

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vamtexar 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:

Hver tablett inneholder 24,055 mg laktose (som laktosemonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Tablett med modifisert frisetting med et gastroresistent lag som inneholder naproksen og et lag med umiddelbar utløsning som inneholder esomeprazol.

Tablettene med modifisert utløsning er avlange, bikonvekse (8,9 mm x 19,4 mm), gule, filmdrasjerte og glatte på begge sider.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

Vamtexar 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

Den anbefalte dosen 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 NSAID 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 nyttevirking.

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

#### Spesielle populasjoner

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon skal Vamtexar 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 NSAID som enkeltkomponenter. Behovet for fortsatt gastrobeskyttende behandling skal også vurderes på nytt.

Vamtexar 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 Vamtexar 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 NSAID som enkeltkomponenter. Behovet for fortsatt gastrobeskyttende behandling skal også vurderes på nytt.

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

##### *Eldre (> 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 NSAID som enkeltkomponenter. Behovet for fortsatt gastrobeskyttende behandling skal også vurderes på nytt.

##### *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av Vamtexar hos barn i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått. Ingen data er tilgjengelige.

#### Administrasjonsmåte

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

Det anbefales at Vamtexar 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.
- Historie med astma, elveblest eller allergiske reaksjoner induisert av administrering av acetylsalisylsyre eller andre NSAID (se pkt. 4.4)
- Graviditetens 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*)
- Vamtexar må ikke brukes sammen med atazanavir og nelfinavir (se pkt. 4.4 og 4.5).

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

##### Generelt

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

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

For å unngå overbehandling bør forskrivende lege med klinisk relevante intervaller, basert på individuelle risikoer og avhengig av karakteristikken og alvorlighetsgraden av den underliggende sykdommen, vurdere om det er mulig å oppnå tilstrekkelig smertelindring med lavere doser av NSAID som enkeltkomponent.

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 NSAID 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 risiko:

- Inducerbar 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.

##### Eldre

*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 Vamtexar 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 Vamtexar 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 Vamtexar med lavdose acetylsalisylsyre, se pkt. 4.5).

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

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

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

*Esomeprazol:* Ved eventuelle alarmsymptomer (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 kompenserende 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 naproxen og kan forekomme når som helst under behandling med Vamtexar (se pkt. 4.8). Akutt tubulointerstitiell nefritt kan utvikle seg til nyresvikt.

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

#### Bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Da naproxen 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. Vamtexar er kontraindisert til pasienter med en baseline kreatininclearance på mindre enn 30 ml/minutt (se pkt. 4.3).

Hemodialyse reduserer ikke plasmakonsentrasjonen av naproxen 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 Vamtexar. 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 naproxenmetabolitter 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 naproxen kan ytterligere øke risikoen for alvorlig blødning hos disse pasientene.

#### Hematologiske effekter

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

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 Vamtexar, 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:* Alvorlige hudreaksjoner, noen av dem fatale, inkludert eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelige, har blitt rapportert etter markedsføring i forbindelse med bruk av NSAID (se pkt. 4.8). Pasientene ser ut til å ha høyest risiko for disse reaksjonene tidlig i behandlingsforløpet, og i de fleste tilfellene inntreffer reaksjonen i løpet av den første behandlingsmåned. Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) har blitt rapportert hos pasienter som tar NSAID. Hvis det oppstår symptomer som tyder på disse reaksjonene, skal Vamtexar seponeres umiddelbart. Hvis pasienten har utviklet SJS, TEN eller DRESS ved bruk av Vamtexar, må behandlingen med Vamtexar ikke gjenopptas og skal seponeres permanent ved første forekomst av hudutslett, slimhinnelesjoner eller andre tegn på overfølsomhet.

*Esomeprazol:* Protonpumpehemmere er forbundet med svært sjeldne tilfeller av subakutt kutan lupus erythematosus (SCLE). Hvis lesjoner oppstår, spesielt i solesponerte overflater av huden, og hvis de ledsages av artralgi, bør pasienten raskt oppsøke medisinsk hjelp og helsepersonell bør vurdere å seponere Vamtexar. SCLE etter tidligere behandling med en protonpumpehemmer kan øke risikoen for SCLE med andre protonpumpehemmere.

