

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VIMOVO 500 mg/20 mg tabletten met gereguleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met gereguleerde afgifte bevat 500 mg naproxen en 20 mg esomeprazol (als magnesiumtrihydraatzout).

Hulpstoffen met bekend effect:

VIMOVO bevat 0,02 mg methylparahydroxybenzoesaat en 0,01 mg propylparahydroxybenzoesaat (zie rubrieken 4.4 en 6.1).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met gereguleerde afgifte die naproxen met een maagsapresistente omhulling en filmomhulde esomeprazol bevat.

Ovale, biconvexe, gele tablet van 18 x 9,5 mm gemerkt met '500/20' in zwarte inkt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

VIMOVO is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de symptomatische behandeling van osteoartrose, reumatoïde artritis en ankyloserende spondylitis, bij patiënten die een risico lopen op het ontwikkelen van gastro-duodenale ulcera geassocieerd aan niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) en waar behandeling met lagere doseringen van naproxen of van andere NSAID's niet voldoende wordt geacht.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is tweemaal daags 1 tablet (500 mg/20 mg).

Bijwerkingen van naproxen kunnen beperkt worden door de laagste effectieve dosis te gebruiken gedurende de kortst mogelijke behandelingsduur (zie rubriek 4.4). Bij patiënten die niet eerder zijn behandeld met een NSAID dient een lagere dagelijkse dosis van naproxen of van een andere NSAID overwogen te worden. Voor dit doel zijn enkelvoudige producten beschikbaar. Als een totale dagelijkse dosis van 1000 mg naproxen (500 mg tweemaal daags) niet geschikt wordt geacht, dient een alternatieve behandeling met een lagere dosis van naproxen of van andere NSAID's te worden gebruikt als bestanddelen los van elkaar.

De behandeling dient voortgezet te worden om de individuele behandelingsdoelstellingen te behalen, regelmatig te worden beoordeeld en te worden gestaakt indien geen effect of een verslechtering wordt gezien.

Door de vertraagde afgifte van naproxen uit de maagsapresistente omhulling (3-5 uur) is VIMOVO niet bedoeld voor snelle verlichting van acute pijn (zoals kiespijn). Echter, opflakkingen van osteoartrose, reumatoïde artritis en ankyloserende spondylitis kunnen behandeld worden met VIMOVO.

Speciale patiëntengroepen

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie dient VIMOVO met voorzichtigheid te worden gebruikt en dient de nierfunctie nauwgezet gecontroleerd te worden. Overwogen moet worden om de totale dagelijkse dosis naproxen te verlagen (zie rubrieken 4.4 en 4.5). Als een totale dagelijkse dosis van 1000 mg naproxen (500 mg tweemaal daags) niet geschikt wordt geacht, dient een alternatieve behandeling met een lagere dosis van naproxen of van andere NSAID's te worden gebruikt als bestanddelen los van elkaar en dient bovendien een herevaluatie van de noodzaak tot voortzetting van de maagbeschermende behandeling plaats te vinden.

VIMOVO is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/minuut) aangezien accumulatie van naproxenmetabolieten is waargenomen bij patiënten met ernstig nierfalen en bij patiënten die gedialyseerd worden (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie dient VIMOVO met voorzichtigheid te worden gebruikt en dient de leverfunctie nauwgezet gecontroleerd te worden. Overwogen moet worden om de totale dagelijkse dosis naproxen te verlagen (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Als een totale dagelijkse dosis van 1000 mg naproxen (500 mg tweemaal daags) niet geschikt wordt geacht, dient een alternatieve behandeling met een lagere dosis van naproxen of van andere NSAID's te worden gebruikt als bestanddelen los van elkaar en dient bovendien een herevaluatie van de noodzaak tot voortzetting van de maagbeschermende behandeling plaats te vinden.

VIMOVO is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Ouderen (> 65 jaar)

Ouderen lopen een verhoogde kans op ernstige gevolgen van bijwerkingen (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Als een totale dagelijkse dosis van 1000 mg naproxen (500 mg tweemaal daags) niet geschikt wordt geacht (bijv. bij ouderen met nierinsufficiëntie of een laag lichaamsgewicht), dient een alternatieve behandeling met een lagere dosis van naproxen of van andere NSAID's te worden gebruikt als bestanddelen los van elkaar en dient bovendien een herevaluatie van de noodzaak tot voortzetting van de maagbeschermende behandeling plaats te vinden.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van VIMOVO bij kinderen van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

VIMOVO moet in zijn geheel met water worden ingenomen en mag niet gedeeld, gekauwd of vermalen worden.

