antiretrovirala läkemedel. Den kliniska betydelsen och mekanismerna bakom dessa interaktioner är inte alltid kända. Förhöjt pH i magsäcken under omeprazolbehandling kan eventuellt förändra absorptionen av det antiretrovirala läkemedlet. Andra möjliga interaktionsmekanismer är via CYP2C19. För vissa antiretrovirala läkemedel, såsom atazanavir och nelfinavir, har sänkta serumnivåer rapporterats när de ges tillsammans med omeprazol. Samtidig administrering av omeprazol (40 mg en gång dagligen) och atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg till friska frivilliga ledde till en avsevärd minskning av atazanavirexponeringen (cirka 75 % minskning av AUC, C<sub>max</sub> och C<sub>min</sub>). En ökning av atazanavirdosen till 400 mg kompenserade inte för omeprazols påverkan på atazanavirexponeringen. Samtidig administrering av omeprazol (40 mg fyra gånger dagligen) minskade medelvärdena för AUC, C<sub>max</sub> och C<sub>min</sub> för nelfinavir med 36-39 % och medelvärdena för AUC, C<sub>max</sub> och C<sub>min</sub> för den farmakologiskt aktiva metaboliten M8 med 75-92 %.

För andra antiretrovirala läkemedel, såsom saquinavir, har förhöjda serumnivåer rapporterats. Det finns även vissa antiretrovirala läkemedel för vilka oförändrade serumnivåer har rapporterats när de ges tillsammans med omeprazol.

Det har inte utförts någon interaktionsstudie med Vimovo och atazanavir. På grund av de likartade farmakodynamiska och farmakokinetiska egenskaperna hos omeprazol och esomeprazol rekommenderas dock inte användning av atazanavir och nelfinavir samtidigt med esomeprazol, och samtidig administrering med Vimovo är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

#### Samtidig användning med försiktighet

##### *Andra analgetika inklusive selektiva cyklooxygenas-2-hämmare*

Samtidig användning av två eller flera NSAID bör undvikas, eftersom detta kan öka risken för biverkningar, speciellt gastrointestinala sår och blödningar. Samtidig användning av Vimovo och andra NSAID-läkemedel, utom lågdos acetylsalicylsyra ( $\leq 325$  mg/dygn), rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

##### *Acetylsalicylsyra*

Vimovo kan administreras tillsammans med lågdosbehandling med acetylsalicylsyra ( $\leq 325$  mg/dygn). I kliniska prövningar var förekomsten av ventrikelsår inte högre hos patienter som tog Vimovo i kombination med lågdos acetylsalicylsyra än hos patienter som tog enbart Vimovo (se avsnitt 5.1). Samtidig användning av acetylsalicylsyra och Vimovo kan dock fortfarande öka risken för allvarliga biverkningar (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Kliniska farmakodynamiska data tyder på att samtidig användning av naproxen under mer än en dag i följd kan hämma effekten av lågdos acetylsalicylsyra på trombocytaktiviteten. Denna hämning kan kvarstå i upp till flera dagar efter avslutad behandling med naproxen. Den kliniska betydelsen av denna interaktion är okänd.

##### *Takrolimus*

Liksom med alla NSAID-läkemedel finns det en möjlig risk för njurtoxicitet när naproxen administreras samtidigt som takrolimus. Samtidig administrering av esomeprazol har rapporterats öka serumnivåerna av takrolimus. Vid behandling med Vimovo måste övervakningen av såväl takrolimuskoncentrationerna som njurfunktionen (kreatininclearance) förstärkas och doseringen av takrolimus vid behov justeras.

##### *Ciklosporin*

Liksom med alla NSAID-läkemedel rekommenderas försiktighet vid samtidig administrering av ciklosporin, eftersom det föreligger en förhöjd risk för njurtoxicitet.

##### *Diuretika*

Såväl kliniska studier som observationer efter lansering har visat att NSAID-preparat kan reducera den natriuretiska effekten av furosemid och tiazider hos vissa patienter. Detta svar har tillskrivits en hämning av prostaglandinsyntesen i njurarna. Vid samtidig behandling med NSAID-läkemedel skall patienten observeras noggrant, dels med avseende på tecken på njursvikt, dels för att säkerställa diuretisk effekt (se avsnitt 4.4).

##### *Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)*

Samtidig användning av NSAID, inklusive selektiva COX-2-hämmare, och SSRI ökar risken för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4).

##### *Kortikosteroider*

Det finns en ökad risk för gastrointestinal blödning när kortikosteroider kombineras med NSAID, inklusive selektiva COX-2-hämmare. Försiktighet bör iaktas när NSAID administreras samtidigt som kortikosteroider (se avsnitt 4.4).

#### *ACE-hämmare/angiotensin II-receptorantagonister*

Vissa rapporter tyder på att NSAID-preparat kan sänka den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister. NSAID-preparat kan även öka den risk för nedsatt njurfunktion som är kopplad till användning av ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorantagonister. Kombinationen av NSAID-preparat och ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorantagonister skall därför ges med försiktighet till patienter som är äldre, har förlorat volym eller har nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

#### *Digoxin*

NSAID-preparat kan höja plasmanivåerna av hjärtglykosider när de administreras samtidigt med hjärtglykosider som digoxin.

#### *Litium*

NSAID-preparat har givit en höjning av plasmanivåerna av litium och en sänkning av renalt clearance av litium. Dessa effekter har tillskrivits en hämning av prostaglandinsyntesen i njurarna orsakad av NSAID. När NSAID-preparat och litium administreras samtidigt skall patienterna därför observeras noggrant med avseende på tecken på litiumtoxicitet.

#### *Metotrexat*

När metotrexat ges tillsammans med protonpumpshämmare, har metotrexatnivåerna rapporterats stiga hos vissa patienter. NSAID-läkemedel har rapporterats minska den tubulära sekretionen av metotrexat i en djurmodell. Detta tyder eventuellt på att både esomeprazol och naproxen skulle kunna öka toxiciteten hos metotrexat. Den kliniska relevansen är sannolikt högre för patienter som får höga doser metotrexat och hos patienter med renal dysfunktion. Försiktighet bör iakttas när Vimovo administreras samtidigt som metotrexat. Vid administrering av höga doser metotrexat rekommenderas en tillfällig utsättning av Vimovo.

#### *Sulfonureider, hydantoiner*

Naproxen binds i hög grad till plasmaalbumin och har således en teoretisk potential att interagera med andra albuminbundna läkemedel, såsom sulfonureider och hydantoiner. Patienter som samtidigt får naproxen och en hydantoin, sulfonamid eller sulfonureid måste observeras och dosen vid behov justeras.