#### Anafylaktiske (anafylaktoide) reaksjoner

*Naproksen:* Overfølsomhetsreaksjoner kan forekomme 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 Vamtexar 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 Vamtexar svekke fertiliteten hos kvinner og anbefales ikke til kvinner som prøver å bli gravide. Hos kvinner som har vanskeligheter med å bli gravide eller som er under utredning for infertilitet, bør seponering av Vamtexar vurderes (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, og Vamtexar 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 protonpumpehemmere (PPI) som esomeprazol i minst tre måneder og i de fleste tilfeller i et år. Alvorlige manifestasjoner av hypomagnesemi slik som utmattelse, tetani, delirium, 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, hovedsakelig 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.

#### Interferens med laboratorietester

Forhøyede nivåer av Kromogranin A (CgA) kan forstyrre undersøkelser av nevroendokrine svulster. For å unngå slike forstyrrelser, bør behandling med Vamtexar 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.

#### Laktose

Vamtexar inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Vamtexar 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 ved samtidig bruk (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 Vamtexar 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 Vamtexar 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 Vamtexar og andre NSAID, med unntak av lavdose acetylsalisylsyre ( $\leq 325$  mg/dag), anbefales ikke (se pkt. 4.4).

###### *Acetylsalisylsyre*

Vamtexar administreres med lavdose behandling med acetylsalisylsyre ( $\leq 325$  mg/dag). I kliniske studier hadde ikke pasienter som tok Vamtexar i kombinasjon med lavdose acetylsalisylsyre, økt forekomst av gastriske sår sammenlignet med pasienter som tok Vamtexar alene (se pkt. 5.1). Men samtidig bruk av acetylsalisylsyre og Vamtexar 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 Vamtexar bør intensivt overvåking av takrolimuskonsentrasjoner så vel som nyrefunksjon (kreatinin-clearance) 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. Forsiktighet bør utvises når NSAID administreres samtidig 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. Derfor, når NSAID og litium administreres samtidig, bør 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 Vamtexar administreres samtidig med metotreksat. Ved høydose metotreksatbehandling anbefales midlertidig seponering av Vamtexar.

### *Sulfonylurea, Hydantoiner*

Naproksen er sterkt bundet til plasmaalbumin; det har dermed 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 interaksjonen mellom klopido­grel og den faste dosekombinasjonen av naproksen+esomeprazol (Vamtexar) er 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 Vamtexar og klopido­grel unngås (se pkt. 4.4).

#### *Anti-koagulanter 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 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.

#### *Beta-reseptorblokkere*

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 af 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, itra­konazol, 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 legemiddelinteraksjoner

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 administrering av 40 mg esomeprazol i en 32 % økning i arealet under plasmakonsentrasjon-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 administrering 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 metabolisme av esomeprazol. Esomeprazol metaboliseres også av CYP3A4. Følgende er observert i forhold til disse enzymene:

- Samtidig administrasjon av 30 mg esomeprazol resulterte i en 45 % reduksjon i clearance av CYP2C19-substratet diazepam. Denne interaksjonen er usannsynlig å ha klinisk betydning.
- Samtidig administrasjon av 40 mg esomeprazol resulterte i en 13 % økning i plasmaverdier av fenytoin hos epileptiske pasienter.
- 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), resulterte i en dobling av eksponeringen (AUC) for esomeprazol.

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

Legemidler som er kjent for å indukere 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 personer i en krysningsstudie, økte  $C_{max}$  og AUC for cilostazol med henholdsvis 18 % og 26 %, og en av dets 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

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

Administrasjon av naproxen 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-hydroxysteroid-kortikosteroid-målinger (Porter-Silber-test) ikke ser ut til å være endret artefaktuelt, antydes det at behandling med naproxen bør seponeres midlertidig i 72 timer før adrenalfunksjonstester utføres dersom Porter-Silber-testen skal benyttes.

Naproxen kan påvirke noen urinanalyser av 5-hydroxyindoleddiksyre (5HIAA).

