

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vimovo 500 mg/20 mg tabletter med modifisert frisetting

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett med modifisert frisetting inneholder 500 mg naproksen og 20 mg esomeprazol (som magnesiumtrihydrat).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Vimovo inneholder 0,02 mg metylparahydroksybenzoat og 0,01 mg propylparahydroksybenzoat (se pkt. 4.4 og 6.1).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett med modifisert frisetting, som inneholder enterodrasjert (gastroresistent) naproksen og filmdrasjert esomeprazol.

18 x 9,5 mm, oval, bikonveks, gul tablett merket "500/20" i sort blekk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Vimovo er indisert for symptomatisk behandling hos voksne med osteoartritt, revmatoid artritt og ankyloserende spondylitt, hos pasienter med risiko for å utvikle gastriske sår og/eller duodenalsår assosiert med bruk av ikke-steroid anti-inflammatoriske legemidler (NSAID), og der behandling med lavere doser med naproksen eller andre NSAID ikke antas å være tilstrekkelig.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose er 1 tablett (500 mg/20 mg) to ganger daglig.

Bivirkninger av naproksen kan minimeres ved å bruke den laveste effektive dosen i kortest mulig tid (se pkt. 4.4). Hos pasienter som ikke tidligere har vært behandlet med NSAID, bør en lavere daglig dose av naproksen eller andre NSAID vurderes. Dersom dette er tilfellet er legemidlene tilgjengelige som enkeltkomponenter. Hvis den totale dagsdosen på 1000 mg naproksen (500 mg to ganger daglig) ikke anses som tilstrekkelig, bør det benyttes alternativ behandling med lavere styrke naproksen eller andre NSAIDs som enkeltkomponenter.

Behandlingen skal opprettholdes for å nå individuelle behandlingsmål, og behandlingen bør vurderes regelmessig og avbrytes hvis det er en forverring eller det ikke sees noen nyttevirkning.

Som følge av den forsinkede frisettingen av naproksen fra den enterodrasjerte formuleringen (3-5 timer) skal ikke Vimovo brukes til hurtig innsettende smertelindring av akutte smertetilstander (som tannverk). Anfall av osteoartritt, revmatoid artritt og ankyloserende spondylitt kan imidlertid behandles med Vimovo.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon skal Vimovo brukes med forsiktighet, og nyrefunksjonen må monitoreres nøye. En reduksjon i total daglig naproksendose må vurderes (se pkt. 4.4 og 4.5). Hvis den totale dagsdosen på 1000 mg naproksen (500 mg to ganger daglig) ikke anses som tilstrekkelig, bør det benyttes alternativ behandling med lavere styrke naproksen eller andre NSAIDs som enkeltkomponenter. Behovet for fortsatt gastrobeskyttende behandling skal også vurderes på nytt.

Vimovo er kontraindisert til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt) fordi akkumulering av naproksenmetabolitter har vært observert hos pasienter med alvorlig nyresvikt og pasienter i dialyse (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon skal Vimovo brukes med forsiktighet, og leverfunksjonen må monitoreres nøye. En reduksjon i total daglig naproksendose må vurderes (se pkt. 4.4 og 5.2). Hvis den totale dagsdosen på 1000 mg naproksen (500 mg to ganger daglig) ikke anses som tilstrekkelig, bør det benyttes alternativ behandling med lavere styrke naproksen eller andre NSAIDs som enkeltkomponenter. Behovet for fortsatt gastrobeskyttende behandling skal også vurderes på nytt.

Vimovo er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 5.2).

Eldre personer (> 65 år)

Eldre personer har økt risiko for å få alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.4 og 5.2). Hvis den totale dagsdosen på 1000 mg naproksen (500 mg 2 ganger daglig) ikke anses som tilstrekkelig (f.eks. hos eldre personer med nedsatt nyrefunksjon eller lav kroppsvekt), bør det benyttes alternativ behandling med lavere styrke naproksen eller andre NSAIDs som enkeltkomponenter. Behovet for fortsatt gastrobeskyttende behandling skal også vurderes på nytt.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Vimovo hos barn i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Vimovo skal svelges hele med vann og må ikke deles, tygges eller knuses.

Det anbefales at Vimovo tas minst 30 minutter før inntak av mat (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller substituert benzimidazol
- Historie med astma, elveblest eller allergiske reaksjoner indusert av administrasjon av acetylsalisylsyre eller andre NSAID (se pkt. 4.4)
- Svangerskapets tredje trimester (se pkt. 4.6)
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (f.eks. Child-Pugh C)
- Alvorlig hjertesvikt
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon
- Aktivt magesår (se pkt. 4.4, gastrointestinale effekter, *Naproksen*)
- Gastrointestinal blødning, cerebrovaskulær blødning eller andre blødningssykdommer (se pkt. 4.4, Hematologiske effekter)
- Vimovo må ikke brukes sammen med atazanavir og nelfinavir (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Kombinasjonen av Vimovo og NSAID, inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere, bør unngås på grunn av kumulativ risiko for å indusere alvorlige NSAID-relaterte bivirkninger. Vimovo kan brukes med lavdose acetylsalisylsyre (se også pkt. 4.5)

Bivirkninger kan minimeres ved å bruke den laveste effektive dosen i den korteste tidsperioden som trengs for å kontrollere symptomer (se pkt. 4.2 og punktene om gastrointestinal og kardiovaskulær risiko nedenfor).

Basert på individuell risiko og avhengig av karakteristikken og alvorlighetsgraden av den underliggende sykdommen skal forskrivende lege vurdere, med klinisk relevante intervaller, om tilstrekkelig smertelindring er mulig med lavere doser NSAIDs, som er tilgjengelig som enkeltkomponent. Dette skal gjøres for å hindre overbehandling.

Hvis den totale dagsdosen på 1000 mg naproksen (500 mg to ganger daglig) ikke anses som tilstrekkelig, bør det benyttes alternativ behandling med lavere styrke naproksen eller andre NSAIDs som enkeltkomponenter. Behovet for fortsatt gastrobeskyttende behandling skal også vurderes på nytt.

Risikofaktorer for utvikling av NSAID-relaterte gastrointestinale komplikasjoner inkluderer høy alder, samtidig bruk av antikoagulantia, kortikosteroider, andre NSAID, inkludert lavdose acetylsalisylsyre, svekkende kardiovaskulær sykdom, *Helicobacter pylori* infeksjon og en anamnese med gastrisk sår og/eller duodenalsår og blødning i øvre mage-tarm-kanalen.

Hos pasienter med følgende tilstander bør naproksen kun brukes etter en nøye avveining av fordeler og risiki:

- Induserbare porfyrier
- Systemisk lupus erythematosus (SLE) og blandet bindevevssykdom, siden sjeldne tilfeller av aseptisk meningitt er rapportert hos slike pasienter.

Pasienter på langvarig behandling (spesielt pasienter som har vært i behandling i mer enn ett år) bør overvåkes regelmessig.

Vimovo inneholder svært lave nivåer av metyl- og propylparahydroksybenzoat, som kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens sene) (se pkt. 2 og 6.1).

Eldre personer

Naproksen: Eldre personer har en økt bivirkningsfrekvens, spesielt av gastrointestinale blødninger og perforasjoner, som kan være fatale (se pkt. 4.2 og 5.2). Esomeprazolkomponenten i Vimovo reduserte forekomsten av sår hos eldre personer.

Gastrointestinale effekter:

Naproksen: Gastrointestinal blødning, sår eller perforasjon, som kan være fatale, har vært rapportert med alle NSAID når som helst under behandlingen, med eller uten varselsymptomer eller tidligere anamnese med alvorlige gastrointestinale hendelser.

Risikoen for gastrointestinal blødning, sår eller perforasjon med NSAID er større med økende NSAID-doser hos pasienter med en anamnese med sår, spesielt hvis komplisert med hemoragi eller perforasjon (se pkt. 4.3), og hos eldre personer. Slike pasienter bør begynne behandlingen med den laveste tilgjengelige dosen. Kombinasjonsbehandling med beskyttende midler (f.eks. misoprostol eller protonpumpehemmere) bør vurderes for slike pasienter, og også for pasienter som trenger samtidig behandling med lavdose acetylsalisylsyre eller andre legemidler som øker risikoen for gastrointestinale komplikasjoner (se nedenfor og pkt. 4.5). Esomeprazolkomponenten i Vimovo er en protonpumpehemmer.

Pasienter med en historie med gastrointestinal toksisitet, spesielt eldre personer, bør melde fra om eventuelle uvanlige magesymptomer (spesielt gastrointestinal blødning), særlig i begynnelsen av behandlingen.

Det bør utvises forsiktighet hos pasienter som får NSAID og samtidig benytter medisiner som kan øke risikoen for sår eller blødning, for eksempel orale kortikosteroider, antikoagulantia som warfarin, selektive serotoninreopptakshemmere eller blodplatehemmere som acetylsalisylsyre (for informasjon om bruk av Vimovo med lavdose acetylsalisylsyre, se pkt. 4.5).

