

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vimovo 500 mg/20 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 500 mg Naproxen und 20 mg Esomeprazol (als Magnesium Trihydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Vimovo enthält 0,02 mg Methyl-para-hydroxybenzoat und 0,01 mg Propyl-para-hydroxybenzoat (siehe Abschnitt 4.4. und 6.1).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung, die magensaftresistent beschichtetes Naproxen und filmbeschichtetes Esomeprazol enthält.

18x9,5 mm, ovale, bikonvexe, gelbe Tablette mit der schwarzen Prägung „500/20“.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Vimovo ist indiziert zur symptomatischen Behandlung von Arthrose, rheumatoider Arthritis und ankylosierender Spondylitis bei Erwachsenen mit Risiko zur Entstehung von gastrischen und/oder duodenalen Ulcera, die durch nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) hervorgerufen werden können, und bei welchen eine Behandlung mit geringeren Dosierungen Naproxen oder anderer NSAR als nicht ausreichend erachtet wird.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Anwendung

Die empfohlene Dosierung beträgt 1 Tablette (500 mg/20 mg) zweimal täglich.

Unerwünschte Nebenwirkungen von Naproxen können minimiert werden, wenn die niedrigste wirksame Dosierung für die kürzeste mögliche Zeitdauer (siehe Abschnitt 4.4) angewendet wird. Für Patienten ohne vorhergehende NSAR Behandlung sollten niedrigere Tagesdosierungen von Naproxen oder einem anderen NSAR in Erwägung gezogen werden. Zu diesem Zweck sind nicht fix kombinierte Produkte erhältlich. Wenn eine tägliche Naproxen Dosis von 1000 mg (500 mg zweimal täglich) keine geeignete Dosierung darstellt, sollte auf eine alternative Behandlung mit einer niedrigeren Dosis Naproxen oder auf andere NSARs mit einem nicht fix kombinierten Produkt gewechselt werden.

Um individuelle Behandlungserfolge zu erzielen, sollte die Behandlung unter regelmäßiger Kontrolle der Patienten fortgeführt werden. Bei ausbleibendem Behandlungserfolg oder einer Verschlechterung soll die Behandlung abgebrochen werden.

Aufgrund der verzögerten Freisetzung durch die magensaftresistente Beschichtung von Naproxen (3-5 Stunden) ist Vimovo nicht zur schnellen Symptomverbesserung bei akuten Schmerzen (z. B. Zahnschmerzen) vorgesehen. Zur Behandlung von Schüben von Arthrose, rheumatoider Arthritis und ankylosierender Spondylitis hingegen ist Vimovo geeignet.

### Besondere Patientengruppen

#### *Nierenfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen sollte Vimovo mit Vorsicht angewendet werden, und die Nierenfunktion sollte engmaschig kontrolliert werden. Eine Reduktion der täglichen Naproxen Dosis sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Wenn eine tägliche Naproxen Dosis von 1000 mg (500 mg zweimal täglich) keine geeignete Dosierung darstellt, sollte auf eine alternative Behandlung mit einer niedrigeren Dosis Naproxen oder auf andere NSARs mit einem nicht fix kombinierten Produkt gewechselt werden. Zusätzlich sollte der Bedarf der Fortführung einer Magenschutzbehandlung reevaluiert werden.

Vimovo ist kontraindiziert bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin Clearance < 30 ml/Minute), da eine Akkumulation von Naproxen Metaboliten bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen und Dialysepatienten beobachtet wurde (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

#### *Leberfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen sollte Vimovo mit Vorsicht angewendet werden, und die Leberfunktion sollte engmaschig kontrolliert werden. Eine Reduktion der täglichen Naproxen Dosis sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Wenn eine tägliche Naproxen Dosis von 1000 mg (500 mg zweimal täglich) keine geeignete Dosierung darstellt, sollte auf eine alternative Behandlung mit einer niedrigeren Dosis Naproxen oder auf andere NSARs mit einem nicht fix kombinierten Produkt gewechselt werden. Zusätzlich sollte der Bedarf der Fortführung einer Magenschutzbehandlung reevaluiert werden.

Vimovo ist bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

#### *Ältere Patienten (> 65 Jahre)*

Ältere Patienten haben ein erhöhtes Risiko des Auftretens ernsthafter Folgen von Nebenwirkungen (siehe Abschnitte 4.4. und 5.2). Wenn eine tägliche Naproxen Dosis von 1000 mg (500 mg zweimal täglich) keine geeignete Dosierung darstellt (z.B. bei älteren Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder geringem Körpergewicht), sollte auf eine alternative Behandlung mit einer niedrigeren Dosis Naproxen oder auf andere NSARs mit einem nicht fix kombinierten Produkt gewechselt werden. Zusätzlich sollte der Bedarf der Fortführung einer Magenschutzbehandlung reevaluiert werden.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vimovo bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Vimovo muss als Ganzes mit Wasser geschluckt werden und darf nicht zerbrochen, gekaut oder zerstoßen werden.

Es wird empfohlen, Vimovo mindestens 30 Minuten vor den Mahlzeiten einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2).

## **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, substituierte Benzimidazole oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Asthma, Urticaria oder allergische Reaktionen, in Folge der Anwendung von Acetylsalicylsäure oder anderen NSAR in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.4).
- Drittes Trimester der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

- Schwere Leberfunktionsstörungen (z. B. Childs-Pugh C).
- Schwere Herzinsuffizienz
- Schwere Nierenfunktionsstörungen
- Aktive peptische Ulzerationen (siehe Abschnitt 4.4., gastrointestinale Effekte *Naproxen*)
- Gastrointestinale Blutungen, zerebrovaskuläre Blutungen oder andere Blutungsstörungen (siehe Abschnitt 4.4, Hämatologische Effekte)
- Vimovo darf nicht gemeinsam mit Atazanavir und Nelfinavir angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Allgemein

Die Kombination von Vimovo mit anderen NSARs, inklusive Cyclooxygenase-2 selektiven Inhibitoren, sollte vermieden werden wegen des gehäuften Risikos, schwerwiegende, NSAR-bezogene Nebenwirkungen hervorzurufen. Vimovo kann mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Unerwünschte Nebenwirkungen können minimiert werden, wenn die niedrigste wirksame Dosierung für die kürzeste mögliche Zeitdauer angewendet wird, die zur Symptomkontrolle nötig ist (siehe Abschnitt 4.2 und GI sowie kardiovaskuläre Effekte unten).

Zur Vermeidung einer Übertherapie sollte der verschreibende Arzt in klinisch sinnvollen Intervallen, basierend auf den individuellen Risiken sowie der Charakteristik und Schwere der zugrundeliegenden Erkrankung untersuchen, ob eine ausreichende Schmerzkontrolle mit einer niedrigeren NSAR-Dosis eines nicht fix kombinierten Produktes möglich ist.

Wenn eine tägliche Naproxen Dosis von 1000 mg (500 mg zweimal täglich) keine geeignete Dosierung darstellt, sollte auf eine alternative Behandlung mit einer niedrigeren Dosis Naproxen oder auf andere NSARs mit einem nicht fix kombinierten Produkt gewechselt werden. Zusätzlich sollte der Bedarf der Fortführung einer Magenschutzbehandlung reevaluiert werden.

Risikofaktoren für die Entstehung von NSAR assoziierten gastrointestinalen Komplikationen sind unter anderem hohes Alter, gleichzeitige Anwendung von Antikoagulantien, Corticosteroide, andere NSAR (inklusive niedrig dosierte Acetylsalicylsäure), beeinträchtigende kardiovaskuläre Erkrankungen, *Helicobacter pylori* Infektionen, sowie gastrische und/oder duodenale Ulcera, bzw. Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt in der Anamnese.

Naproxen sollte bei Patienten mit den nachfolgenden Erkrankungen nur nach strenger Nutzen-Risiko Beurteilung angewendet werden:

- Induzierbare Porphyrie
- Systemischer Lupus Erythematosus und gemischte Bindegewebserkrankung, da bei diesen Patienten in seltenen Fällen aseptische Meningitis beobachtet wurden.

Bei Patienten unter Langzeit-Behandlung (vor allem jene, die länger als ein Jahr behandelt werden) sollten regelmäßig Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden.

Vimovo enthält sehr geringe Spuren von Methyl- und Propyl-para-hydroxybenzoat, die allergische Reaktionen auslösen können (möglicherweise verzögert) (siehe Abschnitte 2 und 6.1).

##### Ältere Patienten

###### *Naproxen*

Ältere Patienten weisen eine erhöhte Häufigkeit an NSAR assoziierten Nebenwirkungen auf, besonders gastrointestinale Blutungen und Perforationen, die tödlich sein können (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2). Die Esomeprazol Komponente in Vimovo verringerte die Häufigkeit des Auftretens von Ulcera bei älteren Patienten.

## Gastrointestinale Effekte

### *Naproxen*

Über gastrointestinale Blutungen, Ulcerationen oder Perforationen, die tödlich sein können, wurde im Zusammenhang mit allen NSAR zu jeder Zeit der Behandlung berichtet, mit oder ohne Auftreten von Warnsymptomen oder vorangegangener schwerer gastrointestinaler Ereignissen in der Anamnese.

Das Risiko für gastrointestinale Blutungen, Ulcerationen oder Perforationen, bedingt durch NSAR, ist höher bei steigender NSAR Dosierung, bei Patienten mit Ulcusanamnese, insbesondere verbunden mit Komplikationen durch Blutungen oder Perforationen (siehe Abschnitt 4.3) oder bei älteren Patienten. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten möglichen Dosierung beginnen. Eine Kombinationstherapie mit schützenden Wirkstoffen (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpen Inhibitoren) sollte für diese Patienten in Betracht gezogen werden, ebenso wie für Patienten, die gleichzeitig mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure oder mit anderen Arzneimitteln, welche das gastrointestinale Risiko erhöhen (siehe unten und 4.5), behandelt werden. Die Esomeprazol Komponente in Vimovo ist ein Protonenpumpen Inhibitor.

Patienten mit Ereignissen gastrointestinaler Toxizität in der Anamnese, insbesondere ältere Patienten, sollten besonders zu Beginn der Behandlung alle ungewöhnlichen abdominalen Symptome (besonders gastrointestinale Blutungen) bekannt geben.