#### *Klopidogrel*

Resultat från studier på friska försökspersoner har visat en farmakokinetisk/farmakodynamisk interaktion (PK/PD-interaktion) mellan klopidogrel (300 mg laddningsdos/75 mg daglig underhållsdos) och esomeprazol (40 mg p.o. dagligen) som resulterade i en minskning av exponeringen för den aktiva metaboliten av klopidogrel på i genomsnitt 40 % och en minskning av den maximala hämningen av (ADP-inducerad) trombocyttaggregation på i genomsnitt 14 %.

I en studie på friska försökspersoner förelåg en minskning av exponeringen för den aktiva metaboliten av klopidogrel på nästan 40 %, när en fast doskombination av esomeprazol 20 mg och acetylsalicylsyra 81 mg gavs tillsammans med klopidogrel, jämfört med klopidogrel enbart. Dock var den maximala hämningen av (ADP-inducerad) trombocyttaggregation hos dessa försökspersoner densamma i båda grupperna.

Inga kliniska studier av interaktionen mellan klopidogrel och den fasta doskombinationen naproxen+esomeprazol (Vimovo) har utförts.

Motsägelsefulla data rörande de kliniska implikationerna av en PK/PD-interaktion från esomeprazol i termer av större kardiovaskulära händelser har rapporterats från både observationella och kliniska studier. Som en försiktighetsåtgärd bör man avråda från samtidig användning av Vimovo och klopidogrel (se avsnitt 4.4).

#### *Antikoagulantia och trombocyttaggregationshämmande medel*

NSAID kan förstärka effekterna av orala antikoagulantia (t.ex. warfarin, dikumarol), hepariner och trombocytaggregationshämmande medel (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av 40 mg esomeprazol till warfarinbehandlade patienter visade att koagulationstiderna låg inom det acceptabla intervallet trots en lätt höjning av dalkoncentrationen i plasma av den mindre potenta R-isomeren av warfarin. Från användning efter lansering har dock fall med kliniskt signifikant förhöjda INR-värden rapporterats vid samtidig behandling med warfarin. Noggrann uppföljning rekommenderas när behandling med warfarin eller andra kumarinderivat inleds eller avslutas.

#### *Betablockerare*

Naproxen och andra NSAID-preparat kan minska den antihypertensiva effekten av propranolol och andra betablockerare.

#### *Probenecid*

Probenecid som ges samtidigt med naproxen ökar plasmanivåerna av naproxenanjonen och förlänger signifikant dess halveringstid i plasma.

#### *Läkemedel vilkas absorption är beroende av pH i magsäcken*

Minskningen av mängden magsyra vid behandling med esomeprazol och andra PPI skulle kunna minska eller öka absorptionen av läkemedel vilkas absorption är beroende av pH i magsäcken. I likhet med vad som gäller för andra läkemedel som sänker pH i magsäcken kan absorptionen av läkemedel som ketokonazol, itraconazol, posakonazol och erlotinib minska, medan absorptionen av läkemedel som digoxin däremot kan öka vid behandling med esomeprazol. Samtidig användning med posakonazol och erlotinib skall undvikas. Samtidig behandling med omeprazol (20 mg dagligen) och digoxin till friska försökspersoner ökade biotillgängligheten för digoxin med 10 % (upp till 30 % hos 2 av 10 försökspersoner).

#### Övrig information avseende läkemedelsinteraktioner

Studier som utvärderade samtidig administrering av esomeprazol och antingen naproxen (icke-selektivt NSAID) eller rofecoxib (COX-2-selektivt NSAID) påvisade inte någon kliniskt relevant interaktion.

Liksom med andra NSAID-preparat kan samtidig administrering av kolestyramin fördröja absorptionen av naproxen.

Hos friska frivilliga resulterade samtidig administrering av 40 mg esomeprazol i en 32-procentig ökning av arean under plasmakoncentrations-tidskurvan (AUC) och en 31-procentig förlängning av eliminationshalveringstiden ( $t_{1/2}$ ) men ingen signifikant ökning av toppkoncentrationerna av cisaprid i plasma. Det något förlängda QTc-intervall som ses efter administrering av enbart cisaprid förlängdes inte ytterligare när cisaprid gavs i kombination med esomeprazol (se även avsnitt 4.4).

Man har visat att esomeprazol inte har några kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken för amoxicillin och kinidin.

Esomeprazol hämmar CYP2C19, som är det viktigaste esomeprazolmetaboliserande enzymet. Esomeprazol metaboliseras även av CYP3A4. Följande har observerats i samband med dessa enzymer:

- Samtidig administrering av 30 mg esomeprazol ledde till en 45-procentig minskning av clearance för CYP2C19-substratet diazepam. Det är osannolikt att denna interaktion har någon klinisk relevans.
- Samtidig administrering av 40 mg esomeprazol ledde till en 13-procentig ökning av dalnivåerna av fenytoin i plasma hos epilepsipatienter.
- Samtidig administrering av esomeprazol och en kombinerad CYP2C19- och CYP3A4-hämmare, såsom vorikonazol, kan leda till en mer än fördubblad esomeprazolexponering.
- Samtidig administrering av esomeprazol och en CYP3A4-hämmare, klaritromycin (500 mg två gånger dagligen), ledde till en fördubbling av exponeringen (AUC) för esomeprazol.

Dosjustering av esomeprazol behövs inte i något av dessa fall.

Läkemedel som är kända för att inducera CYP2C19 eller CYP3A4 eller båda (såsom rifampicin och johannesört) kan leda till sänkta esomeprazolnivåer i serum genom att de ökar metabolismen av esomeprazol.

Såväl omeprazol som esomeprazol är hämmare av CYP2C19. Omeprazol, givet i doser på 40 mg till friska försökspersoner i en crossover-studie, ökade  $C_{\max}$  och AUC för cilostazol med 18 % respektive 26 %, och för en av dess aktiva metaboliter med 29 % respektive 69 %.

Data från djur tyder på att NSAID-läkemedel kan öka risken för kramper som är associerad med kinolonantibiotika. Patienter som tar kinoloner kan löpa en ökad risk att utveckla kramper.

#### Interaktion mellan läkemedel och laboratorietester

Naproxen kan minska trombocyttaggregationen och förlänga blödningstiden. Man måste ha denna effekt i åtanke när man bestämmer blödningstider.