Sårkomplikasjoner som blødning, perforasjon og obstruksjon er ikke undersøkt i Vimovo-studiene.

Hvis det oppstår gastrointestinal blødning eller sår hos pasienter som får Vimovo, skal behandlingen seponeres (se pkt. 4.3).

NSAID skal gis med forsiktighet til pasienter med en historie med gastrointestinale sykdommer (ulcerøs kolitt, Crohns sykdom), da disse sykdommene kan forverres (se pkt. 4.8 – Bivirkninger).

Esomeprazol: Ved eventuelle alarm symptomer (f.eks. signifikant uventet vekttap, stadige brekninger/oppkast, dysfagi, hematemese eller melena) og hvis gastrisk sår mistenkes eller er påvist, skal malignitet utelukkes, da behandling med esomeprazolmagnesium kan maskere symptomene og forsinke diagnosen.

Dyspepsi kan fortsatt forekomme til tross for tilsetningen av esomeprazol til kombinasjonstabletten (se pkt. 5.1).

Behandling med protonpumpehemmere kan føre til en svak økning i risiko for gastrointestinale infeksjoner som *Salmonella* og *Campylobacter* (se pkt. 5.1).

Som alle syrehemmende medisiner kan esomeprazol redusere absorpsjonen av vitamin B₁₂ (cyanocobalamin) grunnet hypo- eller aklorhydri. Dette bør det tas hensyn til ved langvarig behandling hos pasienter med redusert nivå av vitamin B₁₂ eller risikofaktorer for redusert absorpsjon av vitamin B₁₂.

Kardiovaskulære og cerebrovaskulære effekter

Naproxen: Tilstrekkelig monitorering og rådgivning er påkrevd for pasienter med en historie med hypertensjon og/eller mild til moderat kongestiv hjertesvikt, da det er rapportert om væskeretensjon og ødemer i forbindelse med NSAID-behandling.

Data fra kliniske studier og epidemiologiske undersøkelser antyder at bruk av koksiber og enkelte typer NSAID (spesielt ved høye doser og langvarig behandling) kan være forbundet med en liten økning i risikoen for arterielle trombotiske hendelser (f.eks. hjerteinfarkt eller slag). Selv om data antyder at bruk av naproxen (1000 mg daglig) kan være forbundet med en lavere risiko, kan en liten risiko ikke utelukkes.

Pasienter med ukontrollert hypertensjon, kongestiv hjertesvikt, etablert iskemisk hjertesykdom, perifer arteriell sykdom og/eller cerebrovaskulær sykdom skal bare behandles med naproxen etter grundige overveielser. Samme type avveininger bør også foretas før man starter langvarig behandling av pasienter med risikofaktorer for kardiovaskulære hendelser (f.eks. hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus, røyking).

Renale effekter

Naproxen: Langvarig administrasjon av NSAID har ført til renal papillær nekrose og annen nyreskade. Renal toksisitet er også observert hos pasienter der renale prostaglandiner har en kompensierende rolle i vedlikehold av renal perfusjon. Hos slike pasienter kan administrasjon av et NSAID medføre en doseavhengig reduksjon i prostaglandindannelsen og sekundært i blodgjennomstrømningen i nyrene, noe som kan fremkalle åpenbar renal dekompensasjon. Pasienter som har størst risiko for denne reaksjonen, er pasienter med nedsatt nyrefunksjon, hypovolemi,

hjertesvikt, nedsatt leverfunksjon, saltdepleksjon, pasienter som behandles med diuretika og angiotensinkonverterende enzym (ACE) hemmere eller angiotensin II reseptorantagonister og eldre personer. Seponering av NSAID-behandling fører vanligvis til bedring til samme tilstand som før behandlingen startet (se dessuten nedenfor, og pkt. 4.2 og 4.5).

Akutt tubulointerstitiell nefritt (TIN) er observert hos pasienter som tar legemidler som inneholder esomeprazol og naproksen og kan forekomme når som helst under behandling med Vimovo (se avsnitt 4.8). Akutt tubulointerstitiell nefritt kan utvikle seg til nyresvikt.

Vimovo bør seponeres ved mistanke om TIN, og passende behandling bør settes i gang umiddelbart.

Bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Da naproksen og dets metabolitter i stor utstrekning (95 %) elimineres ved urinekskresjon via glomerular filtrasjon, må det brukes med stor forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og monitorering av serumkreatinin og/eller kreatininclearance anbefales hos slike pasienter. Vimovo er kontraindisert til pasienter med en baseline kreatininclearance på mindre enn 30 ml/minutt (se pkt. 4.3).

Hemodialyse reduserer ikke plasmakonsentrasjonen av naproksen pga. den høye graden av proteinbinding.

Visse pasienter, spesielt pasienter med svekket blodgjennomstrømning i nyrene pga. ekstracellulær volumdepleksjon, levercirrhose, natriumrestriksjon, kongestiv hjertesvikt og eksisterende nyresykdom, må få nyrefunksjonen vurdert før og under behandling med Vimovo. Enkelte eldre pasienter som man kan forvente svekket nyrefunksjon hos, samt pasienter som bruker diuretika, ACE-hemmere eller angiotensin II reseptorantagonister kan også falle inn under denne kategorien. En reduksjon i daglig dosering må vurderes for å unngå risikoen for økt akkumulering av naproksenmetabolitter hos slike pasienter.

Hepatiske effekter

Borderlineøkninger i én eller flere levertester kan forekomme hos pasienter som tar NSAID. Hepatiske avvik kan være et resultat av hypersensitivitet og ikke direkte toksisitet. Det er rapportert om sjeldne tilfeller av alvorlige hepatiske reaksjoner, inkludert gulsott og fatal fulminant hepatitt, levernekrose og leversvikt, noen med fatal utgang.

Hepatorenalt syndrom

Bruk av NSAIDer kan være assosiert med akutt nyresvikt hos pasienter med alvorlig levercirrhose. Disse pasientene har også ofte medfølgende koagulopati relatert til inadekvat syntese av koaguleringsfaktorer. Antiblodplateeffekter assosiert med naproksen kan ytterligere øke risikoen for alvorlig blødning hos disse pasientene.

Hematologiske effekter

Naproksen: Pasienter som har koagulasjonssykdommer eller som får legemiddelbehandling som påvirker hemostasen, bør overvåkes nøye dersom det samtidig administreres legemidler som inneholder naproksen.

Pasienter med høy risiko for blødning og pasienter som får antikoagulasjonsbehandling (f.eks. dicoumarolderivater), kan være utsatt for økt risiko for blødning dersom de samtidig gis legemidler som inneholder naproksen (se pkt. 4.5).

Naproksen reduserer blodplateaggregasjonen og forlenger blødningstiden. Det må tas hensyn til denne effekten når blødningstider skal bestemmes.

Hvis det oppstår aktiv og klinisk signifikant blødning, uavhengig av blødningskilde, hos pasienter som får Vimovo, skal behandlingen seponeres.

Effekter på øynene

Naproksen: Siden det er observert bivirkninger i øynene hos dyr som får NSAID, anbefales det å utføre en øyeundersøkelse hvis det oppstår synsendringer eller synsforstyrrelser.

Dermatologiske effekter

Naproksen: Det er rapportert om svært sjeldne tilfeller av alvorlige hudreaksjoner, noen av dem fatale, inkludert eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnson-syndrom og toksisk epidermal nekrolyse i forbindelse med bruk av NSAID (se pkt. 4.8). Det ser ut til at pasienter er mest utsatt for slike reaksjoner tidlig i behandlingsperioden, og i de fleste tilfellene innen den første behandlingsmåned.

Legemiddelrelatert reaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) er rapportert hos pasienter som tar NSAIDs. Vimovo bør seponeres umiddelbart ved utslett, mukosale lesjoner eller andre tegn på overfølsomhet.

Esomeprazol:

Subakutt kutan lupus erythematosus (SCLE)

Protonpumpehemmere er forbundet med svært sjeldne tilfeller av SCLE. Hvis lesjoner oppstår, spesielt på soleksponte overflater av huden, og hvis lesjonene er forbundet med artralgi, bør pasienten raskt oppsøke lege og seponering av Vimovo bør vurderes. SCLE etter tidligere behandling med en protonpumpehemmer kan øke risikoen for SCLE ved bruk av andre protonpumpehemmere.

Anafylaktiske (anafylaktoide) reaksjoner

Naproksen: Overfølsomhetsreaksjoner kan oppstå hos utsatte pasienter. Anafylaktiske (anafylaktoide) reaksjoner kan oppstå, både hos pasienter med og uten en anamnese med overfølsomhet, ved eksponering for acetylsalisylsyre og andre legemidler som inneholder NSAID eller naproksen. De kan også oppstå hos personer med en anamnese med angioødem, bronkospastisk reaktivitet (f.eks. astma), rhinitt og nasale polypper.