Vorsicht ist bei Patienten angebracht, die NSAR gemeinsam mit Behandlungen anwenden, welche zu einem erhöhten Risiko von Ulzerationen oder Blutungen führen, wie z. B. orale Corticosteroide, Antikoagulanzen, wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahme Inhibitoren oder Thrombozytenaggregationshemmer, wie Acetylsalicylsäure (für Informationen über die Anwendung von Vimovo mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure, siehe Abschnitt 4.5).

Ulcera-Komplikationen, wie Blutungen, Perforationen und Obstruktionen wurden in den Studien mit Vimovo nicht untersucht.

Die Behandlung mit Vimovo sollte abgebrochen werden, wenn bei den Patienten gastrointestinale Blutungen oder Ulcerationen auftreten (siehe Abschnitt 4.3).

NSAR sollten bei Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen in ihrer Anamnese (ulcerative Colitis, Crohn'sche Erkrankung) mit Vorsicht angewendet werden, da sich die Erkrankung verschlechtern könnte (siehe Abschnitt 4.8).

### *Esomeprazol*

Beim Auftreten von beunruhigenden Symptomen (z. B. deutlichem unbeabsichtigten Gewichtsverlust, wiederholtem Erbrechen, Dysphagie, Bluterbrechen oder Blutstuhl) und bei Verdacht auf ein Magengeschwür oder bei bekanntem Magengeschwür soll eine bösartige Krankheit ausgeschlossen werden, da die Behandlung mit Esomeprazol-Magnesium-Trihydrat die Symptome verschleiern und eine Diagnose verzögern kann.

Trotz des Zusatzes von Esomeprazol in den Kombinationstabletten kann es zu Dyspepsie kommen (siehe Abschnitt 5.1).

Die Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren kann zu einem leicht erhöhten Risiko für gastrointestinale Infektionen mit Salmonella und Campylobacter führen (siehe Abschnitt 5.1).

Esomeprazol kann, so wie alle säureblockierenden Arzneimittel, die Resorption von Vitamin B<sub>12</sub> aufgrund von Hypo- oder Achlorhydrie verringern. Darauf muss bei Patienten mit geringen Vitamin B<sub>12</sub>-Speichern oder bei Patienten mit einem Risiko für reduzierte Vitamin B<sub>12</sub>-Resorption während einer Langzeitbehandlung geachtet werden.

## Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Effekte

### *Naproxen*

Geeignete Kontrolluntersuchungen und Beratungen sind für Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mäßiger Herzinsuffizienz in der Anamnese erforderlich, da über Flüssigkeitsretention und Ödeme im Zusammenhang mit NSAR Therapie berichtet wurde.

Klinische Studien und epidemiologische Daten weisen darauf hin, dass es im Zusammenhang mit COX-2 Inhibitoren und einigen NSARs (vor allem bei hohen Dosierungen und Langzeit-Behandlungen) zu einem geringfügig erhöhten Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse (z. B. Herzinfarkt oder Schlaganfall) kommen kann. Obwohl die Daten darauf hinwiesen, dass dieses Risiko durch die Anwendung von Naproxen (täglich 1000 mg) geringer ist, kann ein geringes Restrisiko jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Patienten mit unbehandelter Hypertonie, Herzinsuffizienz, bestehenden ischämischen Herzerkrankungen, peripheren Arterienerkrankungen und/oder zerebrovaskulären Erkrankungen sollten nur nach sorgfältiger Abwägung mit Naproxen behandelt werden. Ähnliche Überlegungen sind bei Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) erforderlich.

## Renale Effekte

### *Naproxen*

Durch die Langzeitbehandlung mit NSAR kam es zu renalen papillären Nekrosen und anderen renalen Schädigungen. Über renale Toxizität wurde ebenfalls bei Patienten berichtet, bei denen renale Prostaglandine die kompensatorische Wirkung in der Aufrechterhaltung der renalen Perfusion übernehmen. Bei diesen Patienten kann es durch die NSAR Behandlung zu einer dosisabhängigen Reduktion der Prostaglandinbildung und zu einer Verminderung der Nierendurchblutung kommen, wodurch eine manifeste renale Dekompensation ausgelöst werden kann. Hochrisikopatienten für eine solche Reaktion sind Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, Hypovolämie, Herzinsuffizienz, Leberfunktionsstörungen, Salzverlust sowie Patienten, die Diuretika, Angiotensin Converting Enzym (ACE)-Hemmer oder Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten einnehmen und ältere Patienten. Normalerweise kommt es nach Absetzen der NSAR Therapie zur Wiederherstellung des Zustandes vor Beginn der Behandlung (siehe auch unten und Abschnitt 4.2 und 4.5).

### Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Da Naproxen und seine Metaboliten zum Großteil (95%) durch glomeruläre Filtration über den Harn ausgeschieden werden, sollte es bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nur mit großer Vorsicht angewandt werden. Der Serumkreatininspiegel und/oder die Kreatinin Clearance sollten regelmäßig kontrolliert werden.

Vimovo ist für Patienten mit einer basalen Serumkreatinin Clearance von weniger als 30 ml/Minute kontraindiziert.

Hämodialyse verringert die Plasmakonzentration von Naproxen aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung nicht.

Bei bestimmten Patienten, besonders bei solchen mit beeinträchtigter Nierendurchblutung aufgrund extrazellulärer Volumenabnahme, Leberzirrhose, Natriumretention, kongestiven Herzerkrankungen und bestehenden Nierenerkrankungen sollte die Nierenfunktion vor und während der Vimovo Therapie überwacht werden. Einige ältere Patienten mit vermutlich eingeschränkter Nierenfunktion sowie Patienten, welche mit Diuretika, ACE-Hemmern oder Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten behandelt werden, fallen ebenfalls in diese Kategorie. Um bei diesen Patienten eine übermäßige Akkumulation der Naproxen Metaboliten zu vermeiden, sollte eine Reduktion der täglichen Naproxen Dosis in Betracht gezogen werden.

## Hepatische Effekte

Grenzwertige Erhöhungen von einem oder mehreren Leberwerten können bei Patienten, die NSARs einnehmen, auftreten. Hepatische Anomalitäten sind eher die Folge einer Hypersensibilität als einer direkten Toxizität. Es wurde über seltene Fälle von schweren hepatischen Reaktionen, inklusive

Gelbsucht und schwerer plötzlich ausbrechender Hepatitis, Lebernekrosen und Leberversagen, einige mit tödlichem Ausgang, berichtet.

#### Hepatorenales Syndrom

Die Behandlung mit NSARs könnte mit akutem Nierenversagen bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose assoziiert sein. Häufig haben diese Patienten auch gleichzeitig Gerinnungsstörungen infolge unzureichender Synthese von Gerinnungsfaktoren. Die thrombozytenaggregationshemmenden Effekte in Verbindung mit Naproxen könnten das Risiko schwerer Blutungen bei diesen Patienten weiter erhöhen.

#### Blutbild

##### *Naproxen*

Patienten mit Gerinnungsstörungen oder Patienten, die eine medizinische Behandlung erhalten, welche die Hämostase beeinträchtigt, sollten unter Naproxen haltigen Medikationen engmaschig überwacht werden.

Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko und solche mit einer ausgeprägten Anti-Gerinnungstherapie (z. B. Dicumarol Derivate) können bei gleichzeitiger Einnahme von Naproxen haltigen Arzneimitteln gefährdet sein, Blutungen zu erleiden (siehe Abschnitt 4.5).

Naproxen vermindert die Aggregation der Blutplättchen und verlängert die Blutungszeiten. Dieser Effekt ist zu beachten, wenn Blutungszeiten bestimmt werden.

Sollte es aus irgendeinem Grund bei Patienten, die Vimovo einnehmen, zu akuten und klinisch relevanten Blutungen kommen, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

#### Augen Effekte

##### *Naproxen*

Aufgrund von unerwünschten Wirkungen auf die Augen in Tierstudien mit NSARs wird eine Untersuchung der Augen empfohlen, wenn es zu Trübungen oder Veränderungen in der Sehkraft kommt.

#### Dermatologische Effekte

##### *Naproxen*

Über schwere, zum Teil tödliche Hautreaktionen wie exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse wurde sehr selten im Zusammenhang mit NSAR berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für solche Reaktionen scheint vor allem am Beginn der Behandlung zu stehen, wobei in der Mehrheit der Fälle diese Beschwerden innerhalb des ersten Therapiemonats auftreten. Beim Auftreten der ersten Anzeichen von Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder bei anderen Anzeichen einer Überempfindlichkeit sollte Vimovo abgesetzt werden.

##### *Esomeprazol*

Protonenpumpenhemmer sind mit sehr seltenen Fällen von subakutem kutanen Lupus erythematosus (SCLE) assoziiert. Falls Läsionen, insbesondere in den der Sonne ausgesetzten Hautbereichen, auftreten, und falls dies von einer Arthralgie begleitet ist, sollte der Patient umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen und das medizinische Fachpersonal sollte erwägen, Vimovo abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLE unter der Einnahme anderer Protonenpumpen-Inhibitoren erhöhen.

#### Anaphylaktische (anaphylaktoide) Reaktionen

##### *Naproxen*

Überempfindlichkeitsreaktionen können bei empfindlichen Personen auftreten. Anaphylaktische (anaphylaktoide) Reaktionen können sowohl bei Patienten mit oder ohne vorbestehender Überempfindlichkeit oder Gefährdungsrisiko durch Acetylsalicylsäure, andere NSAR oder Naproxen haltige Arzneispezialitäten auftreten. Sie können auch bei Patienten mit Angioödemem,

bronchospastischen Reaktionen (z. B. Asthma), Rhinitis oder Nasenpolypen in der Anamnese auftreten.

### Vorbestehendes Asthma

#### *Naproxen*

Die Verwendung von Acetylsalicylsäure bei Patienten mit Acetylsalicylsäure-sensitivem Asthma ist von schweren Bronchospasmen begleitet, die tödlich sein können. Da über Kreuzreaktionen, inklusive Bronchospasmen, zwischen NSAR und Acetylsalicylsäure bei Acetylsalicylsäure-sensitiven Patienten berichtet wurde, darf Vimovo bei Patienten mit dieser Form der Acetylsalicylsäure Empfindlichkeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Vimovo sollte bei Patienten mit vorbestehendem Asthma mit Vorsicht angewandt werden.