Administrering av naproxen kan leda till förhöjda värden för 17-ketogena steroider i urin, på grund av en interaktion mellan läkemedlet och/eller dess metaboliter med m-dinitrobensen, som används i denna analys. Även om mätningar av 17-hydroxikortikosteroider (Porter-Silber-test) inte förefaller påverkas artefaktiskt, rekommenderas att behandlingen med naproxen avbryts tillfälligt 72 timmar innan man utför binjurefunktionstester, om Porter-Silber-testet skall användas.

Naproxen kan interferera med vissa urinalyser av 5-hydroxiindolättiksyra (5HIAA).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

#### *Naproxen:*

Hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller embryots/fostrets utveckling negativt. Data från epidemiologiska studier tyder på en förhöjd risk för missfall och för hjärtmisbildningar och gastroschis efter användning av en prostaglandinsynteshämmare tidigt i graviditeten. Den absoluta risken för hjärtmisbildningar ökade från under 1 % upp till cirka 1,5 %. Risken tros öka med dosen och behandlingsdurationen. Hos djur har administrering av en prostaglandinsynteshämmare visat sig medföra en förhöjd förlust före och efter implantation och förhöjd embryofetal dödlighet. Dessutom har förhöjda incidenser av olika missbildningar, inklusive hjärtkärlmisbildningar, rapporterats hos djur som fick prostaglandinsynteshämmare under den organogenetiska perioden (se avsnitt 5.3).

Hos kvinnor som försöker bli gravida eller under första och andra graviditetstrimestern skall Vimovo ges endast i fall där den potentiella nyttan för patienten uppväger den potentiella risken för fostret. Från och med den 20:e graviditetsveckan kan användning av Vimovo orsaka oligohydramnios till följd av nedsatt njurfunktion hos fostret. Detta kan inträffa kort tid efter behandlingsstart och är vanligtvis reversibelt efter att behandlingen avbryts. Dessutom har det förekommit rapporter om konstriktion av ductus arteriosus efter behandling under andra trimestern, som i de flesta fall försvann efter avslutad behandling. Om naproxen används av en kvinna som försöker bli gravid, eller under första och andra graviditetstrimestern, skall dosen hållas så låg och behandlingstiden så kort som möjligt. Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och slutning av ductus arteriosus vid exponering för Vimovo under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Vimovo ska sättas ut om oligohydramnios eller konstriktion av ductus arteriosus upptäcks.

Under tredje graviditetstrimestern kan alla prostaglandinsynteshämmare exponera fostret för:

- kardiopulmonell toxicitet (prematur konstriktion/slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertoni);
- nedsatt njurfunktion (se ovan);

moder och nyfödd, vid graviditetens slut, för:

- möjlig förlängning av blödningsstid, en antiaggregerande effekt som kan uppträda även vid mycket låga doser.
  - hämning av uteruskontraktioner som leder till fördröjd eller utsträckt förlossning.
- Följaktligen är Vimovo kontraindicerat under tredje graviditetstrimestern (se avsnitt 4.3).

#### Esomeprazol:

Det finns begränsad mängd data från användningen av esomeprazol i gravida kvinnor. För den racemiska blandningen omeprazol tyder data som härrör från epidemiologiska studier av ett stort antal exponerade graviditeter ej på några teratogena eller fetotoxiska effekter. Djurstudier av esomeprazol tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller embryonal-/fosterutveckling. Djurstudier av den racemiska blandningen tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, förlossning eller utveckling efter födsel.

#### Amning

Naproxen passerar över i bröstmjölks i små mängder. Det är inte känt om esomeprazol passerar över i bröstmjölks. En publicerad fallrapport om den racemiska blandningen omeprazol tydde på utsöndring av små mängder i human bröstmjölks (viktjusterad dos < 7 %). Vimovo skall inte användas under amning.

#### Fertilitet

Användning av NSAID, såsom naproxen, kan försämra den kvinnliga fertiliteten. Användning av Vimovo rekommenderas inte till kvinnor som försöker bli gravida (se avsnitt 4.4).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Vimovo har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner; baserat på att vissa biverkningar (t.ex. yrsel), som rapporterats vid användning av Vimovo kan försämra reaktionsförmågan.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Esomeprazol med omedelbar frisättning har inkluderats i tablettformuleringen för att minska incidensen av gastrointestinala biverkningar av naproxen. Vimovo har visat sig signifikant minska uppkomsten av ventrikelsår och NSAID-associerade biverkningar i övre magtarmkanalen jämfört med naproxen enbart (se avsnitt 5.1).

Inga nya säkerhetsfynd identifierades under Vimovo-behandling i den totala studiepopulationen (n=1157) jämfört med de väletablerade säkerhetsprofilerna för de enskilda aktiva substanserna naproxen och esomeprazol.

#### Sammanfattning av biverkningarna i tabellform

Biverkningarna klassificeras enligt frekvens och organsystemklass. Frekvenskategorierna är definierade enligt följande konvention: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), Sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), Mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

#### **Vimovo**

Följande biverkningar rapporterades av patienter som tog Vimovo under de kliniska prövningarna.

|                                      | <b>Mycket vanliga</b> | <b>Vanliga</b> | <b>Mindre vanliga</b> | <b>Sällsynta</b> |
|--------------------------------------|-----------------------|----------------|-----------------------|------------------|
| <b>Infektioner och infestationer</b> |                       |                | infektioner           | divertikulit     |

|                                                                    | <b>Mycket vanliga</b> | <b>Vanliga</b>                                                                                                  | <b>Mindre vanliga</b>                                      | <b>Sällsynta</b>                           |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Blodet och lymfsystemet</b>                                     |                       |                                                                                                                 |                                                            | eosinofili, leukopeni                      |
| <b>Immunsystemet</b>                                               |                       |                                                                                                                 |                                                            | överkänslighetsreaktioner                  |
| <b>Metabolism och nutrition</b>                                    |                       |                                                                                                                 | aptitstörningar                                            | vätskeretention, hyperkalemi, hyperurikemi |
| <b>Psykiska störningar</b>                                         |                       |                                                                                                                 | ångest, depression, insomni                                | förvirring, onormala drömmar               |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b>                          |                       | yrsel, huvudvärk, smakstörningar                                                                                | parestesier, synkope                                       | somnolens, tremor                          |
| <b>Öron och balansorgan</b>                                        |                       |                                                                                                                 | tinnitus, vertigo                                          |                                            |
| <b>Hjärtat</b>                                                     |                       |                                                                                                                 | arytmi, palpitationer                                      | hjärtinfarkt, takykardi                    |
| <b>Blodkär</b>                                                     |                       | hypertoni                                                                                                       |                                                            |                                            |
| <b>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</b>                    |                       |                                                                                                                 | astma, bronkospasm, dyspné                                 |                                            |
| <b>Magtarmkanalen</b>                                              | dyspepsi              | buksmärtor, förstoppning, diarré, esofagit, flatulens, ventrikel-/duodenalsår*, gastrit, illamående, kräkningar | muntorrhet, rapningar, gastrointestinal blödning, stomatit | glossit, hematemes, rektal blödning        |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>                                     |                       | hudutslag                                                                                                       | dermatit, hyperhidros, pruritus, urtikaria                 | alopeci, ekkymoser                         |
| <b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>                       |                       | artralgi                                                                                                        | myalgi                                                     |                                            |
| <b>Njurar och urinvägar</b>                                        |                       |                                                                                                                 |                                                            | proteinuri, njursvikt                      |
| <b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>                          |                       |                                                                                                                 |                                                            | menstruationsrubbningar                    |
| <b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> |                       | ödem                                                                                                            | asteni, trötthet, feber                                    |                                            |
| <b>Undersökningar</b>                                              |                       |                                                                                                                 | onormala leverfunktionsvärden, förhöjt serumkreatinin      |                                            |