Het wordt aanbevolen om VIMOVO ten minste 30 minuten voor de inname van voedsel in te nemen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of gesubstitueerde benzimidazolen

- Voorgeschiedenis van astma, urticaria of allergische reacties geïnduceerd door toediening van acetylsalicylzuur of andere NSAID's (zie rubriek 4.4)
- Derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6)
- Ernstige leverinsufficiëntie (bijv. Child-Pugh C)
- Ernstig hartfalen
- Ernstige nierinsufficiëntie
- Actief ulcus pepticum (zie rubriek 4.4, Gastro-intestinale effecten, *Naproxen*)
- Gastro-intestinale bloeding, cerebrovasculaire bloeding of andere bloedingsstoornissen (zie rubriek 4.4, Hematologische effecten)
- VIMOVO mag niet gelijktijdig met atazanavir en nelfinavir worden gebruikt (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

De combinatie van VIMOVO en NSAID's, inclusief cyclooxygenase-2 selectieve remmers, dient te worden vermeden vanwege de cumulatieve risico's van het opwekken van ernstige NSAID-gerelateerde bijwerkingen. VIMOVO kan gebruikt worden met een lage dosis acetylsalicylzuur (zie ook rubriek 4.5).

Bijwerkingen kunnen beperkt worden door de laagste effectieve dosis te gebruiken gedurende de kortste behandelingsduur die nodig is om de symptomen onder controle te krijgen (zie rubriek 4.2 en hierna onder 'Gastro-intestinale effecten' en onder 'Cardiovasculaire effecten').

Om overbehandeling te voorkomen dient de voorschrijver, op zinvolle klinische intervallen, gebaseerd op de individuele risico's en afhankelijk van de kenmerken en de ernst van de onderliggende te behandelen ziekte, te bepalen of voldoende pijnbestrijding mogelijk is met lagere doses NSAID's in een niet-vaste dosis-combinatie.

Als een totale dagelijkse dosis van 1000 mg naproxen (500 mg tweemaal daags) niet geschikt wordt geacht, dient een alternatieve behandeling met een lagere dosis van naproxen of van andere NSAID's te worden gebruikt als bestanddelen los van elkaar en dient bovendien een herevaluatie van de noodzaak tot voortzetting van de maagbeschermende behandeling plaats te vinden.

Risicofactoren voor het ontwikkelen van NSAID geassocieerde gastro-intestinale complicaties zijn hoge leeftijd, gelijktijdig gebruik van anticoagulantia, corticosteroïden, andere NSAID's inclusief een lage dosis acetylsalicylzuur, invaliderende cardiovasculaire ziekte, infectie met *Helicobacter pylori* en een voorgeschiedenis van gastrische en/of duodenale ulcera en bovenste gastro-intestinale bloedingen.

Bij patiënten met de volgende aandoeningen dient naproxen alleen gegeven te worden na een zorgvuldige afweging van de benefit-risk ratio:

- Induceerbare porfyrieën
- Systemische lupus erythematosus en mixed connective tissue disease, vermits zeldzame gevallen van aseptische meningitis zijn beschreven bij deze patiënten.

Patiënten die langdurig behandeld worden (in het bijzonder patiënten die langer dan een jaar behandeld worden) dienen regelmatig te worden gecontroleerd.

VIMOVO bevat zeer geringe hoeveelheden methyl- en propylparahydroxybenzoesaat die (mogelijk vertraagde) allergische reacties kunnen veroorzaken (zie rubrieken 2 en 6.1).

Ouderen

Naproxen: Bij ouderen is de frequentie van bijwerkingen hoger, voornamelijk deze van gastro-intestinale bloedingen en perforaties, welke fataal kunnen zijn (zie rubrieken 4.2 en 5.2). De esomeprazolcomponent van VIMOVO verminderde de incidentie van ulcera bij ouderen.

Gastro-intestinale effecten

Naproxen: Gastro-intestinale bloedingen, ulceraties of perforaties, die fataal kunnen zijn, zijn gemeld bij alle NSAID's op elk moment van de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale problemen.