### Entzündungen

#### *Naproxen*

Die fiebersenkende und entzündungshemmende Wirkung von Naproxen führt zur Senkung von Fieber und anderen Anzeichen einer Entzündung, wodurch deren Nutzen als diagnostische Anzeichen vermindert wird.

### Weibliche Fruchtbarkeit

Die Anwendung von Vimovo sowie andere Arzneispezialitäten, welche die Synthese von Cyclooxygenase/Prostaglandin hemmen, kann die weibliche Fruchtbarkeit beeinträchtigen und wird bei Frauen, die beabsichtigen schwanger zu werden, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben, schwanger zu werden oder sich einer Fruchtbarkeitsuntersuchung unterziehen, sollte eine Unterbrechung der Behandlung mit Vimovo in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.6).

### Kombination mit anderen Arzneispezialitäten

Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir mit Protonenpumpeninhibitoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir mit einem Protonenpumpenhemmer unvermeidlich ist, werden regelmäßige ärztliche Untersuchungen (z. B. Virustiterbestimmung) empfohlen, gemeinsam mit einer Dosiserhöhung von Atazanavir auf 400 mg mit 100 mg Ritonavir. Vimovo darf nicht gemeinsam mit Atazanavir verabreicht werden, da eine Dosis von 20 mg Esomeprazol nicht überschritten werden sollte (siehe Abschnitt 4.3).

Esomeprazol ist ein CYP2C19 Inhibitor. Am Beginn und am Ende der Behandlung mit Esomeprazol muss auf eine mögliche Wechselwirkung mit Wirkstoffen, die über CYP2C19 metabolisiert werden, geachtet werden. Es wurde eine Wechselwirkung zwischen Clopidogrel und Esomeprazol beobachtet (siehe Abschnitt 4.5). Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung ist unsicher. Als Vorsichtsmaßnahme sollte die gleichzeitige Verabreichung von Esomeprazol und Clopidogrel vermieden werden.

### Hypomagnesiämie

Bei Patienten, die mit Protonenpumpenhemmern (PPIs) wie Esomeprazol für mindestens 3 Monate, in den meisten Fällen aber für 1 Jahr behandelt wurden, gab es Berichte von schwerer Hypomagnesiämie. Schwere Erscheinungsformen einer Hypomagnesiämie wie Müdigkeit, Tetanie, Delirium, Krämpfe, Schwindel und ventrikulärer Arrhythmie können auftreten. Die Symptome können schleichend beginnen und übersehen werden. Bei den meisten der betroffenen Patienten besserte sich die Hypomagnesiämie nach Zufuhr von Magnesium und Abbruch der Behandlung mit einem PPI. Für Patienten, die voraussichtlich über einen längeren Zeitraum behandelt werden oder die PPIs gemeinsam mit Digoxin oder Arzneimitteln einnehmen, die Hypomagnesiämie verursachen können (z.B. Diuretika), soll die Messung des Magnesiumspiegels vor und in regelmäßigen Abständen während der PPI-Behandlung in Betracht gezogen werden.

### Knochenfrakturen

Protonenpumpenhemmer können, besonders wenn sie in hohen Dosen und über einen langen Zeitraum (> 1 Jahr) angewendet werden, das Risiko für Frakturen der Hüfte, des Handgelenks und an der Wirbelsäule leicht erhöhen, insbesondere bei älteren Personen oder bei Personen mit anderen bekannten Risikofaktoren. Beobachtungsstudien weisen darauf hin, dass Protonenpumpenhemmer das

allgemeine Risiko für Frakturen um 10-40% erhöhen können. Ein Teil dieses Anstiegs kann durch andere Risikofaktoren verursacht werden. Patienten mit Osteoporoserisiko sollen gemäß den aktuellen klinischen Richtlinien behandelt werden und ausreichend mit Calcium und Vitamin D versorgt werden.

#### Auswirkungen auf Laboruntersuchungen

Erhöhte Chromogranin A (CgA)-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumore beeinflussen. Um diese Auswirkung zu vermeiden, sollte die Behandlung mit Vimovo mindestens fünf Tage vor den CgA-Messungen vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1). Liegen die CgA- und Gastrinspiegel nach der ersten Messung nicht im Referenzbereich, sind die Messungen 14 Tage nach dem Absetzen des Protonenpumpenhemmers zu wiederholen.

Vimovo enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Gegenanzeige für eine gleichzeitige Anwendung (siehe Abschnitt 4.3)

##### *Antiretrovirale Mittel*

Es wurde über Wechselwirkungen von Omeprazol, dem Razemat von R+S Omeprazol (Esomeprazol) mit einigen antiretroviralen Arzneimitteln berichtet. Die klinische Bedeutung und der zu Grunde liegende Mechanismus dieser Wechselwirkungen sind dabei nicht immer bekannt. Die Absorption von antiretroviralen Arzneimitteln kann durch einen erhöhten pH-Wert im Magen während der Omeprazol Behandlung verändert sein. Andere mögliche Wechselwirkungsmechanismen erfolgen über CYP2C19. Bei einigen antiretroviralen Arzneimitteln, wie Atazanavir und Nelfinavir, kann es während der Behandlung mit Omeprazol zu niedrigeren Serumspiegeln kommen. Die gleichzeitige Verabreichung von Omeprazol (40 mg einmal täglich) mit Atazanavir 300 mg/Nelfinavir 100 mg an gesunde Probanden führte zu einer beträchtlichen Reduktion in der Atazanavir Exposition (ca. 75% Abnahme in AUC, C<sub>max</sub> und C<sub>min</sub>). Eine Erhöhung der Atazanavir Dosis auf 400 mg konnte die Auswirkung von Omeprazol auf die Atazanavir Exposition nicht kompensieren.

Die gleichzeitige Gabe von Omeprazol (40 mg qd) verringerte die durchschnittliche AUC, C<sub>max</sub> und C<sub>min</sub> von Nelfinavir um 36-39 % und die durchschnittliche AUC, C<sub>max</sub> und C<sub>min</sub> für den pharmakologisch aktiven Metaboliten M8 um 75-92%.

Für andere antiretrovirale Arzneimittel, wie Saquinavir, wurde von einer Erhöhung der Serumspiegel berichtet. Es gibt aber auch eine Reihe von antiretroviralen Arzneimitteln, bei denen der Serumspiegel unter gleichzeitiger Omeprazol Gabe unverändert bleibt.

Es wurden keine Interaktionsstudien mit Vimovo und Atazanavir durchgeführt. Jedoch wird aufgrund der ähnlichen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften von Omeprazol und Esomeprazol die gleichzeitige Gabe von Esomeprazol mit Atazanavir und Nelfinavir nicht empfohlen und die gleichzeitige Anwendung von Vimovo ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung

##### *Andere Schmerzmittel inklusive Cyclooxygenase-2 selektive Inhibitoren*

Die gleichzeitige Gabe von zwei oder mehreren NSARs sollte vermieden werden, da dies das Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen erhöht, vor allem für gastrointestinale Ulcera und Blutungen. Die gleichzeitige Anwendung von Vimovo und anderen NSAR, ausgenommen niedrig dosierter Acetylsalicylsäure ( $\leq 325$  mg/Tag), wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

##### *Acetylsalicylsäure*

Vimovo kann gemeinsam mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure ( $\leq 325$  mg/Tag) eingenommen werden. In klinischen Studien konnte kein gehäuftes Auftreten von Magengeschwüren bei Patienten, die Vimovo gemeinsam mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure einnahmen, gegenüber Patienten, die nur Vimovo einnahmen, festgestellt werden (siehe Abschnitt 5.1). Allerdings könnte es durch die gleichzeitige Einnahme von Vimovo mit Acetylsalicylsäure zu einem erhöhten Risiko für ernstzunehmende Nebenwirkungen kommen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).



Klinische pharmakodynamische Daten deuten darauf hin, dass gleichzeitige Anwendung mit Naproxen für länger als einen Tag die Wirkung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auf die Aktivität von Blutplättchen hemmen kann. Diese Hemmung kann bis zu mehreren Tagen nach Beendigung der Therapie mit Naproxen andauern. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt.

#### *Tacrolimus*

Wie mit allen NSARs besteht ein mögliches Risiko von Nierentoxizität, wenn Naproxen gemeinsam mit Tacrolimus verabreicht wird. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Esomeprazol wurde über Erhöhung der Serumspiegel von Tacrolimus berichtet. Während der Behandlung mit Vimovo sollten die Tacrolimusspiegel und die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance) vermehrt kontrolliert werden und die Tacrolimusdosis im Bedarfsfall angepasst werden.

#### *Cyclosporin*

Wie mit allen NSARs ist bei der gleichzeitigen Verabreichung von Cyclosporin aufgrund des erhöhten Risikos für Nephrotoxizität Vorsicht geboten.

#### *Diuretika*

In klinischen Studien als auch in Beobachtungen nach Zulassung der Arzneispezialität konnte gezeigt werden, dass bei manchen Patienten der natriuretische Effekt von Furosemid und Thiaziden durch NSAR reduziert werden kann. Diese Reaktion wurde der Inhibierung der renalen Prostaglandinsynthese zugeschrieben. Während der gleichzeitigen Therapie mit NSAR muss der Patient engmaschig auf Zeichen einer Niereninsuffizienz untersucht werden. Außerdem muss die diuretische Wirksamkeit sicher gestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Selektive Serotonin Wiederaufnahme Inhibitoren (SSRI)*

Die gleichzeitige Anwendung von NSARs, inklusive COX-2 selektiven Inhibitoren, und SSRIs erhöht das Risiko für gastrointestinale Blutungen (siehe Abschnitt 4.4.).

#### *Corticosteroide*

Es besteht ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen bei gleichzeitiger Anwendung von Corticosteroiden mit NSAR, inklusive COX-2 selektiven Inhibitoren. Vorsicht ist bei gleichzeitiger Anwendung von NSAR mit Corticosteroiden angebracht (siehe Abschnitt 4.4).