\*påvisat genom rutinmässig schemalagd endoskopi

### **Naproxen**

Följande biverkningar rapporterades av patienter som tog naproxen under de kliniska prövningarna och genom rapporter efter lansering.

|                                                | <b>Vanliga</b>                                                                                         | <b>Mindre vanliga/Sällsynta</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infektioner och infestationer</b>           | divertikulit                                                                                           | aseptisk meningit, infektion, sepsis                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Blodet och lymfsystemet</b>                 |                                                                                                        | agranulocytos, aplastisk anemi, eosinofili, granulocytopeni, hemolytisk anemi, leukopeni, lymfadenopati, pancytopeni, trombocytopeni                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Immunsystemet</b>                           |                                                                                                        | anafylaktiska reaktioner, anafylaktoida reaktioner, överkänslighetsreaktioner                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Metabolism och nutrition</b>                |                                                                                                        | aptitstörning, vätskeretention, hyperglykemi, hyperkalemi, hyperurikemi, hypoglykemi, viktförändringar                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Psykiska störningar</b>                     | depression, insomni                                                                                    | oro, ångest, förvirring, onormala drömmar, hallucinationer, nervositet                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b>      | yrsel, dåsighet, huvudvärk, ortostatisk yrsel, vertigo                                                 | kognitiv dysfunktion, koma, kramper, oförmåga att koncentrera sig, optikusneurit, parestesier, synkope, tremor                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Ögon</b>                                    | synrubbningar                                                                                          | dimsyn, konjunktivit, hornhinnegrumling, papillödem, papillit                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Öron och balansorgan</b>                    | tinnitus, hörselrubbningar                                                                             | hörselnedsättning                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Hjärtat</b>                                 | palpitationer                                                                                          | arytmi, hjärtsvikt, hjärtinfarkt, takykardi                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Blodkärl</b>                                |                                                                                                        | hypertoni, hypotoni, vaskulit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b> | dyspné                                                                                                 | astma, bronkospasm, eosinofil pneumonit, pneumoni, lungödem, andningsdepression                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Magtarmkanalen</b>                          | dyspepsi, buksmärtor, illamående, kräkningar, diarré, förstoppning, halsbränna, peptiskt sår, stomatit | muntorrhet, esofagit, ventrikelsår, gastrit, glossit, rapningar, flatulens, ventrikel-/duodenalsår, gastrointestinal blödning och/eller perforation, melena, hematemes, pankreatit, kolit, exacerbation av inflammatorisk tarmsjukdom (ulcerös kolit, Crohns sjukdom), icke-peptisk gastrointestinal ulceration, rektal blödning, ulcerös stomatit |
| <b>Lever och gallvägar</b>                     |                                                                                                        | gallstas, hepatit, ikterus, leversvikt                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

|                                                                    | <b>Vanliga</b>                       | <b>Mindre vanliga/Sällsynta</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>                                     | klåda, ekkymoser, purpura, hudutslag | alopeci, exantem, urtikaria, bullösa reaktioner inklusive Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (TEN), erythema multiforme, erythema nodosum, fixed drug eruption, lichen planus, systemisk lupus erythematosus, fotosensitiv dermatit, fotosensitivitetsreaktioner, inklusive sällsynta fall som liknar porfyria cutanea tarda (pseudoporfyri), exfoliativ dermatit, angioneurotiskt ödem, pustulösa reaktioner |
| <b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>                       |                                      | muskelsvaghet, myalgi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Njurar och urinvägar</b>                                        |                                      | glomerulär nefrit, hematuri, tubulointerstitiell nefrit (med eventuell progression till njursvikt), nefrotiskt syndrom, oliguri/polyuri, proteinuri, njursvikt, njurpapillnekros, tubulär nekros                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>                          |                                      | infertilitet, menstruationsrubbningar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> | trötthet, ödem, svettning, törst     | asteni, sjukdomskänsla, feber                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Undersökningar</b>                                              |                                      | onormala leverfunktionsvärden, ökad blödningstid, höjt serumkreatinin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

**Esomeprazol:**

Följande biverkningar har identifierats eller misstänkts i det kliniska prövningsprogrammet för enterodragerat esomeprazol och/eller från användning efter lansering. Inga visade sig vara dosrelaterade.

|                                | <b>Vanliga</b> | <b>Mindre vanliga</b> | <b>Sällsynta</b>                                                                  | <b>Mycket sällsynta</b>    | <b>Ingen känd frekvens</b> |
|--------------------------------|----------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <b>Blodet och lymfsystemet</b> |                |                       | leukopeni, trombocytopeni                                                         | agranulocytos, pancytopeni |                            |
| <b>Immunsystemet</b>           |                |                       | överkänslighetsreaktioner, t.ex. feber, angioödem och anafylaktisk reaktion/chock |                            |                            |