Eksisterende astma

Naproksen: Bruk av acetylsalisylsyre hos pasienter med acetylsalisylsyre-sensitiv astma har vært forbundet med alvorlig bronkospasme, som kan være fatalt. Siden det er rapportert om kryssreaktivitet, inkludert bronkospasme, mellom acetylsalisylsyre og andre NSAID hos slike acetylsalisylsyre-sensitive pasienter, må Vimovo ikke administreres til pasienter med denne formen for acetylsalisylsyre-sensitivitet (se pkt. 4.3) og må brukes med forsiktighet hos pasienter med eksisterende astma.

Inflammasjon

Naproksen: De antipyretiske og antiinflammatoriske egenskapene til naproksen kan redusere feber og andre tegn på inflammasjon og dermed redusere nytten av disse symptomene som diagnostiske signaler.

Fertilitet hos kvinner

Som andre legemidler som hemmer cyklooksygenase/prostaglandinsyntesen, kan Vimovo svekke fertiliteten hos kvinner og anbefales ikke til kvinner som prøver å bli gravide. Hos kvinner som har problemer med å bli gravide, eller som gjennomgår fertilitetsundersøkelser, bør seponering Vimovo overveies (se pkt. 4.6).

Kombinasjon med andre legemidler

Samtidig administrasjon av atazanavir med protonpumpehemmere anbefales ikke (se pkt 4.5).

Hvis kombinasjon av atazanavir og en protonpumpehemmer ikke kan unngås, anbefales grundig klinisk monitorering (f.eks. viral belastning) i kombinasjon med en økning av atazanavirdosen til 400 mg med 100 mg ritonavir. Dosen på 20 mg esomeprazol må ikke overskrides. Vimovo må derfor ikke brukes sammen med atazanavir (se pkt. 4.3).

Esomeprazol er en CYP2C19-hemmer. Ved oppstart og avslutning av behandling med esomeprazol bør man ta i betraktning mulig interaksjon med medikamenter som metaboliseres via CYP2C19. Det er observert en interaksjon mellom klopidoogrel og esomeprazol (se pkt. 4.5). Den kliniske relevansen til denne interaksjonen er usikker. Som en forholdsregel bør samtidig bruk av esomeprazol og klopidoogrel frarådes.

Hypomagnesemi

Alvorlig hypomagnesemi har blitt rapportert hos pasienter som behandles med PPI som esomeprazol i minst tre måneder og i de fleste tilfeller i et år. Alvorlige manifestasjoner av hypomagnesemi slik som utmattelse, tetani, dilirium, kramper, svimmelhet og ventrikkelarytmi kan forekomme, men de kan begynne snikende og bli oversett. Hos de fleste berørte pasientene bedret hypomagnesemi seg etter magnesiumerstatning og seponering av PPI.

Hos pasienter som forventes å være på langtidsbehandling eller som tar PPI med digoksin eller legemidler som forårsaker hypomagnesemi (f.eks. diuretika), bør helsepersonell vurdere å måle magnesiumnivåer før oppstart med PPI-behandling og periodisk under behandlingen.

Beinbrudd

Protonpumpehemmere, spesielt ved bruk i høye doser over lang tid (> 1 år) kan gi en liten økning i risiko for hofte-, håndledd- og ryggradsbrudd, hovedsaklig hos eldre personer eller i nærvær av andre kjente risikofaktorer. Observasjonsstudier tyder på at protonpumpehemmere kan øke den totale risikoen for brudd med 10-40 %. Noe av denne økningen kan være på grunn av andre risikofaktorer. Pasienter med risiko for osteoporose bør få behandling i henhold til gjeldende klinisk retningslinjer og de bør få tilstrekkelig inntak av vitamin D og kalsium.

Forstyrrelse av laboratorietester

Forhøyede nivåer av Kromogranin A (CgA) kan forstyrre undersøkelser av nevroendokrine svulster. For å unngå slike forstyrrelser, bør behandling med Vimovo stoppes minst fem dager før måling av CgA (se pkt. 5.1). Dersom CgA- og gastrinnivået ikke er normalisert etter første måling, bør målingene gjentas 14 dager etter seponering av behandling med protonpumpehemmere.

Vimovo inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kontraindikasjoner mot samtidig bruk av andre legemidler (se pkt. 4.3)

Antiretrovirale midler

Det er rapportert at omeprazol, racemisk blanding av D- og S-omeprazol (esomeprazol), kan interagere med enkelte antiretrovirale legemidler. Den kliniske betydningen av og mekanismene bak slike interaksjoner er ikke alltid kjent. Økt gastrisk pH som følge av behandling med omeprazol kan endre absorpsjonen av det antiretrovirale legemidlet. Andre mulige interaksjonsmekanismer er via CYP2C19. Det er rapportert om reduserte serumnivåer for enkelte antiretrovirale legemidler, som for eksempel atazanavir og nelfinavir, når de administreres sammen med omeprazol. Samtidig administrasjon av omeprazol (40 mg én gang daglig) og atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg til friske frivillige resulterte i en betydelig reduksjon av atazanavireksponeringen (ca 75 % reduksjon i AUC, $C_{\max}$ og $C_{\min}$). Økning av atazanavirdosen til 400 mg kompenserte ikke for virkningen av omeprazol på atazanavireksponeringen. Samtidig administrasjon av omeprazol (40 mg én gang daglig) reduserte gjennomsnittlig AUC, $C_{\max}$ og $C_{\min}$ for nelfinavir med 36-39 %, og gjennomsnittlig AUC, $C_{\max}$ og $C_{\min}$ for den farmakologisk aktive metabolitten M8 ble redusert med ca. 75-92 %.

For andre antiretrovirale legemidler som saquinavir er det rapportert om økte serumnivåer. For enkelte antiretrovirale legemidler er det rapportert om uendrede serumnivåer når de gis sammen med omeprazol.

Det er ikke gjennomført noen interaksjonsstudier med Vimovo og atazanavir. På grunn av lignende farmakodynamiske og farmakokinetiske egenskaper hos omeprazol og esomeprazol, anbefales ikke samtidig bruk av atazanavir og nelfinavir med esomeprazol, og samtidig bruk med Vimovo er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Forsiktighet ved samtidig anvendelse

Andre analgetika inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere

Samtidig bruk av to eller flere NSAID bør unngås, da dette kan øke risikoen for bivirkninger, spesielt gastrointestinale sår og blødning. Samtidig bruk av Vimovo og andre NSAID, med unntak av lavdose acetylsalisylsyre (≤ 325 mg/dag), anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Acetylsalisylsyre

Vimovo kan administreres med lavdose behandling med acetylsalisylsyre (≤ 325 mg/dag). I kliniske studier hadde ikke pasienter som tok Vimovo i kombinasjon med lavdose acetylsalisylsyre, økt forekomst av gastriske sår sammenlignet med pasienter som tok Vimovo alene (se pkt. 5.1). Men samtidig bruk av acetylsalisylsyre og Vimovo kan likevel øke risikoen for alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.4 og 4.8).

Kliniske farmakodynamiske data antyder at sammenhengende, samtidig bruk av naproksen og acetylsalisylsyre i mer enn én dag kan hemme effekten av lavdose acetylsalisylsyre på trombocytaktiviteten. Denne hemmingen kan vedvare i opptil flere dager etter seponering av behandlingen med naproksen. Den kliniske relevansen av denne interaksjonen er ukjent.

Takrolimus

Som med alle NSAID, er det en mulig risiko for nefrotoksisitet når naproksen administreres sammen med takrolimus. Samtidig administrasjon av esomeprazol er rapportert å kunne øke serumnivåene av takrolimus. Under behandling med Vimovo bør intensivt overvåking av takrolimuskonsentrasjoner så vel som nyrefunksjon (kreatininclearance) gjennomføres, og doseringen av takrolimus justeres hvis nødvendig.

Ciklosporin

Som med alle NSAID, anbefales det å utvise forsiktighet ved samtidig administrasjon av ciklosporin på grunn av den økte risikoen for nyretoksisitet.

Diuretika

Kliniske studier, samt observasjoner etter lansering, har vist at NSAID kan redusere natriuretisk effekt av furosemid og tiazid hos noen pasienter. Denne responsen har vært forklart med hemming av renal prostaglandinsyntese. Under samtidig behandling med NSAID må pasienten observeres nøye for tegn på nyresvikt, samt for å sikre diuretisk effekt (se pkt. 4.4).

Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI)

Samtidig bruk av NSAID, inkludert selektive COX-2-hemmere, og SSRI øker risikoen for gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4).

Kortikosteroider

Det er økt risiko for gastrointestinal blødning når kortikosteroider kombineres med NSAID, inkludert selektive COX-2 hemmere. Det må utvises forsiktighet hvis NSAID administreres sammen med kortikosteroider (se pkt. 4.4).