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

#### Naproxen:

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 graviditeten. 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 graviditeten, skal Vamtexar ikke gis med mindre potensiell nytte for pasienten er større enn potensiell risiko for fosteret. Bruk av Vamtexar fra og med graviditetsuke 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 naproksen brukes av en kvinne som prøver å bli gravid, eller under første og andre trimester av graviditeten, 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 Vamtexar i flere dager fra graviditetsuke 20 og utover. Vamtexar skal seponeres hvis oligohydramnion eller ductus arteriosus-innsnevring blir påvist.

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

- kardiopulmonal toksisitet (med for tidlig innsnevring / lukking av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon).
- nedsatt nyrefunksjon (se ovenfor).

moren og det nyfødte barnet ved slutten av graviditeten:

- mulig forlengelse av blødningstiden, en anti-aggregerende effekt som kan oppstå selv ved meget lave doser.
- hemming av livmorsammentrekninger som resulterer i forsinket eller forlenget fødsel.

Følgelig er Vamtexar kontraindisert i tredje trimester av graviditeten (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 %). Vamtexar må ikke brukes under amming.

#### Fertilitet

Bruk av NSAID som naproksen kan nedsette fertiliteten hos kvinner. Vamtexar 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**

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

#### 4.8 Bivirkninger

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Esomeprazol med øyeblikkelig frisetting er inkludert i tablettensammensetningen for å redusere forekomst av gastrointestinale bivirkninger fra naproksen. Vamtexar 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 Vamtexar-behandlingen i den totale studiepopulasjonen (n=1157) sammenlignet med de godt etablerte sikkerhetsprofilene til de enkelte virkestoffene naproksen og esomeprazol.

##### Bivirkningstabell

Bivirkninger er klassifisert etter frekvens og organsystemklasse. Frekvenskategorier 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 ifra tilgjengelige data).

##### **1 Vamtexar**

Følgende bivirkninger er rapportert hos pasienter som tar naproksen/esomeprazol under kliniske studier:

|                                                     | <b>Svært vanlige</b> | <b>Vanlige</b>                           | <b>Mindre vanlige</b>        | <b>Sjeldne</b>                            |
|-----------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>          |                      |                                          | infeksjon                    | divertikulitt                             |
| <b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>       |                      |                                          |                              | eosinofili, leukopeni                     |
| <b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>                |                      |                                          |                              | hypersensitivitetsreaksjoner              |
| <b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b> |                      |                                          | appetittproblemer            | væskeretensjon, hyperkalemi, hyperurikemi |
| <b>Psykiatriske lidelser</b>                        |                      |                                          | angst, depresjon, søvnløshet | forvirring, unormale drømmer              |
| <b>Nevrologiske sykdommer</b>                       |                      | svimmelhet, hodepine, smaksforstyrrelser | paraestesi, synkope          | somnolens, skjelvninger                   |
| <b>Sykdommer i øre og labyrinth</b>                 |                      |                                          | tinnitus, vertigo            |                                           |

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

\*som oppdaget ved planlagt rutinemessig endoskopi

## 2 Naproksen

Følgende bivirkninger er rapportert hos pasienter som tar naproksen under kliniske studier og gjennom rapporter etter markedsføring.

|                                            | <b>Vanlige</b> | <b>Mindre vanlige/sjeldne</b>         | <b>Ikke kjent</b> |
|--------------------------------------------|----------------|---------------------------------------|-------------------|
| <b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b> | divertikulitt  | aseptisk meningitt, infeksjon, sepsis |                   |