|                                                 | <b>Vanliga</b>                                                                                      | <b>Mindre vanliga</b>         | <b>Sällsynta</b>                       | <b>Mycket sällsynta</b>                                                | <b>Ingen känd frekvens</b>                                                                                        |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metabolism och nutrition</b>                 |                                                                                                     | perifert ödem                 | hyponatremi                            |                                                                        | Hypomagnesemi; svår hypomagnesemi kan resultera i hypokalcemi. Hypomagnesemi kan också associeras med hypokalemi. |
| <b>Psykiska störningar</b>                      |                                                                                                     | insomni                       | oro, förvirring, depression            | aggressivitet, hallucinationer                                         |                                                                                                                   |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b>       | huvudvärk                                                                                           | yrsel, parestesier, somnolens | smakstörningar                         |                                                                        |                                                                                                                   |
| <b>Ögon</b>                                     |                                                                                                     |                               | dimsyn                                 |                                                                        |                                                                                                                   |
| <b>Öron och balansorgan</b>                     |                                                                                                     | vertigo                       |                                        |                                                                        |                                                                                                                   |
| <b>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</b> |                                                                                                     |                               | bronkospasm                            |                                                                        |                                                                                                                   |
| <b>Magtarmkanalen</b>                           | buksmärtor, diarré, flatulens, illamående/kräkningar, förstoppning, funduskörtelpolyper (godartade) | muntorrhet                    | stomatit, gastrointestinal candidiasis | mikroskopisk kolit                                                     |                                                                                                                   |
| <b>Lever och gallvägar</b>                      |                                                                                                     | förhöjda leverenzymmer        | hepatit med eller utan ikterus         | leversvikt, leverencefalopati hos patienter med befintlig leversjukdom |                                                                                                                   |

|                                                                    | <b>Vanliga</b> | <b>Mindre vanliga</b>                                | <b>Sällsynta</b>               | <b>Mycket sällsynta</b>                                                                                                                         | <b>Ingen känd frekvens</b>                          |
|--------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>                                     |                | dermatit, klåda, urtikaria, utslag                   | alopeci, fotosensitivitet      | erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) | Subakut kutan lupus erythematosus (se avsnitt 4.4). |
| <b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>                       |                | höft-, handleds- eller kotfrakturer (se avsnitt 4.4) | artralgi, myalgi               | muskel-svaghet                                                                                                                                  |                                                     |
| <b>Njurar och urinvägar</b>                                        |                |                                                      |                                | tubulointerstitiell nefrit (med eventuell progression till njursvikt)                                                                           |                                                     |
| <b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>                          |                |                                                      |                                | gynekomasti                                                                                                                                     |                                                     |
| <b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> |                |                                                      | sjukdomskänsla, ökad svettning |                                                                                                                                                 |                                                     |

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

##### Naproxen

Data från kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av coxiber och vissa NSAID (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan vara förenad med en liten förhöjd risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke). Även om data tyder på att användning av naproxen (1 000 mg dagligen) kan vara förenad med en lägre risk, kan viss risk inte uteslutas (se avsnitt 4.4).

Ödem, hypertoni och hjärtsvikt har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

De vanligaste observerade biverkningarna är av gastrointestinal natur. Peptiska sår, perforation eller GI-blödning, ibland fatal, speciellt hos äldre, kan uppträda (se avsnitt 4.4). Illamående, kräkningar, diarré, flatulens, förstoppning, dyspepsi, buksmärtor, melena, hematemes, ulcerativ stomatit, exacerbation av kolit och Crohns sjukdom (se avsnitt 4.4 – Varningar och försiktighet) har rapporterats efter administrering. Mindre frekvent har gastrit observerats.

Vimovo har utvecklats med esomeprazol för att minska incidensen av gastrointestinala biverkningar av naproxen och har visat sig signifikant minska förekomsten av ventrikel- och/eller duodenalsår och NSAID-associerade biverkningar i övre magtarmkanalen jämfört med naproxen enbart.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan)

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9 Överdoser**

Kliniska data för överdosering av Vimovo saknas.

Eventuella effekter av en överdosering av Vimovo skulle förväntas att främst återspegla effekterna av en överdosering av naproxen.

#### Symtom

##### *Relaterade till överdosering av naproxen*

Signifikant överdosering av naproxen kan kännetecknas av letargi, yrsel, dåsigheit, smärta i epigastriet, obehagskänsla i buken, halsbränna, matsmältningsbesvär, illamående, övergående förändringar av leverfunktionen, hypoprotrombinemi, renal dysfunktion, metabolisk acidosis, apné, desorientering eller kräkningar.

Gastrointestinal blödning kan förekomma. Hypertoni, akut njursvikt, andningsdepression och koma kan förekomma, men är sällsynta. Anafylaktoida reaktioner har rapporterats vid terapeutiskt intag av NSAID-preparat, och kan förekomma efter en överdosering. Några patienter hade kramper, men det är oklart om dessa var läkemedelsrelaterade. Det är inte känt vilken dos av läkemedlet som skulle vara livshotande.

##### *Relaterade till överdosering av esomeprazol*

De symtom som beskrivs i samband med avsiktlig överdosering av esomeprazol (begränsad erfarenhet av doser överstigande 240 mg/dygn) är övergående. Singeldoser på 80 mg esomeprazol gav inte upphov till några negativa följder.

#### Hantering

##### *Relaterad till naproxen*

Patienterna skall hanteras med symtomatisk och understödande vård efter överdosering av NSAID, i synnerhet med hänsyn till GI-effekter och njurskada. Specifika antidoter saknas.

Hemodialys sänker inte plasmakoncentrationen av naproxen, till följd av den höga graden av proteinbindning. Kräkning och/eller aktivt kol (60-100 g till vuxna, 1-2 g/kg till barn) och/eller osmotiska laxermedel kan vara indicerade till patienter som söker läkare inom 4 timmar efter intag med symtom eller efter en stor överdos. Forcerad diures, alkalisering av urinen eller hemoperfusion kan vara utan effekt, på grund av den höga proteinbindningen.

##### *Relaterad till esomeprazol*

Ingen specifik antidot är känd. Esomeprazol binds i hög utsträckning till plasmaproteiner och är därför inte lätt dialyserbart. Liksom vid alla fall av överdosering skall behandlingen vara symtomatisk och allmänna understödande åtgärder vidtagas.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

## 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: naproxen och esomeprazol ATC-kod: M01AE52

### Verkningsmekanism

Vimovo har utvecklats som en tablettberedning med sekventiell frisättning där ett esomeprazolmagnesiumskikt med omedelbar frisättning kombineras med en enterodragerad naproxenkärna med fördröjd frisättning. Resultatet blir att esomeprazol frisätts i magsäcken innan naproxen löses upp i tunntarmen. Enterodrageringen förhindrar frisättning av naproxen vid pH-nivåer under 5 vilket skyddar mot en eventuell lokal toxicitet av naproxen i magsäcken.

På grund av den fördröjda frisättningen av naproxen är Vimovo inte avsett för, och har inte studerats vid, akuta smärttillstånd.

Naproxen är ett NSAID-preparat med analgetiska och antipyretiska egenskaper. I likhet med vad som gäller för andra NSAID-preparat är verkningsmekanismen för naproxenanjonen inte fullständigt känd, men kan vara kopplad till en hämning av prostaglandinsyntetas.