ACE-hemmere/Angiotensin II reseptorantagonister

Rapporter antyder at NSAID kan redusere den antihypertensive effekten av ACE-hemmere og angiotensin II reseptorantagonister. NSAID kan også øke risikoen for nedsatt nyrefunksjon som er forbundet med bruk av ACE-hemmere eller angiotensin II reseptorantagonister. Kombinasjonen av NSAID og ACE-hemmere eller angiotensin II reseptorantagonister må gis med forsiktighet til pasienter som er eldre, volumdepleterte eller med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Digoksin

NSAID kan øke hjerteglykosidnivåene i plasma ved samtidig administrasjon med hjerteglykosider som digoksin.

Litium

NSAID har vist en økning av litiumnivåer i plasma og en reduksjon i renal litiumclearance. Disse effektene har vært forklart med hemming av renal prostaglandinsyntese fra NSAID. Når NSAID og litium administreres samtidig, må derfor pasienten observeres nøye for tegn på litiumtoksisitet.

Metotreksat

Økt metotreksatnivå er rapportert hos enkelte pasienter ved samtidig administrasjon med protonpumpehemmere. NSAID er rapportert å redusere tubulær sekresjon av metotreksat i en dyremodell. Dette kan indikere at både esomeprazol og naproksen kan forsterke toksisiteten av metotreksat. Klinisk relevans er sannsynligvis større hos pasienter som får høye doser metotreksat og hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet bør utvises når Vimovo administreres samtidig med metotreksat. Ved høydose metotreksatbehandling anbefales midlertidig seponering av Vimovo.

Sulfonylurea, hydantoiner

Naproksen er i stor grad bundet til plasmaalbumin og har derfor et teoretisk potensial for interaksjon med andre albuminbundne legemidler som sulfonylurea og hydantoiner. Pasienter som får naproksen samtidig med et hydantoin, sulfonamid eller sulfonylurea, bør følges opp for eventuell justering av dosen.

Klopidogrel

Resultater fra studier hos friske forsøkspersoner har vist en farmakokinetisk (PK)/farmakodynamisk (PD) interaksjon mellom klopidogrel (300 mg startdose/75 mg daglig vedlikeholdsdose) og esomeprazol (40 mg peroralt daglig), hvilket førte til redusert eksponering for den aktive metabolitten av klopidogrel med gjennomsnittlig 40 % og redusert maksimal hemming av (ADP-indusert) plateaggregering med gjennomsnittlig 14 %.

I en klinisk studie hos friske forsøkspersoner var det redusert eksponering med nesten 40 % for den aktive metabolitten av klopidogrel når en fast dosekombinasjon av esomeprazol 20 mg og acetylsalisylsyre 81 mg ble gitt med klopidogrel sammenlignet med klopidogrel alene. Maksimalt nivå for hemming av (ADP-indusert) plateaggregering hos disse forsøkspersonene var imidlertid det samme i begge grupper.

Ingen kliniske studier på interaksjon mellom klopidogrel og den faste dosekombinasjonen av naproksen+esomeprazol (Vimovo) er blitt utført.

Inkonsistente data om kliniske implikasjoner av en PK/PD interaksjon med esomeprazol på alvorlige kardiovaskulære hendelser er blitt rapportert fra både observasjons- og kliniske studier. Som forsiktighetsregel bør samtidig bruk av Vimovo og klopidogrel unngås (se pkt. 4.4).

Antikoagulantia og trombocyttaggregasjonshemmere

NSAID kan øke effekten av perorale antikoagulantia (f.eks. warfarin, dicoumarol), hepariner og trombocyttaggregasjonshemmere (se pkt. 4.4).

Samtidig administrasjon av 40 mg esomeprazol til pasienter som behandles med warfarin, har vist at til tross for en liten økning i plasmakonsentrasjonen (through) av den mindre potente R-isomeren av warfarin, var koagulasjonstidene innenfor etablerte grenseverdier. Fra bruk etter lansering er det imidlertid rapportert tilfeller med klinisk signifikant forhøyning av INR ved samtidig behandling med warfarin. Nøye monitorering anbefales når behandling med warfarin eller andre coumarinderivater initieres eller avsluttes.

Betareseptorblokkere

Naproksen og andre NSAID kan redusere den antihypertensive effekten av propranolol og andre betablokkere.

Probenecid

Samtidig behandling med probenecid øker nivåer av naproksen-anion i plasma og forlenger halveringstiden i plasma signifikant.

Legemidler hvor absorpsjonen er avhengig av gastrisk pH

Den gastriske syresuppresjonen ved behandling med esomeprazol og andre PPIer kan føre til redusert eller økt absorpsjon av legemidler med gastrisk pH-avhengig absorpsjon. I likhet med andre legemidler som øker aciditeten i magesekken kan absorpsjonen av legemidler som ketokonazol, itraconazol, posakonazol og erlotinib reduseres mens absorpsjonen av legemidler som digoksin kan økes ved behandling med esomeprazol. Samtidig bruk med posakonazol og erlotinib bør unngås. Samtidig behandling med omeprazol (20 mg daglig) og digoksin hos friske pasienter økte biotilgjengeligheten av digoksin med 10 % (opp til 30 % hos to av ti pasienter).

Annen informasjon vedrørende legemiddelinteraksjon

Studier som vurderte samtidig administrasjon av esomeprazol og enten naproksen (ikke-selektive NSAID) eller rofecoksib (COX-2-selektiv NSAID), avdekket ingen klinisk relevante interaksjoner.

Som med andre NSAID kan samtidig administrasjon av kolestyramin forsinke absorpsjonen av naproksen.

Hos friske frivillige resulterte samtidig administrasjon av 40 mg esomeprazol i en 32 % økning i området under plasma konsentrasjon-tid kurven (AUC) og en 31 % forlengelse av halveringstiden ($t_{1/2}$), men ingen signifikant økning i maksimale plasmakonsentrasjon av cisaprid. Det noe forlengede QTc-intervallet som ble observert etter administrasjon av cisaprid alene, ble ikke ytterligere forlenget da cisaprid ble gitt i kombinasjon med esomeprazol (se også pkt. 4.4).

Det er vist at esomeprazol ikke har noen klinisk relevante effekter på farmakokinetikken for amoksisillin og quinidin.

Esomeprazol hemmer CYP2C19, det viktigste enzymet for metabolisering av esomeprazol. Esomeprazol metaboliseres også av CYP3A4. Følgende er observert i forhold til disse enzymene:

- Samtidig administrasjon av 30 mg esomeprazol førte til en 45 % reduksjon i clearance for CYP2C19-substratet diazepam. Det er usannsynlig at denne interaksjonen er av klinisk betydning.
- Samtidig administrasjon av 40 mg esomeprazol førte til en 13 % økning i plasmaverdier (through) av fenytoin hos epileptikere.
- Samtidig administrasjon av esomeprazol og en kombinert inhibitor av CYP2C19 og CYP3A4, som vorikonazol, kan føre til mer enn en dobling av esomeprazoleksponeringen.
- Samtidig administrasjon av esomeprazol og en CYP3A4-hemmer (claritromycin 500 mg to ganger daglig) førte til en dobling av eksponeringen (AUC) for esomeprazol.

Dosejustering av esomeprazol er ikke nødvendig i noen av disse tilfellene.

Legemidler som er kjent for å indusere CYP2C19 eller CYP3A4 eller begge (som rifampicin og johannesurt) kan føre til reduserte serumnivåer av esomeprazol ved å øke metabolismen av esomeprazol.

Omeprazol samt esomeprazol virker som hemmere av CYP2C19. Omeprazol, gitt i doser på 40 mg til friske pasienter i en krysningstudie, økte C_{max} og AUC for cilostazol med henholdsvis 18 % og 26 %, og en av dens aktive metabolitter med henholdsvis 29 % og 69 %.

Data fra dyrestudier indikerer at NSAID kan øke risikoen for kramper assosiert med quinolon-antibiotika. Pasienter som tar quinolon, kan ha økt risiko for å utvikle kramper.

Legemiddel/interaksjoner i laboratorietester

Naproksen kan redusere blodplateaggregasjon og forlenge blødningstiden. Det må tas hensyn til denne effekten når blødningstider skal bestemmes.

Administrasjon av naproksen kan føre til økte urinverdier for 17-ketogene steroider pga. en interaksjon mellom legemidlet og/eller dets metabolitter med m-di-nitrobenzen som er brukt i denne analysen. Selv om 17-hydroksy-kortikosteroid-målinger (Porter-Silber-test) ikke ser ut til å være endret artefaktuelt, antydes det at behandling med naproksen bør seponeres midlertidig i 72 timer før adrenalfunksjonstester utføres dersom Porter-Silber-testen skal benyttes.