#### *ACE-Inhibitoren/Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten*

Studien weisen darauf hin, dass die antihypertensive Wirkung von ACE-Inhibitoren und Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten durch NSAR vermindert sein kann und es zu einem erhöhten Risiko für Nierenfunktionsstörungen durch die Anwendung von ACE-Inhibitoren oder Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten kommen kann. Die Kombination von NSARs und ACE-Inhibitoren oder Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten sollte daher bei älteren Patienten, bei Patienten mit vermindertem extrazellulären Flüssigkeitsvolumen und bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden. (siehe Abschnitt 4.4)

#### *Digoxin*

Die Plasmaspiegel von Herzglykosiden können durch NSARs bei gleichzeitiger Gabe von Herzglykosiden, wie Digoxin, erhöht sein.

#### *Lithium*

Durch NSAR kommt es zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel von Lithium und einer Reduktion der renalen Lithium Clearance. Diese Effekte wurden der Inhibierung der renalen Prostaglandinsynthese durch NSAR zugeschrieben. Patienten, die gleichzeitig Lithium und NSAR einnehmen, müssen sorgfältig auf Zeichen einer Lithium Intoxikation beobachtet werden.

#### *Methotrexat*

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Protonenpumpenhemmern wurden bei manchen Patienten erhöhte Methotrexat Spiegel beobachtet. Über Reduzierung der tubulären Sekretion von Methotrexat durch NSARs im Tierversuch wurde berichtet. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass sowohl Esomeprazol als auch Naproxen die Toxizität von Methotrexat erhöhen könnten. Die klinische Relevanz ist wahrscheinlich größer bei Patienten, welche hohe Dosen von Methotrexat erhalten bzw. bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Vimovo und Methotrexat ist Vorsicht geboten. Bei hochdosierter Methotrexat Therapie wird vorübergehendes Absetzen von Vimovo empfohlen.

#### *Sulfonsäuren, Hydantoine*

Naproxen ist stark an Plasmaalbumin gebunden. Dadurch hat es ein theoretisches Potential für eine Wechselwirkung mit anderen an Albumin gebundenen Wirkstoffen, wie Sulfonsäuren und Hydantoinen. Patienten, die gleichzeitig Naproxen und ein Hydantoin, Sulfonamide oder Sulfonsäuren erhalten, sollten hinsichtlich einer möglicherweise notwendigen Dosisanpassung beobachtet werden.

#### *Clopidogrel*

Ergebnisse aus Studien an gesunden Probanden haben eine pharmakokinetische (PK)/pharmakodynamische (PD) Interaktion zwischen Clopidogrel (300 mg Initialdosis/ 75 mg Erhaltungsdosis täglich) und Esomeprazol (40 mg p.o. täglich) gezeigt. Hierbei kam es zu einer Erniedrigung der Exposition mit dem aktiven Metaboliten von Clopidogrel um durchschnittlich 40% und daraus resultierend zu einer Abnahme der maximalen Inhibition der Plättchenaggregation (ADP induziert) um durchschnittlich 14%.

In einer Studie an gesunden Probanden kam es zu einer 40 prozentigen Abnahme der Exposition mit dem aktiven Metaboliten von Clopidogrel, wenn eine Fixdosiskombination von 20 mg Esomeprazol und 81mg Acetylsalicylsäure gemeinsam mit Clopidogrel verabreicht wurde im Vergleich zur alleinigen Clopidogreleinnahme. Die maximale Inhibition der Plättchenaggregation (ADP induziert) war jedoch in beiden Gruppen gleich.

Es wurden zur Wechselwirkung von Clopidogrel und der Fixdosiskombination von Naproxen+esomeprazol (Vimovo) keine klinischen Studien durchgeführt.

Beobachtungs- und klinische Studien ergaben eine widersprüchliche Datenlage bezüglich der klinischen Auswirkung der PK/PD-Interaktion von Esomeprazol auf schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse. Als Vorsichtsmaßnahme sollte die gleichzeitige Verabreichung von Vimovo und Clopidogrel vermieden werden. (siehe Abschnitt 4.4)

#### *Anti-Koagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer*

NSARs können die Wirkung von oralen anti-Koagulantien (z. B. Warfarin, Dicumarol), Heparinen und Thrombozytenaggregationshemmern verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Verabreichung von 40 mg Esomeprazol an Patienten, die mit Warfarin behandelt wurden, zeigte, dass trotz einer leichten Anhebung der Talsohle der Plasmakonzentration des weniger potenten R-Isomers von Warfarin, die Koagulationszeiten innerhalb des akzeptablen Rahmens lagen. Trotzdem sind aus Post-marketing Erfahrungen Fälle einer INR Anhebung mit klinischer Relevanz bei gleichzeitiger Behandlung mit Warfarin bekannt. Eine engmaschige Beobachtung wird bei Beginn und Beendigung der Behandlung mit Warfarin oder anderen Cumarin Derivaten empfohlen.

#### *Beta Rezeptoren-Blocker*

Naproxen und andere NSAR können die antihypertensive Wirkung von Propranolol und anderen Beta-Blockern reduzieren.

#### *Probenecid*

Die gleichzeitige Gabe von Probenecid erhöht die Naproxen-Anion-Plasmaspiegel und verlängert dessen Halbwertszeit signifikant.

### *Arzneimittel mit pH-abhängiger Resorption im Magen*

Die Verringerung der Magensäure-Konzentration während der Behandlung mit Esomeprazol oder anderen Protonenpumpeninhibitoren kann die Resorption von Arzneimittel mit pH-abhängiger Resorption im Magen erhöhen oder verringern. So wie mit anderen Arzneimitteln, die den intragastrischen Säuregehalt verringern, kann auch während der Behandlung mit Esomeprazol die Resorption von Arzneimitteln wie Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol und Erlotinib verringert werden, während die Resorption von Arzneimitteln wie Digoxin erhöht wird. Die gleichzeitige Einnahme mit Posaconazol und Erlotinib sollte vermieden werden. Die gleichzeitige Behandlung von gesunden Probanden mit Omeprazol (20 mg täglich) und Digoxin erhöhte die Bioverfügbarkeit von Digoxin um 10% (bis zu 30% bei zwei von zehn Probanden).

### Weitere Informationen zu Wechselwirkungen

In Studien zur gleichzeitigen Einnahme von Esomeprazol und Naproxen (nicht-selektives NSAR) oder Rofecoxib (COX-2 selektives NSAR) wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen festgestellt.

Wie mit anderen NSAR kann bei gleichzeitiger Einnahme von Cholestyramin die Resorption von Naproxen verzögert sein.

Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Verabreichung von 40 mg Esomeprazol zu einer 32% Erhöhung der Fläche unter der Plasma Konzentrations-Zeit Kurve (AUC) und zu einer 31% Verlängerung der Eliminations Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) aber zu keiner signifikanten Erhöhung der maximalen Plasmaspiegel von Cisaprid. Das leicht verlängerte QTc Intervall, das nach Verabreichung von Cisaprid allein beobachtet wurde, war nicht weiter verlängert, wenn Cisaprid in Kombination mit Esomeprazol verabreicht wurde (siehe auch Abschnitt 4.4).

Es wurden keine klinisch relevanten Effekte auf die Pharmakokinetik von Amoxicillin und Chinidin mit Esomeprazol beobachtet.

Esomeprazol inhibiert CYP2C19, das Enzym, über welches Esomeprazol hauptsächlich metabolisiert wird. Des Weiteren wird Esomeprazol auch noch über CYP3A4 metabolisiert. Folgende Erfahrungen wurden im Zusammenhang mit diesen Enzymen festgestellt:

- Gleichzeitige Einnahme von 30 mg Esomeprazol resultierte in einer 45%-igen Abnahme der Clearance des CYP2C19 Substrates Diazepam. Diese Wechselwirkung hat wahrscheinlich keine klinische Relevanz.
- Gleichzeitige Einnahme von 40 mg Esomeprazol resultierte in einem 13%-igen Anstieg der Tal-Plasmaspiegel von Phenytoin bei epileptischen Patienten.
- Gleichzeitige Einnahme von Esomeprazol und einem kombinierten Inhibitor von CYP2C19 und CYP3A4, wie Voriconazol, kann zu einem mehr als doppelten Anstieg der Esomeprazol Exposition führen.
- Gleichzeitige Einnahme von Esomeprazol und einem Inhibitor von CYP3A4, Clarithromycin (500 mg 2 mal täglich) resultierte in einer Verdopplung der Exposition (AUC) von Esomeprazol.

In keinem dieser Fälle ist eine Dosisanpassung erforderlich.

Arzneimittel, die bekanntlich CYP2C19 oder CYP3A4 oder beide induzieren (wie Rifampicin und Johanniskrautpräparate), können durch die Steigerung des Esomeprazol Metabolismus zu einem verringerten Esomeprazol-Blutspiegel führen.

Omeprazol sowie Esomeprazol wirken als CYP2C19-Inhibitoren. Omeprazol, verabreicht in Dosen zu 40 mg bei gesunden Probanden in einer Cross-Over Studie, erhöht  $C_{max}$  und AUC für Cilostazol um 18% bzw. 26% und einen seiner aktiven Metaboliten um 29% bzw. 69%.

Daten aus Tierstudien weisen darauf hin, dass NSAR das Risiko für Konvulsionen im Zusammenhang mit Chinolon Antibiotika erhöhen können. Patienten, die Chinolone einnehmen, könnten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Konvulsionen haben.

### Wechselwirkungen aus Arzneimittel/Labor Untersuchungen

Naproxen kann zu einer Verminderung der Blutplättchenaggregation und einer Verlängerung der Blutungszeit führen. Dieser Effekt muss berücksichtigt werden, wenn die Blutungszeit bestimmt wird.