|                                                               |                                                   |                                                                                                                                      |  |
|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>                 |                                                   | agranulocytose, aplastisk anemi, eosinofli, granulocytopeni, hemolytisk anemi, leukopeni, lymfadenopati, pancytopeni, trombocytopeni |  |
| <b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>                          |                                                   | anafylaktiske reaksjoner, anafylaktoide reaksjoner, hypersensitivitetsreaksjoner                                                     |  |
| <b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>           |                                                   | appetittproblemer, væskeretensjon, hyperglykemi, hyperkalemi, hyperurikemi, hypoglykemi, vektforandringer                            |  |
| <b>Psykiatriske lidelser</b>                                  | depresjon, søvnløshet                             | agitasjon, angst, forvirring, unormale drømmer, hallusinasjoner, nervøsitet                                                          |  |
| <b>Nevrologiske sykdommer</b>                                 | svimmelhet, tretthet, hodepine, uklarhet, vertigo | kognitiv dysfunksjon, koma, kramper, konsentrasjonsvansker, optisk neuritt, parestesi, synkope, tremor                               |  |
| <b>Øyesykdommer</b>                                           | synsforstyrrelser                                 | tåkesyn, konjunktivitt, opacitas corneae, papillødem, papillitt                                                                      |  |
| <b>Sykdommer i øre og labyrint</b>                            | tinnitus, hørselsforstyrrelser                    | nedsatt hørsel                                                                                                                       |  |
| <b>Hjertesykdommer</b>                                        | palpitasjoner                                     | arytmi, kongestiv hjertesvikt, hjerteinfarkt, takykardi                                                                              |  |
| <b>Karsykdommer</b>                                           |                                                   | hypertensjon, hypotensjon, vaskulitt                                                                                                 |  |
| <b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b> | dyspné                                            | astma, bronkospasme, eosinofil pneumonitt, pneumoni, pulmonalødem, respiratorisk depresjon                                           |  |

|                                                                  |                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Gastrointestinale sykdommer</b>                               | dyspepsi, abdominalsmerter, kvalme, brekninger/oppkast, diaré, forstoppelse, halsbrann, peptisk sår, stomatitt | munntørighet, 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                                                                                           |                                                                                 |
| <b>Sykdommer i lever og galleveier</b>                           |                                                                                                                | kolestase, hepatitt, gulsott, leversvikt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                 |
| <b>Hud- og underhuds-sykdommer</b>                               | 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 | legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (se pkt. 4.4) |
| <b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>                 |                                                                                                                | muskelsvekkelse, myalgi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                 |
| <b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>                             |                                                                                                                | glomerulær nefritt, hematuri, tubulointerstitiell nefritt (med mulig progresjon til nyresvikt), nefrotisk syndrom, oliguri/polyuri, proteinuri, nyresvikt, renal papillær nekrose, tubulær nekrose                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                 |
| <b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>                |                                                                                                                | infertilitet, menstruasjonsforstyrrelser                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                 |
| <b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b> | tretthet, ødem, svetting, tørste                                                                               | asteni, malaise, pyreksi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                 |

|                      |  |                                                                                   |  |
|----------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Undersøkelser</b> |  | unormale<br>leverfunksjonstester, økt<br>blødningstid, forhøyet<br>serumkreatinin |  |
|----------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------|--|

### 3 *Esomeprazole*

Følgende bivirkninger er identifisert eller mistenkt i det kliniske studieprogrammet for enterisk belagt esomeprazol og/eller fra bruk etter markedsføring. Ingen ble funnet å være doserelaterte.

|                                                     | <b>Vanlig</b> | <b>Mindre vanlig</b>             | <b>Sjeldne</b>                                                                      | <b>Svert sjeldne</b>        | <b>Ikke kjent</b>                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------|---------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>       |               |                                  | leukopeni, trombocytopeni                                                           | agranulocytose, pancytopeni |                                                                                                                                           |
| <b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>                |               |                                  | hypersensitivitetsreaksjoner f.eks. feber, angioødem og anafylaktisk reaksjon/sjokk |                             |                                                                                                                                           |
| <b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b> |               | perifert ødem                    | hyponatremi                                                                         |                             | hypo-<br>magnesemi;<br>alvorlig hypo-<br>magnesemi kan føre til hypokalsemi.<br><br>hypo-<br>magnesemi kan også assosieres med hypokalemi |
| <b>Psykiatriske lidelser</b>                        |               | søvnløshet                       | agitasjon, forvirring, depresjon                                                    | aggresjon, hallusinasjoner  |                                                                                                                                           |
| <b>Nevrologiske sykdommer</b>                       | hodepine      | svimmelhet, parestesi, somnolens | smaksforstyrrelser                                                                  |                             |                                                                                                                                           |