Naproksen kan påvirke noen urinanalyser på 5-hydroksyindoleddiksyre (5HIAA).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Naproksen:

Hemming av prostaglandinsyntesen kan ha en negativ innvirkning på graviditeten og/eller embryo-/fosterutviklingen. Data fra epidemiologiske studier indikerer en økt risiko for spontanabort, hjertemisdannelse og gastroschise etter bruk av en prostaglandinsyntesehemmer tidlig i svangerskapet. Den absolutte risikoen for kardiovaskulær misdannelse økte med mindre enn 1 %, opp til omtrent 1,5 %. Risikoen antas å øke med dose og behandlingsvarighet. Hos dyr har administrasjon av prostaglandinsyntesehemmere blitt vist å medføre økt pre- og postimplantasjonstap og embryo-/fosterdødelighet. I tillegg er det rapportert om økt forekomst av forskjellige misdannelser, inkludert kardiovaskulære, hos dyr som fikk en prostaglandinsyntesehemmer under den organogenetiske perioden (se pkt. 5.3).

Hos kvinner som prøver å bli gravide eller under første og andre trimester av svangerskapet, skal Vimovo ikke gis med mindre potensiell nytte for pasienten er større enn potensiell risiko for fosteret. Bruk av Vimovo fra og med svangerskapsuke 20 kan medføre oligohydramnion på grunn av renal dysfunksjon hos fosteret. Dette kan inntreffe kort tid etter behandlingsstart og vil vanligvis reverseres ved seponering. I tillegg har det blitt rapportert om innsnevring av ductus arteriosus ved behandling i andre trimester. I de fleste tilfellene gikk dette over etter avsluttet behandling. Hvis naproxen brukes av en kvinne som prøver å bli gravid, eller under første og andre trimester av svangerskapet, bør dosen derfor holdes så lav som mulig og behandlingens varighet være så kort som mulig. Antenatal monitorering for oligohydramnion og ductus arteriosus-innsnevring bør vurderes etter eksponering av Vimovo i flere dager fra svangerskapsuke 20 og utover. Vimovo skal seponeres hvis oligohydramnion eller ductus arteriosus-innsnevring blir påvist.

Under tredje trimester av svangerskapet kan alle prostaglandinsyntesehemmere utsette fosteret for:

- kardiopulmonal toksisitet (prematur innsnevring/lukking av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon),
- nedsatt nyrefunksjon (se over);

mot slutten av svangerskapet kan alle prostaglandinsyntesehemmere utsette moren og barnet for:

- mulig forlengelse av blødningstiden, en antiaggregasjonseffekt som kan forekomme også ved meget lave doser
- hemming av livmorsammentrekninger med forsinket eller forlenget fødsel

Vimovo er derfor kontraindisert under tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.3).

Esomeprazol:

Det foreligger begrensede data angående bruk av esomeprazol hos gravide kvinner. For den racemiske blandingen av omeprazol viser data fra et stort antall eksponerte graviditeter fra epidemiologiske studier verken misdannende eller føtotoksiske effekter. Dyrestudier med esomeprazol indikerer verken direkte eller indirekte skadelige effekter på embryo-/fosterutviklingen. Dyrestudier med den racemiske blandingen indikerer verken direkte eller indirekte skadelige effekter ved graviditet, fødsel eller på postnatal utvikling.

Amming

Naproksen utskilles i noen grad i morsmelk. Det er ikke kjent om esomeprazol utskilles i morsmelk hos mennesker. En publisert kasusrapport om den racemiske blandingen av omeprazol indikerte utskillelse i små mengder i morsmelk hos mennesker (vektjustert dose < 7 %). Vimovo må ikke brukes under amming.

Fertilitet

Bruk av NSAID som naproksen kan nedsette fertiliteten hos kvinner. Vimovo anbefales ikke til bruk hos kvinner som prøver å bli gravide (se pkt. 4.4).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Vimovo har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner; basert på at enkelte bivirkninger som er rapportert etter bruk av Vimovo (f.eks. svimmelhet), kan redusere reaksjonsevnen.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Esomeprazol med øyeblikkelig frisetting er inkludert i tablettensammensetningen for å redusere forekomst av gastrointestinale bivirkninger fra naproksen. Vimovo er vist å gi en signifikant reduksjon i forekomsten av gastriske sår og øvre gastrointestinale bivirkninger forbundet med NSAID sammenlignet med naproksen alene (se pkt. 5.1).

Ingen nye sikkerhetsfunn ble identifisert ved Vimovo-behandlingen i den totale studiepopulasjonen (n=1157) sammenlignet med de godt etablerte sikkerhetsprofilene til de enkelte virkestoffene naproksen og esomeprazol.

Tabellsammendrag av bivirkninger

Bivirkningene er klassifisert i henhold til hyppighet og organsystem. Frekvenskategoriene er definert i henhold til følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Vimovo

Følgende bivirkninger har vært rapportert hos pasienter som tok Vimovo i kliniske studier

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer			infeksjon	divertikulitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				eosinofili, leukopeni
Forstyrrelser i immunsystemet				hypersensitivitetsreaksjoner
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			appetittproblemer	Væskeretensjon, hyperkalemi, hyperurikemi
Psykiatriske lidelser			angst, depresjon, søvnløshet	Forvirring, unormale drømmer
Nevrologiske sykdommer		svimmelhet, hodepine, smaksforstyrrelser	parestesi, synkope	somnolens, skjelvinger
Sykdommer i øre og labyrint			tinnitus, vertigo	

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Hjertesykdommer			arytmi, palpitasjoner	hjerteinfarkt, takykardi
Karsykdommer		hypertensjon		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			astma, bronkospasme, dyspné	
Gastrointestinale sykdommer	dyspepsi	abdominale smerter, forstoppelse, diaré, øsofagitt, flatulens, gastriske sår/ duodenalsår*, gastritt, kvalme, oppkast	munntørrehet, eruktasjon, gastrointestinal blødning, stomatitt	glossitt, hematemese, rektal blødning
Hud- og underhudssykdommer		hudutslett	dermatitt, hyperhidrose, pruritus, urtikaria	alopesi, ekkymose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		artralgi	myalgi	
Sykdommer i nyre og urinveier				proteinuri, nyresvikt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				menstruasjonsforstyrrelser
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		ødem	asteni, tretthet, pyreksi	
Undersøkelser			unormale leverfunksjonstester, forhøyet serumkreatinin	

*som påvist ved rutinemessig endoskopi

Naproksen

Følgende bivirkninger har vært rapportert hos pasienter som tok naproksen i kliniske studier, og i rapporter etter markedsføring.

	Vanlige	Mindre vanlige/sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer	divertikulitt	aseptisk meningitt, infeksjon, sepsis
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		agranulocytose, aplastisk anemi, eosinofili, granulocytopeni, hemolytisk anemi, leukopeni, lymfadenopati, pancytopeni, trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet		anafylaktiske reaksjoner, anafylaktoide reaksjoner, hypersensitivitetsreaksjoner

	Vanlige	Mindre vanlige/sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		appetittproblemer, væskeretensjon, hyperglykemi, hyperkalemi, hyperurikemi, hypoglykemi, vektforandringer
Psykiatriske lidelser	depresjon, søvnløshet	agitasjon, angst, forvirring, unormale drømmer, hallusinasjoner, nervøsitet
Nevrologiske sykdommer	svimmelhet, tretthet, hodepine, uklarhet, vertigo	kognitiv dysfunksjon, koma, kramper, konsentrasjonsvansker, optisk neuritt, parestesi, synkope, tremor
Øyesykdommer	synsforstyrrelser	tåkesyn, konjunktivitt, opacitas corneae, papillødem, papillitt
Sykdommer i øre og labyrint	tinnitus, hørselsforstyrrelser	avekket hørsel
Hjertesykdommer	palpitasjoner	arytmi, kongestiv hjertesvikt, hjerteinfarkt, takykardi
Karsykdommer		hypertensjon, hypotensjon, vaskulitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	dyspné	astma, bronkospasme, eosinofil pneumonitt, pneumoni, pulmonalødem, respiratorisk depresjon
Gastrointestinale sykdommer	dyspepsi, abdominalsmerter, kvalme, brekninger/oppkast, diaré, forstoppelse, halsbrann, peptisk sår, stomatitt	munntørrhet, øsofagitt, gastriske sår, gastritt, glossitt, ructus, flatulens, gastrisk sår/duodenalsår, gastrointestinal blødning og/eller perforasjon, melena, hematemese, pankreatitt, kolitt, eksaserbasjon av tykktarmsbetennelse (ulcerøs kolitt, Crohns sykdom), ikke-peptisk gastrointestinal ulcerasjon, rektal blødning, ulcerøs stomatitt
Sykdommer i lever og galleveier		kolestase, hepatitt, gulsott, leversvikt
Hud- og underhudssykdommer	pruritus, ekkymose, purpura, utslett	alopesi, eksantem, urtikaria, bulløse reaksjoner inkludert Steven-Johnson-syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), erythema multiforme, erythema nodosum, fiksert medikamentutslett, lichen planus, systemisk lupus erythematosus (SLE), fotosensitiv dermatitt, fotosensitivitetsreaksjoner inkludert sjeldne tilfeller som ligner porfyria cutanea tarda (pseudoporfyri), eksfoliativ dermatitt, angionevrotisk ødem, pustulær reaksjon
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		muskelsvekkelse, myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier		glomerulær nefritt, hematuri, tubulointerstitiell nefritt (med mulig progresjon til nyresvikt), nefrotisk syndrom, oliguri/polyuri, proteinuri, nyresvikt, renal papillær nekrose, tubulær nekrose

	Vanlige	Mindre vanlige/sjeldne
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		infertilitet, menstruasjonsforstyrrelser
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Tretthet, ødem, svetting, tørste	asteni, malaise, pyreksi
Undersøkelser		unormale leverfunksjonstester, økt blødningstid, forhøyet serumkreatinin

Esomeprazol:

Følgende bivirkninger er identifisert eller mistenkt i de kliniske studiene for enterodrasjert esomeprazol og/eller fra bruk etter lansering. Ingen ble funnet å være doserelatert.