Die Einnahme von Naproxen kann zu erhöhten Werten von 17-ketogenen Steroiden im Harn führen aufgrund einer Wechselwirkung zwischen dem Wirkstoff und/oder seinen Metaboliten mit m-di-Nitrobenzenen, die in diesem Versuchsansatz verwendet wurden. Obwohl 17-Hydroxy-Corticosteroid Messungen (Porter-Silber Test) nicht arzneimittelbeeinflusst verändert scheinen, wird eine vorübergehende Unterbrechung der Naproxen Therapie für 72 Stunden empfohlen, bevor Nebennierenfunktionstests mittels Porter-Silber Test durchgeführt werden. Naproxen kann bei manchen Harntests mit 5-Hydroxyindolessigsäure (5HIAA) interferieren.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

###### *Naproxen*

Die Inhibition der Prostaglandinsynthese kann einen ungünstigen Einfluss auf die Schwangerschaft und/oder die embryonale/fetale Entwicklung haben. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein mögliches erhöhtes Risiko für Fehlgeburten und Missbildungen am Herzen sowie Gastroschisis nach Anwendung eines Prostaglandinsynthese Inhibitors während der frühen Schwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Anomalien war von weniger als 1% auf ca. 1,5% erhöht. Das Risiko ist wahrscheinlich mit zunehmender Dosierung und Dauer der Therapie erhöht. In Tierstudien konnte gezeigt werden, dass die Anwendung von Prostaglandinsynthese Inhibitoren zu einem erhöhten prä- und post-Implantationsverlust und embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurde über erhöhte Inzidenzen verschiedener Fehlbildungen bei Tieren berichtet, einschließlich des kardiovaskulären Systems, wenn Prostaglandinsynthese Inhibitoren während der Phase der Organogenese verabreicht wurden (siehe Abschnitt 5.3).

Bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, oder während des ersten und zweiten Trimesters der Schwangerschaft sollte Vimovo nur nach klarer Nutzen-Risiko Beurteilung angewendet werden. Wenn Vimovo von Frauen, die vorhaben schwanger zu werden, oder während des ersten und zweiten Trimesters der Schwangerschaft angewendet wird, soll die Behandlung so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Trimesters der Schwangerschaft können alle Prostaglandinsynthese Inhibitoren den Fetus folgenden Risiken aussetzen:

- Kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie).
- Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramniose fortschreiten kann.

Mögliche Risiken für die Mutter und das Ungeborene am Ende der Schwangerschaft:

- Mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein anti-Aggregations Effekt, der sogar bei sehr geringen Dosierungen auftreten kann.
- Hemmung der Uteruskontraktionen, wodurch es zu einer Verspätung oder Verlängerung des Geburtsvorganges kommt.

Vimovo ist daher kontraindiziert während des dritten Trimesters der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.3).

###### *Esomeprazol*

Es gibt nur begrenzt klinische Daten über eine Exposition während der Schwangerschaft. Die Daten von epidemiologischen Studien über die Anwendung der razemischen Mischung Omeprazol bei einer größeren Anzahl von Schwangeren weisen weder auf Anomalien noch auf fetotoxische Wirkungen hin. Tierstudien mit Esomeprazol weisen weder auf direkte noch indirekte gesundheitsschädliche Auswirkungen hinsichtlich der embryonalen/fetalen Entwicklung hin. Tierstudien mit der razemischen Mischung weisen auf keine direkten oder indirekten gesundheitsschädlichen Wirkungen hinsichtlich Schwangerschaft, Geburt oder postnatalen Entwicklung hin.

### Stillperiode

Naproxen tritt in die Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob Esomeprazol in die menschliche Muttermilch gelangt. Eine publizierte Fallstudie mit dem Razemat Omeprazol wies auf eine Ausscheidung in die Muttermilch hin (Gewichtsadjustierte Dosis <7%). Vimovo darf während der Stillperiode nicht eingenommen werden.

### Fertilität

Die Anwendung von NSARs wie Naproxen kann die weibliche Fertilität beeinträchtigen. Vimovo wird für Frauen, die beabsichtigen schwanger zu werden, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Vimovo hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da einige der Nebenwirkungen von Vimovo (z. B. Benommenheit) die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen können.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In der Tablettenformulierung wurde Esomeprazol mit sofortiger Wirkstofffreisetzung inkludiert, um die möglichen Nebenwirkungen von Naproxen zu reduzieren. Es wurde gezeigt, dass es mit Vimovo zu einer signifikanten Reduktion des Auftretens von Magengeschwüren und NSAR assoziierten Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt im Vergleich zu Naproxen alleine kommt (siehe Abschnitt 5.1).

Es wurden bei den an der Studie teilnehmenden Personen (n=1157) keine neuen Befunde in Bezug auf die Sicherheit während der Vimovo Behandlung festgestellt im Vergleich mit den gut etablierten Sicherheitsprofilen der einzelnen aktiven Substanzen Naproxen und Esomeprazol.

### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeiten und Organsystemklassen geordnet.

Zur Klassifizierung der Häufigkeiten von Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien benutzt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $\leq 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

### Vimovo

Die folgenden Angaben zu den Nebenwirkungen stammen von Patienten, die Vimovo während klinischer Studien erhielten.

	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>			Infektionen	Divertikulitis
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>				Eosinophilie, Leukopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>				Überempfindlichkeitsreaktionen

	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>			Appetitstörungen	Flüssigkeitsstau, Hyperkalämie, Hyperurikämie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>			Angstzustände, Depression, Insomnie,	Konfusion, schlechte Träume
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		Benommenheit, Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen	Parästhesien, Synkope	Somnolenz, Tremor
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>			Tinnitus, Schwindel	
<b>Herzerkrankungen</b>			Palpitationen, Arrhythmien	Myokardinfarkt, Tachykardien
<b>Gefäßerkrankungen</b>		Hypertonie		
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>			Asthma, Bronchospasmen, Dyspnoe	
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Dyspepsie	abdominale Schmerzen, Verstopfung, Diarrhö, Ösophagitis, Flatulenz, gastrische/duodenale Ulcera*, Gastritis, Übelkeit, Erbrechen	Trockener Mund, Aufstoßen, gastrointestinale Blutungen, Stomatitis	Glossitis, Hämatemesis, rektale Blutungen
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Hautausschläge	Dermatitis, Hyperhidrose, Pruritus, Urikaria	Alopezie, Ekchymose
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		Arthralgie	Myalgie	
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>				Proteinurie, Niereninsuffizienz
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>				Menstruationsstörungen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Ödeme	Asthenie, Unwohlsein, Fieber	
<b>Untersuchungen</b>			anormale Leberfunktions-tests, erhöhtes Serumkreatinin	

\* wie aus routinemäßiger Endoskopie feststellbar

## Naproxen

Die folgenden Angaben zu den Nebenwirkungen stammen von Patienten, die Naproxen während klinischer Studien erhielten, sowie aus post-Marketing Erfahrungen.

	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich/Selten</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Divertikulitis	Aseptische Meningitis, Infektionen, Sepsis
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		Agranulozytose, aplastische Anämien, Eosinophilie, Granulozytopenie, hämolytische Anämie, Leukopenie, Lymphadenopathie, Panzytopenie, Thrombozytopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>		Anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		Appetitstörungen, Flüssigkeitsstau, Hyperglykämie, Hyperkalämie, Hyperurikämie, Hypoglykämie, Gewichtsänderungen
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Depressionen, Insomnie	Unruhe, Angstzustände, Konfusion, schlechte Träume, Halluzinationen, Nervosität
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerzen, Lichtempfindlichkeit, Vertigo	Kognitive Funktionsstörungen, Bewusstlosigkeit, Konvulsionen, Konzentrationsstörungen, optische Neuritis, Parästhesien, Synkope, Tremor
<b>Augenerkrankungen</b>	Sehstörungen	Verschwommenes Sehen, Konjunktivitis, Hornhauttrübung, Stauungspapille, Papillitis
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	Tinnitus, Hörstörungen	Hörbeeinträchtigung
<b>Herzerkrankungen</b>	Palpitationen	Arrhythmien, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Tachykardie
<b>Gefäßerkrankungen</b>		Hypertonie, Hypotonie, Vaskulitis
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Dyspnoe	Asthma, Bronchospasmen, eosinophile Pneumonitis, Pneumonie, Lungenödeme, Atemdepression
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Dyspepsie, abdominale Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Verstopfung, Sodbrennen, peptische Ulcera, Stomatitis	Trockener Mund, Ösophagitis, gastrische Ulcera, Gastritis, Glossitis, Aufstoßen, Flatulenz, gastrische/duodenale Ulcera, gastrointestinale Blutungen und/oder Perforation, Melaena, Hämatemesis, Pankreatitis, Colitis, Exazerbationen einer entzündlichen Darmerkrankung (ulcerative Colitis, Crohn'sche Erkrankung), nichtpeptische

		gastrointestinale Ulceration, rektale Blutung, ulcerative Stomatitis
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>		Cholestase, Hepatitis, Gelbsucht, Leberversagen
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Pruritus, Ekchymosen, Purpura, Hautausschlag	Alopezie, Exantheme, Urtikaria, blasenförmige Reaktionen inklusive Stevens-Johnson Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), Erythema multiforma, Erythema nodosum, Bläschenbildung der Haut, Lichen planus, systemischer Lupus erythematosus, photosensitive Dermatitis, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, inklusive seltener Fälle einer Porphyria cutanea tarda-ähnlichen Erkrankung (Pseudoporphyrie), exfoliative Dermatitis, angioneurotische Ödeme, Pickelbildung
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>		Muskelschwäche, Myalgie
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Glomeruläre Nephritis, Hämaturie, interstitielle Nephritis, nephrotisches Syndrom, Oligurie/Polyurie, Proteinurie, Niereninsuffizienz, Nierenpapillennekrose, tubuläre Nekrose
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>		Infertilität, Menstruationsstörungen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Müdigkeit, Ödeme, Schwitzen, Durst	Asthenie, Unwohlsein, Fieber
<b>Untersuchungen</b>		anormale Leberfunktionstests, erhöhte Blutungszeiten, erhöhtes Serumkreatinin

**Esomeprazol:**

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten festgestellt oder vermutet, die magensaftresistent ummanteltes Esomeprazol in klinischen Studien erhielten und/oder stammen aus post-Marketing Erfahrungen. Keine von diesen war dosisabhängig.