De kans op een gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie met NSAID's is hoger met het toenemen van de dosis, bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcus, in het bijzonder indien er sprake was van een bloeding of perforatie (zie rubriek 4.3), en bij ouderen. Deze patiënten dienen de behandeling te beginnen met de laagst beschikbare dosis. Een combinatietherapie met beschermende middelen (bijv. misoprostol of protonpompremmers) moet overwogen worden voor deze patiënten, en ook voor patiënten die gelijktijdig een lage dosis acetylsalicylzuur of andere geneesmiddelen nodig hebben, die het gastro-intestinale risico kunnen verhogen (zie hierna en rubriek 4.5). De esomeprazol component van VIMOVO is een protonpompremmer.

Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale toxiciteit, in het bijzonder ouderen, dienen alle ongebruikelijke abdominale klachten (met name een gastro-intestinale bloeding), in het bijzonder aan het begin van de behandeling, te melden.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig NSAID's en andere medicatie krijgen die de kans op een ulceratie of een bloeding kan verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonine-heropnameremmers of plaatjesaggregatieremmers zoals acetylsalicylzuur (voor informatie over het gebruik van VIMOVO met een lage dosis acetylsalicylzuur, zie rubriek 4.5).

Ulcus complicaties, zoals bloedingen, perforatie en obstructie, zijn niet onderzocht in de studies met VIMOVO.

Als tijdens de behandeling met VIMOVO bij patiënten een gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt, dient de behandeling te worden gestaakt (zie rubriek 4.3).

NSAID's dienen voorzichtig te worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale problemen (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn) aangezien deze aandoeningen kunnen verergeren (zie rubriek 4.8 - Bijwerkingen).

Esomeprazol: Bij alarmsymptomen (zoals bijvoorbeeld significant en onbedoeld gewichtsverlies, veelvuldig braken, dysfagie, hematemesis of melaena) en bij een vermoed of aanwezig gastrisch ulcus, moet een maligne aandoening worden uitgesloten. Behandeling met esomeprazol magnesium kan namelijk de klachten verlichten en de diagnose vertragen.

Ondanks de toevoeging van esomeprazol aan de combinatietablet kan dyspepsie nog steeds optreden (zie rubriek 5.1).

Behandeling met protonpompremmers kan leiden tot een geringe risicotoename van gastro-intestinale infecties zoals *Salmonella* en *Campylobacter* (zie rubriek 5.1).

Esomeprazol zou, net als andere zuurremmende geneesmiddelen, de absorptie van vitamine B₁₂ (cyanocobalamine) kunnen reduceren door hypo- of achloorhydrie. Hiermee moet rekening gehouden worden bij langetermijn behandeling van patiënten met verminderde lichaamsreserves of met risicofactoren voor verminderde vitamine B₁₂ absorptie.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

Naproxen: Passende controle en advies zijn vereist voor patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of mild tot matig congestief hartfalen aangezien vochtretentie en oedeem zijn gemeld in relatie tot behandeling met NSAID's.

Klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van coxibs en sommige NSAID's (in het bijzonder bij hoge doseringen en bij langdurige behandeling) geassocieerd kan worden met een kleine toename van het risico op arteriële trombotische gebeurtenissen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte). Hoewel gegevens erop lijken te wijzen dat het gebruik van naproxen (1000 mg per dag) mogelijk geassocieerd is met een lager risico, kan enig risico niet worden uitgesloten.

Patiënten met ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen, vastgestelde ischemische hartziekte, perifere arteriële ziekte, en/of cerebrovasculaire ziekte dienen slechts met naproxen te worden behandeld na zorgvuldige afweging. Een vergelijkbare overweging dient te worden gemaakt voor het starten van langdurige behandeling van patiënten met cardiovasculaire risicofactoren (zoals hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken).

Renale effecten

Naproxen: Langdurige toediening van NSAID's heeft geresulteerd in renale papilnecrose en andere nierschade. Renale toxiciteit is eveneens waargenomen bij patiënten bij wie renale prostaglandines een compenserende rol spelen bij het behoud van de nierperfusie. Bij deze patiënten kan toediening van een NSAID een dosisafhankelijke verlaging geven van de prostaglandineproductie en in tweede instantie een verlaging van de renale doorbloeding, wat kan overgaan in manifeste renale decompensatie. Patiënten met de grootste kans op deze reactie zijn patiënten met een verminderde nierfunctie, hypovolemie, hartfalen, leverdysfunctie, zoutdepletie, patiënten die diuretica, angiotensine convertering enzym (ACE) remmers, of angiotensine II receptor antagonisten gebruiken en ouderen. Bij het stoppen van de behandeling met een NSAID wordt gewoonlijk de toestand van voor de behandeling hersteld (zie ook hierna, en rubrieken 4.2 en 4.5).