	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Frekvens ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			leukopeni, trombocytopeni	agranulocytose, pancytopeni	
Forstyrrelser i immunsystemet			hypersensitivitetsreaksjoner f.eks. feber, angioødem og anafylaktisk reaksjon/sjokk		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		perifert ødem	hyponatremi		hypo-magnesemi; alvorlig hypo-magnesemi kan føre til hypokalsemi. hypo-magnesemi kan også assosieres med hypokalemi.
Psykiatriske lidelser		søvnløshet	agitasjon, forvirring, depresjon	aggresjon, hallusinasjoner	
Nevrologiske sykdommer	hodepine	svimmelhet, parestesi, somnolens	smaksforstyrrelser		
Øyesykdommer			tåkesyn		
Sykdommer i øre og labyrint		vertigo			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			bronkospasme		

	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Frekvens ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	abdominalsmert er, diaré, flatulens, kvalme/oppkast, forstoppelse, kjertelpolypper i ventrikkelen (benigne)	munntørhet	stomatitt, gastrointestinal candidiasis	mikroskopisk kolitt	
Sykdommer i lever og galleveier		økning i leverenzymmer	hepatitt med eller uten gulsott	leversvikt, hepatisk encefalopati hos pasienter med eksisterende leversykdom	
Hud- og underhudssykdommer		dermatitt, pruritus, urtikaria, utslett	alopesi, fotosensitivitet	erytema multiforme, Stevens-Johnson- syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN), legemiddel- relatert reaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)	subakutt kutan lupus erythematosus (se pkt. 4.4).
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		brudd i hofte, håndledd og rygggrad (se pkt. 4.4)	artralgi, myalgi	muskelsvekkelse	
Sykdommer i nyre og urinveier				tubulointerstitiell nefritt (med mulig progresjon til nyresvikt)	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				gynekomasti	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonssstedet			illebefinnende, økt svetting		

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Naproxen

Data fra kliniske studier og epidemiologiske undersøkelser antyder at bruk av koksiber og enkelte typer NSAID (spesielt ved høye doser og langvarig behandling) kan være forbundet med en liten økning i risikoen for arterielle trombotiske hendelser (for eksempel hjerteinfarkt eller slag). Selv om data antyder at bruk av naproxen (1000 mg daglig) kan være forbundet med en lavere risiko, kan en liten risiko ikke utelukkes (se pkt. 4.4).

Ødem, hypertensjon og hjertesvikt er rapportert i forbindelse med NSAID-behandling.

De vanligste bivirkningene er av gastrointestinal natur. Peptiske sår, perforasjon eller gastrointestinal blødning, noen ganger fatal, spesielt hos eldre personer, kan forekomme (se pkt. 4.4). Det er etter administrasjon rapportert om kvalme, brekninger/oppkast, diaré, flatulens, forstoppelse, dyspepsi, magesmerter, melena, hematemese, ulcerøs stomatitt, eksaserbasjon av kolitt og Crohns sykdom (se pkt. 4.4 - Advarsler og forsiktighetsregler). Gastritt er observert sjeldnere.

Vimovo er formulert med esomeprazol for å redusere forekomsten av gastrointestinale bivirkninger fra naproksen og er vist å gi en betydelig reduksjon i forekomsten av gastriske sår og/eller duodenalsår og øvre gastrointestinale bivirkninger forbundet med NSAID, sammenlignet med naproksen alene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det foreligger ingen kliniske data om overdosering med Vimovo.

Eventuelle effekter av en overdosering med Vimovo vil forventes å primært gjenspeile effektene av en overdosering med naproksen.

Symptomer

Forbundet med en overdose naproksen

Signifikant naproksenoverdosering kan karakteriseres av slapphet, svimmelhet, søvnighet, epigastrisk smerte, abdominalt ubehag, halsbrann, fordøyelsesbesvær, kvalme, forbigående endringer i leverfunksjonen, hypoprotrombinemi, nedsatt nyrefunksjon, metabolsk acidose, apné, forvirring eller oppkast.

Gastrointestinal blødning kan forekomme. Hypertensjon, akutt nyresvikt, respiratorisk depresjon og koma kan forekomme, men er sjeldne. Anafylaktiske reaksjoner har vært rapportert med terapeutisk inntak av NSAID, og kan oppstå etter en overdose. Noen få pasienter har opplevd kramper, men det er ikke klart om dette var legemiddelrelatert eller ikke. Det er ikke kjent hvilken dose av legemidlet som vil være livstruende.

Forbundet med en esomeprazoloverdose

Symptomene som er beskrevet i forbindelse med overlagt esomeprazoloverdosering (begrenset erfaring med doser over 240 mg/dag) er forbigående. Enkeltdoser på 80 mg esomeprazol gav ingen rapporterte symptomer.

Behandling

Forbundet med naproksen

Pasienter må behandles med symptomatisk og støttende pleie etter en NSAID-overdose, spesielt med hensyn til gastrointestinale effekter og nyreskade. Det finnes ikke noe spesifikt antidot.

Hemodialyse reduserer ikke plasmakonsentrasjonen av naproksen pga. den høye graden av proteinbinding. Emese og/eller aktivt kull (60 til 100 g hos voksne, 1 til 2 g/kg hos barn) og/eller osmotisk avføringsmiddel kan indiseres hos pasienter med symptomer som sees innen 4 timer etter inntak eller etter en stor overdose. Tvungen diurese, alkalisering av urin eller hemoperfusjon er kanskje ikke nyttig pga. høy proteinbinding.

Forbundet med esomeprazol

Det finnes ikke noe spesifikt kjent antidot. Esomeprazol er i stor grad plasmaproteinbundet og er derfor ikke lett dialyserbar. Som med alle tilfeller av overdosering må behandlingen være symptomatisk, og generelle støttetiltak må benyttes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: naproksen og esomeprazol ATC-kode: M01AE52

Virkningsmekanisme

Vimovo er utviklet som en sekvensiell tablettformulering som kombinerer et lag esomeprazolmagnesium med øyeblikkelig frisetting og en enterodrasjert naproksenkjerne med forsinket frisetting. Derfor frigjøres esomeprazol i magen før naproksen blir frigjort i tynntarmen. Enterodrasjeringen hindrer naproksenfrigjøring ved pH-verdier < 5 og gir beskyttelse mot mulig lokal gastrisk toksisitet fra naproksen.

På grunn av den forsinkede frisettingen av naproksen er ikke Vimovo beregnet på og er ikke studert ved akutte smerter.

Naproksen er et NSAID med analgetiske og antipyretiske egenskaper. I likhet med andre NSAID er ikke virkningsmekanismen til naproksen-anion fullstendig kjent, men kan være knyttet til hemming av prostaglandinsyntetase.

Esomeprazol er S-enantiomeren av omeprazol og reduserer gastrisk syresekresjon gjennom en spesifikk, målrettet virkningsmekanisme. Esomeprazol er en svak base som blir konsentrert og omdannet til aktiv form i det svært sure miljøet i de sekretoriske canaliculi i parietalcellen, der den hemmer enzymet $H^+K^+-ATPase$ (syrepumpen) og hemmer både basal og stimulert syresekresjon.

Farmakodynamiske effekter

Effekt på gastrisk syresekresjon

En optimal effekt (oppretholdelse av høy gastrisk pH) ble oppnådd med Vimovo-formuleringen som inneholder 20 mg esomeprazol. Etter 9 dager med behandling to ganger daglig med Vimovo ble intragastrisk pH over 4 opprettholdt i gjennomsnittlig 17,1 timer (SD 3,1) hos friske frivillige. Den tilsvarende verdien for Nexium 20 mg var 13,6 timer (SD 2,4).

Andre effekter relatert til syrehemming

Ved behandling med antisekretoriske legemidler øker serumgastrin som respons på redusert syresekresjon. CgA øker også på grunn av reduksjon i syrenivået i magen. Det økte nivået av CgA kan forstyrre undersøkelser av nevroendokrine svulster. Publiserte litteraturreporter tyder på at behandling med protonpumpehemmere bør stoppes mellom fem dager og to uker før måling av CgA. Dette for at CgA-nivåene som feilaktig kan være forhøyet som følge av behandling med PPI, skal få normalisert seg.