	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>	<b>Sehr selten</b>	<b>Nicht bekannt</b>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>			Leukopenie, Thrombozytopenie	Agranulozytose, Panzytopenie	
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			Überempfindlichkeitsreaktionen z. B. Fieber, Angioödeme und anaphylaktische		



			Reaktionen/Schock		
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		Periphere Ödeme	Hyponatriämie		Hypomagnesiämie, ausgeprägte Hypomagnesiämie kann zu Hypokalziämie führen. Hypomagnesiämie kann auch mit Hypokaliämie assoziiert sein.
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		Schlaflosigkeit	Agitation, Konfusion, Depression	Aggression, Halluzinationen	
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Kopfschmerzen	Benommenheit, Parästhesie, Somnolenz	Geschmacksstörungen		
<b>Augenerkrankungen</b>			Verschwommenes Sehen		
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>		Vertigo			
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>			Bronchospasmus		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Abdominale Schmerzen, Diarrhö, Flatulenz, Übelkeit/Erbrechen, Verstopfung, Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)	Mundtrockenheit	Stomatitis, gastrointestinale Candidiasis	Mikroskopische Colitis	
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>		Erhöhte Leberenzyme	Hepatitis mit oder ohne Gelbsucht	Leberversagen, Leberenzephalopathie bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>		Dermatitis, Pruritus, Urtikaria, Exantheme	Alopezie, Lichtempfindlichkeit	Erythema multiforma, Stevens-Johnson Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Subakuter kutaner Lupus erythematosus (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-</b>		Frakturen der Hüfte, des Handgelenks	Arthralgie, Myalgie	Muskelmüdigkeit	

<b>krankungen</b>		oder an der Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4)			
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>				Interstitielle Nephritis	
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>				Gynäkomastie	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>			Krankheitsgefühl, verstärktes Schwitzen		

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### Naproxen

Klinische Studien und epidemiologische Daten weisen darauf hin, dass die Anwendung von COX-2 Inhibitoren und einigen NSARs (hauptsächlich in hohen Dosierungen und in Langzeitbehandlungen) mit einem gering erhöhten Risiko für arterielle thrombotische Erkrankungen (z. B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) in Verbindung steht. Obwohl die Daten darauf hinweisen, dass dieses Risiko durch die Anwendung von Naproxen (1000 mg täglich) geringer ist, kann ein gewisses Restrisiko nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurde über Ödeme, Hypertonie und Herzinsuffizienz im Zusammenhang mit NSAR Behandlung berichtet.

Die am häufigsten festgestellten Nebenwirkungen sind gastrointestinalen Ursprungs. Bei älteren Patienten kann es zu Magengeschwüren, Perforationen oder GI Blutungen, manchmal mit lebensbedrohlichem Ausgang, kommen (siehe Abschnitt 4.4). Nach Anwendung wurde über Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Flatulenz, Verstopfung, Dyspepsie, abdominale Schmerzen, Melaena, Hämatemesis, ulcerative Stomatitis, Exazerbationen von Colitis und Crohn´scher Erkrankung (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) berichtet. Weniger häufig wurde eine Gastritis beobachtet.

Vimovo enthält Esomeprazol, um die Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen durch Naproxen zu reduzieren. Es konnte gezeigt werden, dass es zu einer signifikanten Reduktion des Auftretens von gastrischen und/oder duodenalen Ulcera und NSAR assoziierten Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt im Vergleich zu Naproxen alleine kommt.

##### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

##### **Österreich**

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
 Traisengasse 5  
 AT-1200 WIEN  
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

## 4.9 Überdosierung

Es gibt keine klinischen Daten zu einer Überdosierung mit Vimovo.

Wirkungen, die aufgrund einer Überdosierung mit Vimovo zu erwarten wären, reflektieren primär die Auswirkungen einer Überdosierung mit Naproxen.

### Symptome

#### *Bezüglich einer Überdosierung mit Naproxen*

Eine signifikante Naproxen Überdosierung kann charakterisiert sein durch Lethargie, Schwindel, Benommenheit, epigastrische Schmerzen, abdominales Unbehagen, Sodbrennen, Verdauungsstörungen, Übelkeit, vorübergehende Schwankungen der Leberfunktionswerte, Hypoprothrombinämie, Nierenfunktionsstörung, metabolische Azidose, Apnoe, Desorientiertheit oder Erbrechen. Eine gastrointestinale Blutung kann auftreten. Hypertonie, akutes Nierenversagen, Atemdepression und Koma können auftreten, sind aber selten. Bei Therapie mit NSAR wurden anaphylaktoide Reaktionen beobachtet, die auch infolge einer Überdosierung auftreten können. Bei einigen Patienten traten Konvulsionen auf, wobei jedoch nicht klar ist, ob diese im Zusammenhang mit Naproxen standen oder nicht. Es ist nicht bekannt, welche Dosis der Substanz lebensbedrohlich wäre.

#### *Bezüglich einer Überdosierung von Esomeprazol*

Die Symptome, die im Zusammenhang mit einer absichtlichen Esomeprazol Überdosierung beschrieben wurden (begrenzte Erfahrung mit Dosen weit über 240 mg/Tag) sind vorübergehend. Einzelne Dosen von 80 mg Esomeprazol waren ohne Folgen.

### Behandlung

#### *Bezüglich Naproxen*

Nach einer NSAR Überdosierung sollten die Patienten symptomatisch und unterstützend behandelt werden, im Besonderen hinsichtlich gastrointestinaler Auswirkungen und Nierenschädigung. Es gibt kein spezifisches Antidot.

Hämodialyse senkt die Plasmakonzentration von Naproxen nicht, da es in hohem Maße proteingebunden ist. Emesis und/oder Aktivkohle (60 bis 100 g bei Erwachsenen, 1 bis 2 g/kg bei Kindern) und/oder osmotische Abführmittel können bei Patienten mit Symptomen innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme oder nach einer großen Überdosis indiziert sein. Forcierte Diurese, Alkalinisierung des Urins oder Hämo-perfusion sind aufgrund der hohen Proteinbindung unter Umständen nicht hilfreich.

#### *Bezüglich Esomeprazol*

Es ist kein spezifisches Antidot bekannt. Esomeprazol ist extensiv an Plasmaproteine gebunden und ist daher nicht gut dialysierbar. Wie bei jeder Überdosierung sollte die Behandlung symptomatisch erfolgen und allgemein unterstützende Maßnahmen sollten ergriffen werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Naproxen und Esomeprazol

ATC Code: M01AE52

### Wirkmechanismus

Vimovo wurde als sequentiell-wirkstofffreisetzende Formulierung entwickelt, mit einer Schicht, welche eine sofortige Freisetzung von Esomeprazol-Magnesium Trihydrat gewährleistet und einem magensaftresistenten Kern, der verzögert Naproxen freisetzt. Folglich wird Esomeprazol zuerst im Magen und dann Naproxen im Dünndarm freigesetzt. Die magensaftresistente Beschichtung verhindert, dass Naproxen bei pH-Werten unter 5 freigesetzt wird und schützt somit vor einer lokalen Naproxen Toxizität im Magen.

Aufgrund der verzögerten Wirkstofffreisetzung von Naproxen ist Vimovo nicht für eine akute Schmerzbehandlung geeignet. Es gibt auch keine entsprechenden Studien hierfür.

Naproxen ist ein NSAR mit analgetischen und antipyretischen Eigenschaften. Der Wirkmechanismus des Naproxenans ist, wie bei anderen NSAR auch, nicht vollständig bekannt, kann jedoch mit der Hemmung der Prostaglandinsynthetase im Zusammenhang stehen.

Esomeprazol ist das S-Enantiomer von Omeprazol und verringert die Magensäuresekretion aufgrund eines spezifisch gezielten Wirkmechanismus. Esomeprazol ist eine schwache Base und wird im stark sauren Milieu der sekretorischen Canaliculi der Parietalzelle konzentriert und in seine aktive Form umgewandelt, wo es das Enzym H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase, die Protonenpumpe, und somit sowohl die basale als auch die stimulierte Säuresekretion hemmt.

### Pharmakodynamische Wirkungen

#### *Wirkung auf die Säuresekretion im Magen*

Der optimale Effekt (Aufrechterhaltung eines hohen gastrischen pH-Wertes) wurde mit einer Vimovo Rezeptur erzielt, die 20 mg Esomeprazol enthält.

Bei gesunden Probanden blieb der intragastrale pH-Wert durchschnittlich 17,1 Stunden (SD 3,1) über 4 nach einer zweimal täglichen Gabe von Vimovo über eine Dauer von 9 Tagen.

Der entsprechende Wert für Nexium 20 mg lag bei 13,6 Stunden (SD 2,4).

#### *Andere Wirkungen aufgrund der Säurehemmung*

Während der Behandlung mit sekretionshemmenden Arzneimitteln steigt das Serumgastrin als Reaktion auf die verminderte Säuresekretion an. CgA steigt aufgrund der erniedrigten gastrischen Azidität ebenfalls an. Die erhöhten CgA-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumore beeinflussen. Vorliegende veröffentlichte Daten legen den Schluss nahe, dass Protonenpumpenhemmer fünf Tage bis zwei Wochen vor einer CgA Messung abgesetzt werden sollten. Hierdurch soll erreicht werden, dass die durch eine PPI-Behandlung möglicherweise erhöhten CgA-Spiegel wieder in den Referenzbereich absinken.

Möglicherweise aufgrund des erhöhten Serumgastrinspiegels wurde bei einigen Patienten während einer Langzeitbehandlung mit Esomeprazol eine erhöhte Anzahl an enterochromaffin-ähnliche Zellen (ECL Zellen) beobachtet. Diese Beobachtungen werden nicht als klinisch signifikant erachtet.

Während der Langzeitbehandlung mit antisekretorischen Substanzen wurde das Auftreten von gastrischen Glandularzysten in einer etwas erhöhten Häufigkeit beobachtet. Diese Veränderungen sind die physiologische Konsequenz einer ausgeprägten Hemmung der Säuresekretion, gutartig und scheinen reversibel zu sein.

Die Verringerung des Magensäuregehaltes durch jegliche Mittel inklusive Protonenpumpenhemmer erhöht die Anzahl an Bakterien, die normalerweise im gastrointestinalen Trakt vorhanden sind. Die Behandlung mit Protonenpumpenhemmern kann zu einem leicht erhöhten Risiko für gastrointestinale Infektionen mit Salmonella und Campylobacter und, bei hospitalisierten Patienten, möglicherweise auch mit Clostridium difficile führen.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Insgesamt nahmen in klinischen Studien 491 Patienten über einen Zeitraum von 6 Monaten und 135 Patienten für 12 Monate Vimovo ein.