|                                                               |                                                                                                            |                                                  |                                         |                                                                                                                                                             |                                                  |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Øyesykdommer</b>                                           |                                                                                                            |                                                  | tåkesyn                                 |                                                                                                                                                             |                                                  |
| <b>Sykdommer i øre og labyrint</b>                            |                                                                                                            | vertigo                                          |                                         |                                                                                                                                                             |                                                  |
| <b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b> |                                                                                                            |                                                  | bronkospasme                            |                                                                                                                                                             |                                                  |
| <b>Gastrointestinale sykdommer</b>                            | abdominalsmarter, diaré, flatulens, kvalme/oppkast, forstoppelse, kjertelpolypper i ventrikkelen (benigne) | munntørrehet                                     | stomatitt, gastrointestinal candidiasis | mikroskopisk kolitt                                                                                                                                         |                                                  |
| <b>Sykdommer i lever og galleveier</b>                        |                                                                                                            | økning i leverenzymmer                           | hepatitt med eller uten gulsott         | leversvikt, hepatisk encefalopati hos pasienter med eksisterende leversykdom                                                                                |                                                  |
| <b>Hud- og underhudssykdommer</b>                             |                                                                                                            | 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) |
| <b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>              |                                                                                                            | brudd i hofte, håndledd og ryggrad (se pkt. 4.4) | artralgi, myalgi                        | muskelsvekkelse                                                                                                                                             |                                                  |

|                                                                  |  |  |                              |                                                                  |  |
|------------------------------------------------------------------|--|--|------------------------------|------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>                             |  |  |                              | tubulointerstitiell nefritt (med mulig progresjon til nyresvikt) |  |
| <b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>                |  |  |                              | gynecomasti                                                      |  |
| <b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b> |  |  | illibefinnende, 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.

Vamtexar er formulert med esomeprazol for å redusere forekomsten av gastrointestinale bivirkninger fra naproxen 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 naproxen 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 Direktoratet for medisinske produkter: [www.dmp.no/meldeskjema](http://www.dmp.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

Det er ingen kliniske data på overdosering med Vamtexar.

Eventuelle effekter av en overdose med Vamtexar forventes primært å reflektere effekten av en overdose med naproxen.

#### Symptomer

*Relatert til overdosering av naproxen*

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.

#### *Relatert til overdosering av esomeprazol*

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

##### *Relatert til 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. Emesis 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.

##### *Relatert til 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

Naproksen/esomeprazol er utviklet som en sekvensiell tablettformulering som kombinerer et lag esomeprazolmagnesium med øyeblikkelig frisetting og en enterodrasjert naproksenkerne 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 Vamtexar 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 prostaglandinsyntetasen.

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 naproksen/esomeprazol-formuleringen som inneholder 20 mg esomeprazol. Etter 9 dager med behandling to ganger daglig med naproksen/esomeprazol 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 effekt og sikkerhet

Samlet for de kliniske studiene ble naproksen/esomeprazol 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 naproksen/esomeprazol 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 naproksen/esomeprazol var 5,6 % og for enterodrasjert naproksen 23,7 % (6-måneders data fra 2 endoskopistudier). Naproksen/esomeprazol reduserte også signifikant forekomsten av duodenalsår i forhold til enterodrasjert naproksen (0,7 versus 5,4 %) (6-måneders data fra 2 endoskopistudier).

Naproksen/esomeprazol 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)).

Naproxen/esomeprazol-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 effektivitet av naproxen/esomeprazol i å forebygge gastrointestinale sår. Hos brukere av LDA var forekomsten av gastroduodenalsår 4,0 % (95 % KI 1,1-10,0 %) i naproxen/esomeprazol-gruppen (n=99) versus 32,4 % (95 % KI 23,4-42,3 %) i gruppen som kun fikk EC naproxen (n=102). Hos eldre personer  $\geq 60$  år var insidensen av gastroduodenalsår 3,3 % (95 % KI 1,3-6, 7 %) versus 30,1 % (95 % KI 24,0-36,9 %) i naproxen/esomeprazol-gruppen (n=212) og i gruppen som kun fikk EC naproxen (n=209).

I to kliniske studier gav naproxen/esomeprazol mindre øvre abdominalt ubehag over en 6-månedersperiode sammenlignet med enterodrasjert naproxen, som målt ved symptomer på dyspepsi. En signifikant lavere andel av pasientene som tok naproxen/esomeprazol, avbrøt studien prematurt på grunn av bivirkninger sammenlignet med pasienter som tok enterodrasjert naproxen 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 naproxen/esomeprazol (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 naproxen/esomeprazol.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

#### *Naproxen*

Etter administrering av 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 naproxen/esomeprazol to ganger daglig nås maksimal plasmakonsentrasjon av naproxen innen en gjennomsnittstid på 3 timer etter både morgen- og kveldsdose.