Et økt antall enterochromaffin-lignende (ECL) celler, muligens forbundet med økt serumgastrinnivå, har vært observert hos noen pasienter på langvarig behandling med esomeprazol. Disse funnene antas å være uten klinisk relevans.

Ved langvarig behandling med antisekretoriske legemidler har det vært rapportert at gastrisk glandulære cyster har oppstått noe oftere. Slike forandringer er en fysiologisk konsekvens av uttalt syresekresjonshemming. De er godartede og ser ut til å være reversible.

Reduksjon av aciditet i ventriklen ved bruk av alle typer protonpumpehemmere øker antallet bakterier som normalt finnes i tarmen. Behandling med protonpumpehemmere kan føre til en svak økning i risiko for gastrointestinale infeksjoner som *Salmonella* og *Campylobacter* og, hos hospitaliserte pasienter, muligens også *Clostridium difficile*.

Klinisk effektivitet og sikkerhet

Samlet for de kliniske studiene ble Vimovo tatt av 491 pasienter i 6 måneder og av 135 i 12 måneder. I to randomiserte, dobbeltblinde, aktiv-kontrollerte studier ble insidensen av gastriske sår og duodenalsår betydelig redusert etter behandling med Vimovo sammenlignet med enterodrasjert naproksen 500 mg to ganger daglig (uten esomeprazol eller andre PPI) i løpet av en behandlingsperiode på 6 måneder. Deltakerne var i utgangspunktet utsatt for å utvikle NSAID-assosierte sår på grunn av høy alder eller tidligere historie med gastriske sår eller duodenalsår. Pasienter som testet positivt for *H pylori*, ble ekskludert fra disse studiene.

Forekomsten av gastriske sår for Vimovo var 5,6 % og for enterodrasjert naproksen 23,7 % (6-måneders data fra 2 endoskopistudier). Vimovo reduserte også signifikant forekomsten av duodenalsår i forhold til enterodrasjert naproksen (0,7 versus 5,4 %) (6-måneders data fra 2 endoskopistudier).

Vimovo reduserte også signifikant forekomsten av forhåndsspesifiserte NSAID-relaterte øvre gastrointestinale bivirkninger sammenlignet med enterodrasjert naproksen i disse studiene (53,3 % versus 70,4 % (sammenslåtte data)).

Vimovo-studiene inkluderte kun pasienter med risiko for å utvikle NSAID-relaterte gastroduodenalsår, som pasienter > 50 år eller pasienter med tidligere ukompliserte sår. Pasienter som samtidig brukte lavdose acetylsalisylsyre (LDA) fikk delta. Sub-gruppeanalyser bekreftet samme trend som ble observert for den samlede populasjonen angående Vimovos effektivitet i å forebygge gastrointestinale sår. Hos brukere av LDA var forekomsten av gastroduodenalsår 4,0 % (95 % KI 1,1-10,0 %) i Vimovo-gruppen (n=99) versus 32,4 % (95 % KI 23,4-42,3 %) i gruppen som kun fikk EC naproksen (n=102). Hos eldre personer ≥ 60 år var insidensen av gastroduodenalsår 3,3 % (95 % KI 1,3-6,7 %) versus 30,1 % (95 % KI 24,0-36,9 %) i Vimovo-gruppen (n=212) og i gruppen som kun fikk EC naproksen (n=209).

I to kliniske studier gav Vimovo mindre øvre abdominalt ubehag over en 6-månedersperiode sammenlignet med enterodrasjert naproksen, som målt ved symptomer på dyspepsi. En signifikant lavere andel av pasientene som tok Vimovo, avbrøt studien prematurlt på grunn av bivirkninger sammenlignet med pasienter som tok enterodrasjert naproksen alene (7,9 % versus 12,5 %); 4,0 % og 12,0 % av avbrudd var på grunn av øvre abdominale bivirkninger, inkludert duodenale magesår.

I to 12-ukers studier av pasienter med osteoartritt i kneet viste Vimovo (500 mg/20 mg gitt to ganger daglig) lignende smertereduksjon og funksjonsbedring, reduksjon i tid før smertelindring og reduksjon av avbrudd på grunn av bivirkninger, sammenlignet med celekoksib 200 mg én gang daglig.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Vimovo.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Naproksen

Etter en enkeltdose oppnås maks. plasmakonsentrasjon etter 3 til 5 timer, men ved samtidig matinntak forsinkes den med 8 timer eller mer. Ved steady state etter administrering av Vimovo to ganger daglig nås maksimal plasmakonsentrasjon av naproksen innen en gjennomsnittstid på 3 timer etter både morgen- og kveldsdose.

Bioekvivalens mellom Vimovo og enterodrasjert naproksen har vært demonstrert, basert på både målinger av areal under kurven for plasmakonsentrasjon og tid (AUC) og maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) av naproksen.

Naproksen absorberes raskt og fullstendig fra mage/tarmkanalen med en *in vivo* biotilgjengelighet på 95 %.

Steady state verdier med naproksen nås etter 4 til 5 dager.

Esomeprazol

Etter administrasjon av Vimovo to ganger daglig absorberes esomeprazol raskt med maksimal plasmakonsentrasjon innen en gjennomsnittstid på 0,5-0,75 timer etter morgen- og kveldsdosen på både den første administrasjonsdagen og ved steady state. Etter gjentatt dosering av Vimovo var C_{max} 2-3 ganger høyere og AUC 4-5 ganger høyere, sammenlignet med første administrasjonsdag. Dette er sannsynligvis delvis et resultat av økt absorpsjon på grunn av den farmakodynamiske effekten av esomeprazol med økt intragastrisk pH, noe som fører til redusert syrenedbrytning av esomeprazol i magesekken. En reduksjon av first-pass metabolisme og systemisk clearance av esomeprazol med gjentatt dosering bidrar også til de økte plasmakonsentrasjonene ved steady state (se Linearitet/ikke-linearitet).

Selv om AUC-området ved steady state var sammenlignbart for Nexium 20 mg én gang daglig og Vimovo to ganger daglig, henholdsvis 292,0-2279,0 nanogram/ml og 189,0-2931,0 nanogram/ml, var gjennomsnittseksposeringen 60 % høyere (KI: 1,28-1,93) for Vimovo. Dette kan forventes på grunn av at totaldosen med esomeprazol er forskjellig i Vimovo og Nexium (40 versus 20 mg). C_{max} var 60 % høyere (KI: 1,27-2,02) for Vimovo, noe som var forventet for en IR-formulering.

Administrasjon i forbindelse med måltid

Administrasjon av Vimovo sammen med mat påvirker ikke absorpsjonsgraden av naproksen, men forsinker signifikant absorpsjonen med ca. 8 timer og reduserer maksimal plasmakonsentrasjon med ca. 12 %.

Administrasjon av Vimovo sammen med mat forsinker ikke absorpsjonen av esomeprazol, men reduserer signifikant absorpsjonsgraden, noe som fører til redusert areal under kurven for plasmakonsentrasjon versus tid og maksimal plasmakonsentrasjon med henholdsvis 52 % og 75 %.

Administrasjon av Vimovo 30 minutter før inntak av mat har minimal eller ingen effekt på omfang av og tid til absorpsjon av naproksen og har ingen signifikant effekt på hastigheten eller omfanget av absorpsjon av esomeprazol sammenlignet med administrasjon under fastende forhold (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Naproksen

Naproksen har et distribusjonsvolum på 0,16 l/kg. Ved terapeutiske doser er naproksen mer enn 99 % bundet til albumin. Naproksen-anion har vært funnet i morsmelk hos ammende kvinner i en konsentrasjon tilsvarende ca. 1 % av maksimum naproksenkonsentrasjon i plasma (se pkt. 4.6).

Esomeprazol

Det tilsynelatende distribusjonsvolumet ved steady state hos friske personer er ca. 0,22 l/kg kroppsvekt. Esomeprazol er 97 % plasmaproteinbundet.

Biotransformasjon

Naproksen

30 % av naproksen metaboliseres i leveren av cytokrom P450-systemet (CYP), primært CYP2C9, til 6-O-desmetylnaproksen. Verken virkestoffet eller metabolittene induserer metaboliserende enzymer. Både naproksen og 6-O-desmetylnaproksen metaboliseres ytterligere til sine respektive acylglukuronidkonjugerte metabolitter.

Esomeprazol

Esomeprazol metaboliseres fullstendig av CYP-systemet. Størstedelen av metabolismen av esomeprazol avhenger av det polymorfe CYP2C19, som er ansvarlig for dannelsen av hydrokso- og desmetylmetabolittene til esomeprazol. Den gjenværende delen er avhengig av en annen spesifikk isoform, CYP3A4, som er ansvarlig for dannelsen av esomeprazolsulfon, hovedmetabolitten i plasma. Hovedmetabolittene til esomeprazol har ingen effekt på sekresjon av magesyre.