Acute tubulo-interstitiële nefritis (TIN) is waargenomen bij patiënten die producten gebruikten die esomeprazol en naproxen bevatten en kan op elk moment tijdens de behandeling met VIMOVO optreden (zie rubriek 4.8). Acute tubulo-interstitiële nefritis kan leiden tot nierfalen.

De behandeling met VIMOVO moet worden gestaakt bij vermoeden van TIN en er moet onmiddellijk een geschikte behandeling worden gestart.

Gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie

Aangezien naproxen en naproxenmetabolieten in grote mate (95%) via glomerulaire filtratie door urinaire excretie worden geëlimineerd, dient het met grote voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie en het wordt aanbevolen om de serumcreatinine en/of creatinineklaring bij deze patiënten te controleren. VIMOVO is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met een baseline creatinineklaring van minder dan 30 ml/minuut (zie rubriek 4.3).

De plasmaconcentratie van naproxen wordt door hemodialyse niet verlaagd vanwege de hoge mate van eiwitbinding.

Bij bepaalde patiënten, in het bijzonder patiënten bij wie de renale doorbloeding gecompromitteerd is vanwege extracellulaire volumedepletie, levercirrose, natriumbepanking, congestief hartfalen en een reeds bestaande nierziekte, dient de nierfunctie voorafgaand aan en tijdens de behandeling met VIMOVO te worden beoordeeld. Enkele oudere patiënten bij wie nierinsufficiëntie kan worden verwacht, alsook patiënten die diuretica, ACE-remmers of angiotensine II receptor antagonisten gebruiken vallen ook in deze categorie. Een verlaging van de dagelijkse dosis moet overwogen worden om de kans op overmatige stapeling van naproxenmetabolieten bij deze patiënten te vermijden.

Hepatische effecten

Geringe verhogingen in de uitkomsten van een of meer leverfunctiemetingen kunnen optreden bij patiënten die NSAID's gebruiken. Hepatische afwijkingen kunnen eerder het gevolg zijn van overgevoeligheid dan van directe toxiciteit. Er zijn zeldzame gevallen van ernstige hepatische reacties, waaronder geelzucht en fatale fulminante hepatitis, levernecrose en leverfalen, waarvan enkele met fatale afloop, gerapporteerd.

Hepatorenaal syndroom

Het gebruik van NSAID's kan gepaard gaan met acuut nierfalen bij patiënten met ernstige levercirrose. Deze patiënten hebben meestal gelijktijdig coagulopathie gerelateerd aan inadequate synthese van stollingsfactoren. Ook kan het risico op ernstige bloedingen bij deze patiënten verhogen door het effect van naproxen op de bloedplaatjesaggregatie.

Hematologische effecten

Naproxen: Patiënten met stollingsstoornissen of patiënten die behandeld worden met geneesmiddelen die een invloed hebben op de hemostase dienen zorgvuldig geobserveerd te worden als naproxen-bevattende geneesmiddelen worden toegediend.

Patiënten met een hoog risico op bloedingen en patiënten die een volledige antistollingsbehandeling krijgen (bijvoorbeeld dicoumarolderivaten) kunnen een verhoogd risico lopen op bloedingen als gelijktijdig naproxen-bevattende geneesmiddelen worden toegediend (zie rubriek 4.5).

Naproxen vermindert de plaatjesaggregatie en verlengt de bloedingstijd. Met dit effect dient rekening te worden gehouden bij de bepaling van de bloedingstijden.

Wanneer bij patiënten die met VIMOVO worden behandeld een actieve en klinisch significante bloeding optreedt, ongeacht de oorsprong daarvan, dient de behandeling te worden gestopt.

Oculaire effecten

Naproxen: Vanwege schadelijke oculaire effecten die in dierstudies met NSAID's zijn waargenomen, wordt aanbevolen dat een oogonderzoek wordt uitgevoerd als er enige verandering of verstoring van de visus optreedt.