In zwei randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studien konnte eine signifikante Verringerung des Auftretens gastrischer und duodener Ulcera mit Vimovo Behandlung zweimal täglich über eine Behandlungsdauer von 6 Monaten im Vergleich zu einer Therapie mit 500 mg magensaftresistentes Naproxen (ohne Esomeprazol oder andere PPIs), zweimal täglich verabreicht, erzielt werden. Die teilnehmenden Patienten hatten a priori ein Risiko für die Entstehung von NSAR assoziierten Ulcera aufgrund des höheren Alters, gastrischer oder duodener Ulcera in der Anamnese.

Patienten, die positiv auf H. pylori getestet wurden, waren aus diesen Studien ausgeschlossen.

Die Häufigkeit für das Auftreten von gastrischen Ulcera betrug mit Vimovo 5,6% und mit magensaftresistentem Naproxen 23,7% (6-Monats-Daten aus 2 Studien, Ergebnisse durch Endoskopie bestätigt). Vimovo reduzierte ebenfalls signifikant die Entstehung duodенaler Ulcera im Vergleich zu magensaftresistentem Naproxen (0,7% versus 5,4%) (6-Monats-Daten aus 2 Studien, Ergebnisse durch Endoskopie bestätigt).

Vimovo verringerte auch signifikant das Auftreten von vordefinierten NSAR assoziierten Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt im Vergleich zu magensaftresistentem Naproxen während dieser Studien (53,3% versus 70,4%) (gepoolte Daten).

In diese Vimovo Studien wurden nur Risikopatienten für die Entstehung von NSAR assoziierten gastroduodenalen Ulcera inkludiert, wie solche mit einem Alter über 50 Jahren oder zuvor aufgetretenen unkomplizierten Ulcera. Die gleichzeitige Anwendung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (LDA) war erlaubt. Subgruppen Analysen bestätigten den gleichen Trend, wie er auch für die Gesamtanzahl der Studienteilnehmer hinsichtlich Wirksamkeit zur Vorbeugung von GI Ulcera durch Vimovo festzustellen war.

Bei Patienten, die LDA einnahmen, lag die Häufigkeit der Entstehung von gastrointestinalen Ulcera bei 4,0% (95%CI 1,1-10,0%) in der Vimovo Gruppe (n=99) versus 32,4% (95% CI 23,4-42,3%) in der Gruppe mit magensaftresistent beschichteten Naproxen (n=102). Bei älteren Patienten >60 Jahre lag die Häufigkeit für gastrointestinale Ulcera bei 3,3% (95% CI 1,3-6,7%) in der Vimovo Gruppe (n=212) versus 30,1% (95% CI 24,0%-36,9%) in der Gruppe mit magensaftresistent beschichtetem Naproxen (n=209).

In zwei klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass mit Vimovo über einen Zeitraum von 6 Monaten weniger abdominale Beschwerden auftreten als mit magensaftresistent beschichtetem Naproxen, gemessen am Auftreten von Symptomen einer Dyspepsie.

Eine signifikant kleinere Anzahl von Patienten, die Vimovo nahmen, haben die Studien aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig abgebrochen, im Vergleich zu Patienten, die nur magensaftresistent beschichtetes Naproxen alleine nahmen (7,9% versus 12,5%); 4,0% bzw. 12,0% der Abbrüche waren durch Nebenwirkungen im oberen gastrointestinalen Bereich bedingt, inklusive duodенaler Ulcera.

In zwei 12-wöchigen Studien an Patienten mit Arthrose im Knie zeigte sich mit Vimovo (500 mg/20 mg zweimal täglich) eine ähnliche Wirksamkeit bezüglich Verbesserung der Schmerzsymptomatik und Funktion, Zeitpunkt der Schmerzlinderung sowie Abbruch der Therapie aufgrund von Nebenwirkungen, verglichen mit Celecoxib 200 mg einmal täglich.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Vimovo eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen gewährt.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

#### *Naproxen*

Nach Einnahme einer Einzeldosis wird die Spitzenplasmakonzentration nach 3 bis 5 Stunden erreicht, nach Nahrungseinnahme kann es jedoch zu einer weiteren Verzögerung auf 8 Stunden oder mehr kommen.

Nach Verabreichung von Vimovo zweimal täglich werden im Steady-state Spitzenplasmakonzentrationen von Naproxen innerhalb einer mittleren Zeit von 3 Stunden sowohl nach der Morgen- als auch nach der Abenddosis erreicht.

Zwischen Vimovo und magensaftresistentem Naproxen wurde basierend auf der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve (AUC) und der maximalen Plasmakonzentration (C<sub>max</sub>) von Naproxen Bioäquivalenz gezeigt.

Naproxen wird rasch und vollständig im Gastrointestinaltrakt absorbiert mit einer in vivo Bioverfügbarkeit von 95%.

Steady-state Spiegel von Naproxen werden innerhalb von 4 bis 5 Tagen erreicht.

### *Esomeprazol*

Nach Verabreichung von Vimovo zweimal täglich wird Esomeprazol rasch absorbiert mit Spitzenplasmakonzentrationen, die innerhalb von durchschnittlich 0,5-0,75 Stunden nach der Morgendosis und nach der Abenddosis sowohl am ersten Tag als auch im Steady-state erreicht werden. Nach wiederholter zweimal täglicher Verabreichung von Vimovo war C<sub>max</sub> 2-3 mal höher und die AUC 4-5 mal höher, verglichen mit dem ersten Tag der Dosierung.

Das ist wahrscheinlich zumindest teilweise das Resultat einer erhöhten Absorption aufgrund der pharmakodynamischen Wirkung von Esomeprazol mit Anhebung des intragastrischen pH-Wertes, was zu einem verringerten Abbau von Esomeprazol durch die Säure im Magen führt. Der verringerte First-pass-Metabolismus und die systemische Clearance von Esomeprazol nach wiederholter Verabreichung tragen ebenfalls zu der höheren Plasmakonzentration im Steady-state bei (siehe Linearität/Nicht-Linearität).

Auch wenn der AUC Bereich im Steady-state vergleichbar war für Nexium 20 mg einmal täglich und Vimovo zweimal täglich: 292,0-2279,0 ng/ml bzw. 189,0-2931,0 ng/ml, war die durchschnittliche Exposition für Vimovo 60 % höher (CI: 1,28-1,93). Dies ist ein zu erwartender Effekt aufgrund der unterschiedlichen Dosierung von Esomeprazol, entweder als Vimovo oder Nexium (40 mg versus 20 mg) gegeben. C<sub>max</sub> war für Vimovo um 60 % höher (CI: 1,27-2,02), wie dies für eine IR Formulierung zu erwarten war.

### *Gleichzeitige Verabreichung zu den Mahlzeiten*

Die Verabreichung von Vimovo zu den Mahlzeiten beeinflusst das Ausmaß der Absorption von Naproxen nicht, verzögert jedoch signifikant die Absorption um etwa 8 Stunden und verringert die Spitzenplasmakonzentration um ungefähr 12%.

Die Verabreichung von Vimovo zu den Mahlzeiten verzögert die Absorption von Esomeprazol nicht, reduziert jedoch signifikant das Ausmaß der Absorption, was zu einer Reduktion der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve um 52% und 75% bezüglich der Spitzenplasmakonzentration führt. Die Verabreichung von Vimovo 30 Minuten vor der Mahlzeit hat nur geringe Auswirkung auf das Ausmaß und die Zeit der Absorption von Naproxen und hat keine signifikante Auswirkung auf die Zeit und das Ausmaß der Esomeprazol Absorption im Vergleich zur Einnahme auf leeren Magen (siehe Abschnitt 4.2).

### Verteilung

#### *Naproxen*

Naproxen hat ein Verteilungsvolumen von 0,16 l/kg. Bei therapeutischen Spiegeln ist Naproxen zu mehr als 99% an Albumin gebunden. Das Naproxenanion wurde in der Milch von stillenden Müttern mit einer Konzentration von ca. 1% der maximalen Naproxen Plasmakonzentration gefunden (siehe Abschnitt 4.6).

### *Esomeprazol*

Das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady-state bei gesunden Probanden ist ca. 0,22 l/kg Körpergewicht. Esomeprazol ist zu 97% an Plasmaprotein gebunden.

### Biotransformation

#### *Naproxen*

Naproxen wird zu 30% in der Leber über das Cytochrom P450 System (CYP), vorwiegend durch CYP2C9, zu 6-O-Desmethylnaproxen metabolisiert. Weder die Muttersubstanz noch die Metaboliten induzieren metabolisierende Enzyme. Naproxen und 6-O-Desmethylnaproxen werden weiter metabolisiert zu ihren entsprechenden Acyl-Glucuronidkonjugat Metaboliten.

### *Esomeprazol*

Esomeprazol wird durch das CYP System vollständig metabolisiert. Der Hauptanteil des Metabolismus von Esomeprazol ist vom polymorphen CYP2C19 abhängig, welches verantwortlich ist für die Bildung der Hydroxy- und Desmethylmetaboliten von Esomeprazol. Der Rest hängt von einer anderen spezifischen Isoform, von CYP3A4 ab, welches verantwortlich ist für die Bildung von Esomeprazolsulphon, dem Hauptmetaboliten im Plasma. Die Hauptmetaboliten von Esomeprazol haben keine Wirkung auf die Säuresekretion im Magen.

## Elimination

### *Naproxen*

Nach zweimal täglicher Verabreichung von Vimovo beträgt die mittlere Halbwertszeit für Naproxen ca. 9 Stunden und 15 Stunden nach der Morgen- bzw. Abenddosis mit keiner Veränderung bei wiederholter Verabreichung.

Die Clearance von Naproxen beträgt 0,13 ml/min/kg. Ca. 95% des Naproxen einer beliebigen Naproxendosis wird im Harn ausgeschieden, vorwiegend als Naproxen (<1%), 6-0-Desmethylnaproxen (<1%) oder deren Konjugate (66% bis 92%). Kleine Mengen, 3% oder weniger der verabreichten Dosis werden in den Fäzes ausgeschieden. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz können die Metaboliten akkumulieren (siehe Abschnitt 4.4).