Eliminasjon

Naproxen

Etter administrasjon av Vimovo to ganger daglig, er gjennomsnittlig halveringstid for naproxen ca. 9 timer og 15 timer etter henholdsvis morgen- og kveldsdosen, uten endring med gjentatt dosering.

Clearance av naproxen er 0,13 ml/min/kg. Ca. 95 % av naproxen skilles ut i urinen uavhengig av dosering, hovedsakelig som naproxen (< 1 %), 6-O-desmetylnaproxen (< 1 %) eller deres konjugater (66 % til 92 %). Små mengder, 3 % eller mindre av administrert dose, skilles ut i avføringen. Hos pasienter med nyresvikt kan metabolittene akkumuleres (se pkt. 4.4).

Esomeprazol

Etter administrasjon av Vimovo to ganger daglig er gjennomsnittlig halveringstid for esomeprazol ca. 1 time etter både morgen- og kveldsdosen på dag 1, med litt lenger halveringstid ved steady state (1,2-1,5 timer).

Total plasmaclearance av esomeprazol er ca. 17 l/t etter en enkel dose og ca. 9 l/t etter gjentatt administrasjon.

Nesten 80 % av en peroral dose med esomeprazol blir utskilt som metabolitter i urinen, og resten utskilles i avføringen. Mindre enn 1 % av virkestoffet gjenfinnes i urinen.

Linearitet/ikke-linearitet

Naproxen

Ved doser med naproxen større enn 500 mg/dag er økningen i plasmanivåer lavere enn en proporsjonal økning. Dette skyldes en økning i clearance forårsaket av metning av plasmaproteinbinding ved høyere doser (gjennomsnittlig minimumskonsentrasjon ved steady state på 36,5, 49,2 og 56,4 mg/l med henholdsvis 500, 1000 og 1500 mg daglige doser med naproxen).

Esomeprazol

Arealet under kurven for plasmakonsentrasjon versus tid (AUC) for esomeprazol øker med gjentatt administrasjon av Vimovo. Denne økningen er doseavhengig og resulterer i et ikke-lineært dose-AUC-forhold etter gjentatt administrasjon. Denne tids- og doseavhengigheten skyldes delvis en reduksjon i førstegangsmetabolisme og systemisk clearance, som sannsynligvis oppstår fordi esomeprazol og/eller dets sulfonmetabolitt hemmer CYP2C19-enzymet. En økt absorpsjon av esomeprazol ved gjentatt administrasjon av Vimovo bidrar trolig også til tids- og doseavhengigheten (se Absorpsjon).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til Vimovo er ikke fastslått hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Naproxen: Farmakokinetikken til naproxen er ikke fastslått hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Siden naproxen, dets metabolitter og konjugater hovedsakelig skilles ut via nyrene, er det en potensiell risiko for at naproxenmetabolitter akkumuleres ved nyresvikt. Utskillelse av naproxen reduseres hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Vimovo er kontraindisert til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3).

Esomeprazol: Det er ikke utført studier med esomeprazol hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Siden nyrene utskiller metabolittene til esomeprazol, men ikke virkestoffet esomeprazol, forventes ikke metabolismen til esomeprazol å endres hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til Vimovo er ikke fastslått hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Naproxen: Farmakokinetikken til naproxen er ikke fastslått hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Kronisk leversykdom pga. alkoholisme og trolig også andre former for cirrhose reduserer total plasmakonsentrasjon av naproksen, men plasmakonsentrasjonen til ubundet naproksen økes. Betydningen av dette funnet for naproksenkomponenten av Vimovo-dosering er ukjent, men det anbefales å bruke den laveste effektive dosen.

Esomeprazol: Metabolismen av esomeprazol kan være svekket hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Den metabolske hastighet er redusert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og fører til en fordobling av arealet under kurven for plasmakonsentrasjon versus tid til esomeprazol.

Pasienter med alvorlig leversvikt må ikke få Vimovo (se pkt. 4.3).

Eldre personer

Det foreligger ingen spesifikke data vedrørende farmakokinetikken til Vimovo hos pasienter over 65 år.

Naproksen: Studier indikerer at selv om total plasmakonsentrasjon av naproksen er uendret, er ubundet plasmafraksjon av naproksen økt hos eldre personer, men den ubundne fraksjonen er < 1 % av total naproksenkonsentrasjon. Den kliniske signifikansen til dette funnet er uklar, men det er mulig at økningen av fritt naproksen i konsentrasjonen kan være forbundet med en økning av bivirkninger per gitt dose hos noen eldre pasienter.

Esomeprazol: Metabolismen av esomeprazol er ikke signifikant endret hos eldre pasienter (alder 71-80 år).

Personer med nedsatt CYP2C19-funksjon

Esomeprazol: Ca. 3 % av befolkningen mangler et funksjonelt CYP2C19-enzym og kalles dårlige metaboliserere. Hos slike personer metaboliseres esomeprazol sannsynligvis hovedsakelig via CYP3A4. Etter gjentatt administrasjon én gang daglig av 40 mg esomeprazol, var gjennomsnittlig areal under kurven for plasmakonsentrasjon versus tid ca. 100 % høyere hos dårlige metaboliserere enn hos pasienter som hadde et funksjonelt CYP2C19-enzym (gode metaboliserere). Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon økte med ca. 60 %.

Disse funnene har ingen implikasjoner for doseringen av Vimovo.

Kjønn

Esomeprazol: Etter en enkel dose med 40 mg esomeprazol er arealet under kurven for plasmakonsentrasjon versus tid ca. 30 % høyere hos kvinner enn hos menn. Det sees ingen kjønnsforskjeller etter gjentatt administrasjon én gang daglig. Disse funnene har ingen implikasjoner for doseringen av Vimovo.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det finnes ingen tilgjengelige ikke-kliniske data om kombinasjonen av virkestoffene. Det er ingen kjente interaksjoner mellom naproksen og esomeprazol som ville indikere eventuell ny eller synergistisk negativ farmakologi, farmako-/toksikokinetikk, toksisitet, fysisk/kjemisk interaksjon eller tolerabilitetsproblemer som følge av kombinasjonen.

Naproksen

Ikke-kliniske data avdekket ingen spesiell risiko for mennesker basert på konvensjonelle studier av gentoksisitet, karsinogent potensial, embryo-føtal toksisitet og fertilitet. Hovedfunnene ved toksisitetsstudier hos dyr med gjentatte, høye, perorale doser var gastrointestinal irritasjon og nyreskade, som begge tilskrives hemming av prostaglandinsyntesen. Peroral administrasjon av naproksen til drektige rotter i tredje trimester i peri- og postnatale studier resulterte i vanskelige fødsler. Dette er en kjent effekt for denne stoffgruppen.

Esomeprazol

Ikke-kliniske suppleringsstudier avdekket ingen spesiell risiko for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet og reproduksjonstoksisitet.

Karsinogenitetsstudier hos rotter med racemisk blanding har vist gastrisk ECL-cellehyperplasi og karsinoider. Slike gastriske effekter hos rotter er et resultat av vedvarende, uttalt hypergastrinemi sekundært til redusert produksjon av magesyre og er observert etter langvarig behandling hos rotter med inhibitorer av magesyresekresjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Krysskarmellosenatrium

Magnesiumstearat

Povidon K90

Silika, kolloidal vannfri

Drasjering

Karnaubavoks

Glyserolmonostearat 40-55

Hypromellose, type 2910 (3 mPas, 6 mPas og 50 mPas)

Jernoksid E172 (gul)

Makrogol 8000

Metakrylsyre-etylakrylatkopolymer (1:1) dispersjon 30 %

Metylparahydroksybenzoat E218*

Polydektrose

Polysorbat 80

Propylparahydroksybenzoat E216*

Natriumlaurilsulfat

Titandioksid E171

Trietylsitrat

Blekk til merking

Hypromellose, type 2910 (6 mPas)

Jernoksid E172 (svart)

Propylenglykol

*Disse konserveringsmidlene finnes i en filmdrasjeringsblanding og vil overføres til det ferdige produktet i svært små, ikke-funksjonelle mengder.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C.

Flaske: Oppbevar i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Blisterpakning: Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-flasker som inneholder tørkemiddel integrert i et barnesikret skrulokk av polypropylen uten induksjonsforsegling eller HDPE-flasker som inneholder tørkemiddel av silikagel med enten et barnesikret eller ikke-barnesikret (dispenseringspakke) skrulokk av polypropylen med induksjonsforsegling. Posen med tørkemiddel skal ikke spises.

Pakningsstørrelser: 6, 10, 20, 30, 60, 100, 180 eller 500 tabletter med modifisert frisetting.

Aluminium/aluminiumblisterpakke.

Pakningsstørrelser: 10, 20, 30, 60 eller 100 tabletter med modifisert frisetting.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Grünenthal GmbH
Zieglerstrasse 6
D-52078 Aachen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

09-7130

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 07.12.2010

Dato for siste fornyelse: 07.10.2015

10. OPPDATERINGSDATO

31.07.2023