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

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

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

#### *Esomeprazol*

Etter administrasjon av naproxen/esomeprazol 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 naproxen/esomeprazol 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 esomeprazol 20 mg én gang daglig og naproksen/esomeprazol 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 naproksen/esomeprazol. Dette kan forventes på grunn av at totaldosen med esomeprazol er forskjellig i naproksen/esomeprazol og esomeprazol (40 versus 20 mg).  $C_{max}$  var 60 % høyere (KI: 1,27-2,02) for naproksen/esomeprazol, noe som var forventet for en IR-formulering.

#### *Administrasjon i forbindelse med måltid*

Administrasjon av naproksen/esomeprazol 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 naproksen/esomeprazol 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 naproksen/esomeprazol 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 6-0-desmetylnaproksen. Verken virkestoffet eller metabolittene induserer metaboliserende enzymer. Både naproksen og 6-0-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 hydroksy- 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

##### *Naproksen*

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

Clearance av naproksen er 0,13 ml/min/kg. Ca. 95 % av naproksen skilles ut i urinen uavhengig av dosering, hovedsakelig som naproksen (< 1 %), 6-O-desmetylnaproksen (< 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 naproksen/esomeprazol 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

##### *Naproksen*

Ved doser med naproksen 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 naproksen).

##### *Esomeprazol*

Arealet under kurven for plasmakonsentrasjon versus tid (AUC) for esomeprazol øker med gjentatt administrasjon av naproksen/esomeprazol. 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 naproksen/esomeprazol bidrar trolig også til tids- og doseavhengigheten (se Absorpsjon).

#### Spesielle populasjoner

##### Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til naproksen/esomeprazol er ikke fastslått hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

*Naproksen:* Farmakokinetikken til naproksen er ikke fastslått hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Siden naproksen, dets metabolitter og konjugater hovedsakelig skilles ut via nyrene, er det en potensiell risiko for at naproksenmetabolitter akkumuleres ved nyresvikt. Utskillelse av naproksen reduseres hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Vamtexar 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 Vamtexar er ikke fastslått hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

*Naproksen:* Farmakokinetikken til naproksen 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 Vamtexar-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 plasmakonsentrasjons-tidskurven for esomeprazol.

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

#### Eldre

Det foreligger ingen spesifikke data vedrørende farmakokinetikken til Vamtexar 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 Vamtexar.

#### 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 Vamtexar.

### **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. 23

#### *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 Hjelpetoffer**

#### Tablettkjerne

Silika, kolloidal vannfri

Metakrylsyreetylakrylatkopolymer 1:1, dispersjon 30 %

Polysorbat 80

Glyserolmonostearat 40-55

Trietylsitrat

Laktosemonohydrat

Krysskarmellosenatrium

Natriumstearyl fumarat

Cellulose, mikrokrySTALLinsk type 112

Cellulose, mikrokrySTALLinsk type 302

Magnesiumoksid, lett

Povidon K30

Kalsiumstearat

#### Drasjering

Hypromellose (E464)

Makrogol 400 (E1521)

Titandioksid (E171)

Gult jernoksid (E172)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år.

Etter første åpning av boksen: 60 dager

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25 °C

Oppbevar i originalpakningen for å beskytte mot lys.  
Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

#### **6.5      Emballasje (type og innhold)**

HDPE-boks som inneholder tørkemiddel av silikagel (for å holde tablettene tørre) og lukket med en induksjonsforsegling av aluminium og en skrukork. Beholderen som inneholder tørkemidlet, er ikke ment å konsumeres.

Pakningsstørrelser: 30 og 60 tabletter med modifisert frisetting.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6      Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler.

### **7.      INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 København S  
Danmark

### **8.      MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

22-15030

### **9.      DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. november 2024  
Dato for siste fornyelse:

### **10.     OPPDATERINGSDATO**

21.02.2025