Esomeprazol är S-enantiomeren av omeprazol och minskar magsyrasekretionen genom en specifik riktad verkningsmekanism. Esomeprazol är en svag bas och koncentreras och överförs till den aktiva formen i den ytterst sura miljön i parietalcellens sekretoriska canaliculi, där den hämmar enzymet H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPas – syrapumpen – och hämmar både basal och stimulerad syrasekretion.

### Farmakodynamiska effekter

#### *Effekter på magsyrasekretionen*

Optimal effekt (bibehållande av högt pH i magsäcken) uppnåddes med den Vimovo-formulering som innehåller 20 mg esomeprazol. Efter 9 dagar med administrering av Vimovo två gånger dagligen bibehölls ett pH i magsäcken på över 4 under en genomsnittlig tid av 17,1 timmar (SD 3,1) hos friska frivilliga. Motsvarande värde för Nexium 20 mg var 13,6 timmar (SD 2,4).

#### *Andra effekter relaterade till syrahämning*

Under behandling med sekretionshämmande läkemedel ökar gastrin i serum som svar på den minskade syrasekretionen. Dessutom ökar CgA på grund av en sänkt gastrisk surhetsgrad. Den ökade CgA-nivån kan störa undersökningar för neuroendokrina tumörer. Tillgängliga publicerade data tyder på att behandling med protonpumpshämmare ska avbrytas mellan 5 dagar och 2 veckor före CgA-mätningar. Detta gör det möjligt för CgA-nivåerna, som kan vara falskt förhöjda efter PPI-behandling, att återgå till referensintervallet.

Ett ökat antal enterokromaffinlika (ECL) celler, eventuellt relaterat till de förhöjda serumgastrinnivåerna, observerades hos vissa patienter under långtidsbehandling med esomeprazol. Fynden anses sakna klinisk betydelse.

Under långtidsbehandling med antisekretoriska läkemedel har glandulära cystor i magsäcken rapporterats uppträda i en något förhöjd frekvens. Dessa förändringar är en fysiologisk följd av en uttalad hämning av syrasekretionen, är godartade och tycks vara reversibla.

Om pH i magsäcken höjs på något sätt, inbegripet med protonpumpshämmare, ökar de bakterier som normalt är närvarande i magtarmkanalen i antal i magsäcken. Behandling med protonpumpshämmare kan leda till en något förhöjd risk för gastrointestinala infektioner, med t.ex. *Salmonella* och *Campylobacter*, och hos inlagda patienter möjligen även *Clostridium difficile*.

### Klinisk effekt och säkerhet

I samtliga kliniska studier togs Vimovo av 491 patienter i 6 månader och av 135 i 12 månader. I två randomiserade, dubbelblinda, aktivt kontrollerade studier var incidensen av ventrikel- och duodenalsår signifikant lägre efter Vimovo-behandling än med enterodragerat naproxen 500 mg två gånger dagligen (utan esomeprazol eller annan PPI) under en behandlingstid på 6 månader. Deltagarna löpte

hög risk att utveckla NSAID-relaterade sår, till följd av hög ålder eller anamnes på tidigare ventrikell- eller duodenalsår. Patienter som testade positivt för *H pylori* exkluderades från dessa studier.

Incidensen av ventrikelsår var 5,6 % för Vimovo och 23,7 % för naproxen (6-månadersdata från 2 endoskopiska studier). Vimovo reducerade också signifikant förekomsten av duodenalsår jämfört med enterodragerat naproxen (0,7 % gentemot 5,4 %) (6-månadersdata från 2 endoskopiska studier).

Vimovo reducerade i dessa studier även signifikant förekomsten av i förväg specificerade NSAID-relaterade biverkningar i övre magtarmkanalen jämfört med enterodragerat naproxen (53,3 % gentemot 70,4 % (poolade data)).

I de kliniska prövningarna av Vimovo inkluderades endast patienter som löpte risk att utveckla NSAID-relaterade gastroduodenala sår, såsom >50 års ålder eller tidigare okomplicerat sår; samtidig användning av lågdos acetylsalicylsyra (LDA) medgavs. Undergruppsanalyser bekräftade samma tendens som observerades för totalpopulationen vad gäller Vimovospreventiva effekt gentemot GI-sår. Hos LDA-användare var incidensen av gastroduodenala sår 4,0 % (95 % CI 1,1-10,0 %) i Vimovo-gruppen (n=99) gentemot 32,4 % (95 % CI 23,4-42,3 %) i gruppen på enbart enterodragerat naproxen (n=102). Hos äldre >60 års ålder var incidensen av gastroduodenala sår 3,3 % (95 % CI 1,3-6,7 %) gentemot 30,1 % (95 % CI 24,0-36,9 %) i Vimovo-gruppen (n=212) respektive gruppen på enbart enterodragerat naproxen (n=209).

I två kliniska prövningar gav Vimovo mindre obehagskänsla i övre delen av buken under en 6-månadersperiod än enterodragerat naproxen, mätt såsom dyspepsisymtom. En signifikant lägre andel av patienterna som tog Vimovo avbröt studierna i förtid på grund av biverkningar jämfört med de patienter som tog enbart enterodragerat naproxen (7,9 % gentemot 12,5 %); 4,0 % respektive 12,0 % av avbrotten berodde på biverkningar relaterade till övre magtarmkanalen, inklusive duodenalsår).

I två 12-veckorsstudier på patienter med knäartros hade Vimovo (500 mg/20 mg två gånger dagligen) likvärdig förbättring av smärta och funktion, tid till insättande av smärtlindring och avbrytande till följd av biverkningar jämfört med celecoxib 200 mg en gång dagligen.

#### Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Vimovo.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

#### *Naproxen*

Efter applicering av en engångsdos uppnås maximal plasmakoncentration efter 3 till 5 timmar, men födointag resulterar i ytterligare fördröjning på upp till 8 timmar eller mer. Vid steady-state efter administrering av Vimovo två gånger dagligen nås toppkoncentrationer i plasma av naproxen inom en mediantid av 3 timmar efter både morgon- och kvällsdosen.

Bioekvivalens har visats mellan Vimovo och enterodragerat naproxen, baserat både på arean under plasmakoncentrations-tidskurvan (AUC) och den maximala plasmakoncentrationen ( $C_{max}$ ) av naproxen.

Naproxen absorberas snabbt och fullständigt från magtarmkanalen med en biotillgänglighet *in vivo* på 95 %.

Steady-state-nivåer av naproxen uppnås på 4-5 dygn.