### *Esomeprazol*

Nach zweimal täglicher Verabreichung von Vimovo beträgt die mittlere Halbwertszeit von Esomeprazol ca. 1 Stunde nach der Morgen- und Abenddosis an Tag 1, mit einer geringfügig längeren Halbwertszeit im Steady-state (1,2-1,5 Stunden).

Die Gesamtplasmaclearance von Esomeprazol beträgt ca. 17 l/h nach einer Einzeldosis und ca. 9 l/h nach wiederholter Verabreichung.

Beinahe 80% einer oralen Dosis Esomeprazol wird in Form der Metaboliten im Harn ausgeschieden, der Rest in den Fäzes. Weniger als 1% der Muttersubstanz wird im Urin wiedergefunden.

## Linearität/Nicht-Linearität

### *Naproxen*

Bei Dosen von mehr als 500 mg Naproxen pro Tag ist die Erhöhung der Plasmaspiegel nicht proportional mit geringeren Werten aufgrund einer Zunahme der Clearance, verursacht durch Sättigung der Plasmaproteinbindung bei höheren Dosen (durchschnittliche Tal-Css von 36,5; 49,2 und 56,4 mg/l bei Tagesdosen von 500, 1000 und 1500 mg Naproxen).

### *Esomeprazol*

Die Fläche unter der Esomeprazol Plasmakonzentrations-Zeitkurve nimmt mit wiederholter Verabreichung von Vimovo zu. Diese Zunahme ist dosisabhängig und resultiert in einem nicht-linearen Dosis-AUC Verhältnis nach wiederholter Verabreichung. Diese Zeit- und Dosisabhängigkeit beruht teilweise auf einer Abnahme des First-pass-Metabolismus und der systemischen Clearance, die wahrscheinlich durch eine Hemmung des CYP2C19 Enzyms durch Esomeprazol und/oder seines Sulfonmetaboliten verursacht wird. Eine erhöhte Absorption von Esomeprazol mit wiederholter Verabreichung von Vimovo trägt wahrscheinlich auch zu der Zeit- Dosisabhängigkeit bei (siehe Absorption)

## Besondere Patientengruppen

### *Beeinträchtigung der Nierenfunktion*

Die Pharmakokinetik von Vimovo wurde bei Patienten mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion nicht bestimmt.

### *Naproxen*

Die Naproxenpharmakokinetik wurde bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion nicht bestimmt.

Aufgrund der Tatsache, dass Naproxen, seine Metaboliten und Konjugate vorwiegend über die Nieren ausgeschieden werden, besteht die Möglichkeit, dass Naproxenmetabolite bei Niereninsuffizienz akkumulieren. Die Ausscheidung ist bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion vermindert. Die Anwendung von Vimovo bei Patienten mit schwer beeinträchtigter Nierenfunktion (Kreatinin Clearance <30 ml/min) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### *Esomeprazol*

Es wurden keine Studien mit Esomeprazol mit Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion durchgeführt. Da die Nieren verantwortlich sind für die Ausscheidung der Esomeprazolmetaboliten,

aber nicht für die Ausscheidung der Muttersubstanz, ist der Metabolismus von Esomeprazol bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion wahrscheinlich nicht verändert.

#### Beeinträchtigung der Leberfunktion

Die Pharmakokinetik von Vimovo wurde bei Patienten mit Beeinträchtigung der Leberfunktion nicht bestimmt.

#### *Naproxen*

Die Pharmakokinetik von Naproxen wurde bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion nicht bestimmt.

Eine chronische Erkrankung der Leber durch Alkohol und wahrscheinlich auch andere Formen der Leberzirrhose verringern die Gesamtplasmakonzentration von Naproxen, aber die Plasmakonzentration von ungebundenem Naproxen wird erhöht. Die Konsequenzen dieser Befunde bezüglich der Naproxenkomponente bei der Dosierung von Vimovo sind unbekannt, aber es ist ratsam, die geringst mögliche wirksame Dosis anzuwenden.

#### *Esomeprazol*

Der Metabolismus von Esomeprazol bei Patienten mit leichter bis mittelmäßiger Leberfunktionsstörung kann beeinträchtigt sein. Der Metabolismus ist bei Patienten mit schwer beeinträchtigter Leberfunktion verringert, was zu einer Verdoppelung der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve von Esomeprazol führt.

Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz dürfen Vimovo nicht erhalten (siehe Abschnitt 4.3).

#### Ältere Patienten

Es gibt keine spezifischen Daten zur Pharmakokinetik von Vimovo bei Patienten über 65 Jahren.

#### *Naproxen*

Studien weisen darauf hin, dass, obwohl die Plasmakonzentration von Naproxen unverändert ist, der ungebundene Naproxenanteil im Plasma bei älteren Patienten erhöht ist, der ungebundene Anteil beträgt jedoch <1% der Gesamtnaproxenkonzentration. Die klinische Signifikanz dieser Befunde ist nicht klar, es ist jedoch möglich, dass die Zunahme der freien Naproxenkonzentration mit einer Zunahme der Nebenwirkungsrate pro verabreichter Dosis bei einigen älteren Patienten im Zusammenhang stehen könnte.

#### *Esomeprazol*

Der Metabolismus von Esomeprazol ist bei älteren Personen (im Alter von 71-80 Jahren) nicht signifikant verändert.

#### Schwache CYP2C19 Metabolisierer

##### *Esomeprazol*

Ca. 3% der Bevölkerung haben kein funktionelles CYP2C19 Enzym und werden schwache Metabolisierer genannt. Bei diesen Individuen wird der Metabolismus von Esomeprazol hauptsächlich vom CYP3A4 katalysiert. Nach wiederholter einmal täglicher Verabreichung von 40 mg Esomeprazol war bei schwachen Metabolisierern die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve ca. 100% größer, als bei Personen mit funktionellem CYP2C19 Enzym (extensive Metabolisierer). Mittlere Spitzenplasmakonzentrationen waren ca. 60% höher.

Diese Befunde haben keine Auswirkungen auf die Dosierung von Vimovo.

#### Geschlecht

##### *Esomeprazol*

Nach einer Einzeldosis von 40 mg Esomeprazol ist bei Frauen die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve ca. 30% größer als bei Männern. Nach wiederholter einmal täglicher Verabreichung gibt es keine geschlechtsspezifischen Unterschiede. Diese Befunde haben keine Auswirkungen auf die Dosierung von Vimovo.



### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es sind keine nicht-klinischen Daten für die Kombination der Wirkstoffe verfügbar. Es gibt keine bekannten Wechselwirkungen zwischen Naproxen und Esomeprazol, die darauf hindeuten, dass es neue oder synergistische pharmakologische Eigenschaften, pharmako-/toxikokinetische Eigenschaften, Sachverhalte bezüglich Toxizität, zu physikalisch/chemischen Interaktionen oder zur Verträglichkeit gibt als Resultat der Kombination beider Wirkstoffe.

#### Naproxen

Nicht-klinische Daten ergaben keine spezielle Gesundheitsgefährdung für den Menschen, basierend auf den konventionellen Studien zur Genotoxizität, zum kanzerogenen Potenzial, zur embryo-fetalen Toxizität und zur Reproduktionstoxizität. Die hauptsächlichsten Befunde in Toxizitätsstudien an Tieren bei hoher Dosierung mit wiederholter oraler Verabreichung waren GI Irritationen und Nierenschädigung, welche beide der Hemmung der Prostaglandinsynthese zugeschrieben werden. Die orale Verabreichung von Naproxen an trächtige Ratten im dritten Trimester der Trächtigkeit führte zu schwierigen Geburten, wie peri- und postnatale Studien zeigten. Das ist eine bekannte Wirkung dieser Klasse von Verbindungen.

#### Esomeprazol

Nicht-klinische Studien ergaben keine spezielle Gesundheitsgefährdung für den Menschen basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität bei wiederholter Verabreichung. Kanzerogenitätsstudien an Ratten mit der racemischen Mischung haben ECL-Zellhyperplasien und Karzinoide gezeigt. Diese gastrischen Wirkungen bei Ratten sind das Ergebnis von anhaltender, ausgeprägter Hypergastrinämie verursacht durch eine verringerte Produktion von Magensäure und werden bei Ratten nach Langzeitbehandlung mit Magensäuresekreptionshemmern beobachtet.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

Croscarmellose-Natrium  
Magnesiumstearat  
Povidon K90  
Silizium, kolloidal wasserfrei

#### Filmschicht

Carnaubawachs  
Glycerolmonostearat 40-55  
Hypromellose Typ 2910 (3mPas, 6mPas und 50mPas)  
Eisenoxid E172 (gelb)  
Macrogol 8000  
Methacrylsäureethylacrylat Copolymer (1:1) Dispersion 30%  
Methyl-para-hydroxybenzoat E218\*  
Polydextrose  
Polysorbat 80  
Propyl-para-hydroxybenzoat E216\*  
Natriumdodecylsulfat  
Titandioxid E171  
Triethylcitrat

#### Drucktinte

Hypromellose Typ 2910 (6 mPas)  
Eisenoxid E172 (schwarz)  
Propylenglycol

\*Diese Konservierungsmittel sind in einer Filmbeschichtungs-Mischung enthalten und sind im Endprodukt nur in sehr geringen, nicht-funktionellen Dosierungen enthalten.

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

24 Monate

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

Fläschchen: In der Originalverpackung aufbewahren und Fläschchen gut verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Blister: In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

HDPE Fläschchen, mit Silicagel als Trockenmittel, entweder mit einem kindersicheren oder nicht-kindersicheren (Spender-) Polypropylenverschluss mit Induktionssiegel. Das Säckchen mit dem Trockenmittel ist nicht zur Einnahme bestimmt.

Packungsgrößen: 6, 10, 20, 30, 60, 100, 180, oder 500 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Aluminium/Aluminium Blisterpackung.

Packungsgrößen: 10, 20, 30, 60 oder 100 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Grünenthal GmbH, A-2345 Brunn am Gebirge

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-29937

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

5. Jänner 2011

## **10. STAND DER INFORMATION**

02/2021

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:**

Rezept- und apothekenpflichtig