#### *Esomeprazol*

Efter administrering av Vimovo två gånger dagligen absorberas esomeprazol snabbt, och toppkoncentrationen i plasma uppnås inom en mediantid på 0,5-0,75 timmar efter morgon- och kvällsdosen både på den första administreringsdagen och vid steady-state. Efter upprepad

administrering två gånger dagligen av Vimovo var  $C_{max}$  2-3 gånger högre och AUC 4-5 gånger högre jämfört med den första administreringsdagen. Detta är sannolikt delvis ett resultat av en ökad absorption på grund av den farmakodynamiska effekten av esomeprazol med en höjning av pH i magsäcken, vilket leder till en minskad syranedbrytning av esomeprazol i magsäcken. En minskning av first-pass-metabolismen och systemiskt clearance av esomeprazol vid upprepad administrering bidrar också till de högre plasmakoncentrationerna vid steady-state (se Linjäritet/icke-linjäritet).

Fastän AUC-intervallet vid steady-state var jämförbart för Nexium 20 mg en gång dagligen och Vimovo två gånger dagligen: 292,0-2 279,0 ng/ml respektive 189,0-2 931,0 ng/ml, var medeleveringen 60 % högre (CI: 1,28-1,93) för Vimovo. Detta är vad man skulle kunna förvänta beroende på skillnaden i total dos av esomeprazol givet såsom Vimovo eller Nexium (40 mot 20 mg).  $C_{max}$  var 60 % högre (CI: 1,27-2,02) för Vimovo, vilket var förväntat för en formulering för omedelbar frisättning.

#### *Samtidig administrering med föda*

Administrering av Vimovo tillsammans med föda påverkar inte absorptionsgraden för naproxen, men fördröjer absorptionen signifikant med cirka 8 timmar och sänker toppkoncentrationen i plasma med cirka 12 %.

Administrering av Vimovo tillsammans med föda fördröjer inte absorptionen av esomeprazol, men minskar absorptionsgraden signifikant, vilket leder till en minskning med 52 % av arean under kurvan med plasmakoncentration avsatt mot tiden och en sänkning av toppkoncentrationen i plasma med 75 %.

Administrering av Vimovo 30 minuter före födointag har endast minimal eller ingen effekt på graden av absorption av naproxen och tiden till denna, och har ingen signifikant effekt på hastigheten eller graden av absorption av esomeprazol jämfört med administrering under fasta (se avsnitt 4.2).

#### Distribution

##### *Naproxen*

Naproxen har en distributionsvolym på 0,16 l/kg. Vid terapeutiska nivåer är naproxen albuminbundet till mer än 99 %. Naproxenanjonen har påträffats i mjölk från ammande kvinnor i en koncentration motsvarande cirka 1 % av den maximala naproxenkoncentrationen i plasma (se avsnitt 4.6).

##### *Esomeprazol*

Den skenbara distributionsvolymen vid steady-state hos friska försökspersoner är cirka 0,22 l/kg kroppsvikt. Esomeprazol är plasmaproteinbundet till 97 %.

#### Metabolism

##### *Naproxen*

30 % av naproxenet metaboliseras i levern av cytokrom P450-systemet (CYP), främst CYP2C9, till 6-O-desmetylnaproxen. Varken modersubstansen eller metaboliterna inducerar metaboliseringsenzymer. Både naproxen och 6-O-desmetylnaproxen metaboliseras vidare till sina respektive acylglukuronidkonjugerade metaboliter.

##### *Esomeprazol*

Esomeprazol metaboliseras fullständigt av CYP-systemet. Esomeprazolmetabolismen är till största delen beroende av det polymorfa CYP2C19 som ligger bakom bildningen av hydroxi- och desmetylmetaboliterna av esomeprazol. Återstoden är beroende av en annan specifik isoform, CYP3A4, som ligger bakom bildningen av esomeprazolsulfon, den huvudsakliga metaboliten i plasma. De dominerande esomeprazolmetaboliterna påverkar inte magsyrasekretionen.

#### Eliminering

##### *Naproxen*

Efter administrering av Vimovo två gånger dagligen är den genomsnittliga eliminationshalveringstiden för naproxen cirka 9 h och 15 h efter morgondos respektive kvälldos, utan någon förändring vid upprepad administrering.

Clearance för naproxen är 0,13 ml/min/kg. Cirka 95 % av naproxenet i en godtycklig dos utsöndras i urinen, främst som naproxen (<1 %), 6-O-desmetylnaproxen (<1 %) eller konjugat av dessa (66-92 %). Små mängder, 3 % eller mindre av den administrerade dosen, utsöndras i avföringen. Hos patienter med njursvikt kan metaboliter ackumuleras (se avsnitt 4.4).

#### *Esomeprazol*

Efter administrering av Vimovo två gånger dagligen är den genomsnittliga eliminationshalveringstiden för esomeprazol cirka 1 timme efter både morgon- och kvälldosen på dag 1, med en något längre eliminationshalveringstid vid steady-state (1,2-1,5 timmar).

Total plasmaclearance för esomeprazol är cirka 17 l/h efter en singeldos och cirka 9 l/h efter upprepad administrering.

Nästan 80 % av en oral dos av esomeprazol utsöndras som metaboliter i urinen, återstoden i avföringen. Mindre än 1 % av modersubstansen påträffas i urinen.

#### Linjäritet/icke-linjäritet

##### *Naproxen*

Vid naproxendoser över 500 mg/dygn är ökningen av plasmanivåerna mindre än proportionell till följd av ett ökat clearance beroende på att plasmaproteinbindningen mätas vid högre doser (medel-dal-Css på 36,5; 49,2 respektive 56,4 mg/l vid dygnsdoser på 500, 1 000 och 1 500 mg naproxen).

##### *Esomeprazol*

Areal under plasmakoncentrations-tidskurvan för esomeprazol ökar vid upprepad administrering av Vimovo. Ökningen är dosberoende och leder till ett icke-linjärt förhållande mellan dos och AUC vid upprepad administrering. Detta tids- och dosberoende beror delvis på en minskning av first-pass-metabolismen och systemiskt clearance, som troligen orsakas av att esomeprazol och/eller dess sulfonmetabolit hämmar CYP2C19-enzymet. En ökad absorption av esomeprazol vid upprepad administrering av Vimovo bidrar troligen också till tids- och dosberoendet (se Absorption).

#### Speciella patientgrupper

##### Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för Vimovo har inte fastställts hos patienter med nedsatt njurfunktion.

*Naproxen:* Farmakokinetiken för Naproxen har inte fastställts hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Mot bakgrund av att naproxen, dess metaboliter och konjugat främst utsöndras av njurarna, finns det en potential för naproxenmetaboliter att ackumuleras vid njurinsufficiens. Elimineringen av naproxen är sänkt hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion. Vimovo är kontraindicerat för användning till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) (se avsnitt 4.3).

*Esomeprazol:* Inga studier har utförts med esomeprazol till patienter med nedsatt njurfunktion.

Eftersom njuren ansvarar för utsöndringen av esomeprazolmetaboliterna men inte för elimineringen av modersubstansen, förväntas esomeprazolmetabolismen ej vara förändrad hos patienter med nedsatt njurfunktion.

##### Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för Vimovo har inte fastställts hos patienter med nedsatt leverfunktion.

*Naproxen:* Farmakokinetiken för naproxen har inte fastställts hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Kronisk alkoholinducerad leversjukdom och troligen även andra former av cirros sänker den totala plasmakoncentrationen av naproxen, men plasmakoncentrationen av obundet naproxen ökar. Betydelsen av detta fynd för naproxenkomponenten vid administrering av Vimovo är okänd, men det är klokt att använda den lägsta effektiva dosen.

*Esomeprazol:* Metaboliseringen av esomeprazol kan vara nedsatt hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Metaboliseringshastigheten är sänkt hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion vilket leder till en fördubbling av arean under plasmakoncentrations-tidskurvan för esomeprazol.

Patienter med svår leverinsufficiens bör ej få Vimovo (se avsnitt 4.3).

#### Äldre

Specifika data för farmakokinetiken för Vimovo hos patienter över 65 års ålder saknas.

*Naproxen:* Studier tyder på att även om den totala plasmakoncentrationen för naproxen är oförändrad så är den obundna plasmafraktionen av naproxen förhöjd hos äldre. Den obundna fraktionen är dock <1 % av den totala naproxenkonzentrationen. Den kliniska betydelsen av detta fynd är oklar, även om det är möjligt att ökningen av den fria naproxenkonzentrationen hos vissa äldre patienter skulle kunna vara associerad med en ökning av biverkningsfrekvensen vid en given dosering.

*Esomeprazol:* Esomeprazolmetabolismen förändras inte signifikant hos äldre patienter (71-80 år).

#### Långsamma CYP2C19-metaboliserare

*Esomeprazol:* Cirka 3 % av befolkningen saknar ett funktionellt CYP2C19-enzym och kallas långsamma metaboliserare. Hos dessa personer katalyseras esomeprazolmetaboliseringen troligen främst av CYP3A4. Efter upprepad administrering en gång dagligen av 40 mg esomeprazol var medelarean under plasmakoncentrations-tidskurvan cirka 100 % större hos långsamma metaboliserare än hos patienter med ett funktionellt CYP2C19-enzym (snabba metaboliserare). De genomsnittliga toppkoncentrationerna i plasma var cirka 60 % högre.

Dessa fynd saknar betydelse för doseringen av Vimovo.

#### Kön

*Esomeprazol:* Efter en singeldos på 40 mg esomeprazol är medelarean under plasmakoncentrations-tidskurvan cirka 30 % större hos kvinnor än hos män. Inga könsskillnader observeras efter upprepad administrering en gång dagligen. Dessa fynd saknar betydelse för doseringen av Vimovo.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Inga prekliniska data för kombinationen av de aktiva substanserna är tillgängliga. Det finns inga kända interaktioner mellan naproxen och esomeprazol som skulle tyda på några nya eller synergistiska problem avseende farmakologi, farmako-/toxikokinetik, toxicitet, fysikalisk/kemisk interaktion eller tolerabilitet som en följd av att dessa substanser kombineras.

#### Naproxen

Gångse studier avseende gentoxicitet, karcinogenicitet, embryofetal toxicitet och fertilitet visade inte några särskilda risker för människa. De viktigaste fynden vid toxicitetsstudier på djur med höga orala upprepade doser var gastrointestinal irritation och njurskada, vilka båda tillskrevs hämning av prostaglandinsyntesen. Oral administrering i peri- och postnatale studier av naproxen till dräktiga råttor under den tredje graviditetstrimestern ledde till svår förlossning. Detta är en känd effekt för denna klass av föreningar.

#### Esomeprazol

Prekliniska "bridging studies" baserade på gångse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa. Karcinogenicitetsstudier på råttor med den racemiska blandningen visade ECL-hyperplasi och karcinoider i magsäcken. Dessa effekter i magsäcken hos råttor är resultatet av en ihållande, uttalad hypergastrinemi sekundär till sänkt magsyraproduktion och observeras efter långtidsbehandling av råttor med magsyrasekretionshämmare.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

## 6.1 Förteckning över hjälpämnen

### Tablettkärna

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat

Povidon K90

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

### Dragering

Karnaubavax

Glycerolmonostearat 40-55

Hypromellos, typ 2910 (3 mPas, 6 mPas och 50 mPas)

Järnoxid E172 (gul)

Makrogol 8000

Metakrylsyra-etylakrylat-sampolymer (1:1) dispersion 30 %

Metylparahydroxibensoat E218\*

Polydextros

Polysorbat 80

Propylparahydroxibensoat E216\*

Natriumlaurylsulfat

Titandioxid E171

Trietylcitrat

### Tryckfärg

Hypromellos, typ 2910 (6 mPas)

Järnoxid E172 (svart)

Propylenglykol

\*Dessa konserveringsmedel ingår i en blandning för filmdrageringen och överförs till den färdiga produkten i mycket låga, icke-funktionella nivåer.

## 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

## 6.3 Hållbarhet

2 år

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Burk: Förvaras i originalförpackningen i tätt försluten flaska. Fuktkänsligt.

Blister: Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burkar med torkmedel integrerat i barnsäkert skruvlock av polypropen utan induktionsförsegling eller HDPE-burkar innehållande torkmedel i form av kiselgel med antingen ett barnsäkert eller icke-barnskyddat (dispenserförpackning) skruvlock av polypropen med induktionsförsegling. Påsen som innehåller torkmedlet är inte avsedd att ätas.

Förpackningsstorlekar: 6, 10, 20, 30, 60, 100, 180 eller 500 tabletter med modifierad frisättning.

Blisterförpackning av aluminium/aluminium:  
Förpackningsstorlekar: 10, 20, 30, 60 eller 100 tabletter med modifierad frisättning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Grünenthal GmbH  
Zieglerstrasse 6  
D-52078 Aachen  
Tyskland

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

43248

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

2010-12-03/2015-10-07

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2026-04-24