Dermatologische effecten

Naproxen: Ernstige huidreacties, waarvan enkele fataal, inclusief exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse zijn zeer zelden gemeld in relatie tot het gebruik van NSAID's (zie rubriek 4.8). Patiënten lopen aan het begin van de behandeling de hoogste kans op deze bijwerkingen. In de meeste gevallen ontstaat de reactie binnen de eerste maand van de behandeling. Medicijnreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) is gemeld bij patiënten die NSAID's gebruiken. Bij de eerste verschijnselen van huiduitslag, mucosale laesies of elk ander teken van overgevoeligheid dient VIMOVO gestopt te worden.

Esomeprazol: Protonpompremmers worden geassocieerd met zeer zeldzame gevallen van subacute cutane lupus erythematosus (SCLE). Indien laesies optreden, vooral in gebieden van de huid die worden blootgesteld aan zonlicht, en indien deze laesies gepaard gaan met artralgie, dient de patiënt onmiddellijk medische hulp in te roepen en dient de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te overwegen de behandeling met VIMOVO stop te zetten. SCLE na eerdere behandeling met een protonpompremmer kan het risico van SCLE bij gebruik van andere protonpompremmers verhogen.

Anafylactische (anafylactoïde) reacties

Naproxen: Overgevoelighedsreacties kunnen optreden bij daarvoor gevoelige personen.

Anafylactische (anafylactoïde) reacties kunnen optreden bij patiënten met en zonder een geschiedenis van overgevoeligheid voor of blootstelling aan acetylsalicylzuur, andere NSAID's of naproxen-

bevattende producten. Zij kunnen ook optreden bij personen met een voorgeschiedenis van angio-oedeem, bronchospastische reactiviteit (bijv. astma), rhinitis en neuspoliepen.

Reeds bestaande astma

Naproxen: Ernstige bronchospasmen die fataal kunnen zijn, zijn in verband gebracht met het gebruik van acetylsalicylzuur bij patiënten met acetylsalicylzuurgevoelige astma. Aangezien kruisreactiviteit, inclusief bronchospasmen, tussen acetylsalicylzuur en andere NSAID's is gemeld bij dergelijke acetylsalicylzuurgevoelige patiënten, dient VIMOVO niet te worden toegediend aan patiënten met deze vorm van acetylsalicylzuurgevoeligheid (zie rubriek 4.3) en moet VIMOVO met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met reeds bestaande astma.

Ontsteking

Naproxen: De antipyretische en anti-inflammatoire werking van naproxen kan koorts en andere tekenen van ontsteking reduceren en daarmee hun nut als diagnostische kenmerken verminderen.

Vrouwelijke fertiliteit

Het gebruik van VIMOVO kan, net zoals andere geneesmiddelen die de cyclooxygenase / prostaglandine synthese remmen, de vrouwelijke fertiliteit verstoren en wordt daarom niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger willen worden. Bij vrouwen die problemen hebben om zwanger te worden of die infertiliteitsonderzoeken ondergaan moet overwogen worden om met VIMOVO te stoppen (zie rubriek 4.6).

Combinatie met andere geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van atazanavir met protonpompremmers wordt niet aangeraden (zie rubriek 4.5). Wanneer de combinatie van atazanavir met een protonpompremmer niet kan worden vermeden, wordt nauwkeurige klinische controle (bv. virus loading) in combinatie met verhoging van de dosering van atazanavir tot 400 mg samen met 100 mg ritonavir aanbevolen. De dosering van esomeprazol 20 mg dient niet te worden overschreden en daarom moet VIMOVO niet gelijktijdig gebruikt worden met atazanavir (zie rubriek 4.3).

Esomeprazol is een CYP2C19-remmer. Bij het starten van of stoppen met de behandeling met esomeprazol moet rekening worden gehouden met potentiële interacties met geneesmiddelen die via CYP2C19 worden gemetaboliseerd. Er is een interactie waargenomen tussen clopidogrel en esomeprazol (zie rubriek 4.5). De klinische relevantie van deze interactie is onzeker. Als voorzorgsmaatregel dient het gelijktijdig gebruik van esomeprazol en clopidogrel te worden ontmoedigd.

Hypomagnesiëmie

Ernstige hypomagnesiëmie is gemeld bij patiënten die werden behandeld met protonpompremmers (PPIs) zoals esomeprazol gedurende ten minste 3 maanden, en in de meeste gevallen gedurende een jaar. Ernstige uitingen van hypomagnesiëmie, zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire aritmie, kunnen optreden. Deze symptomen kunnen echter ongemerkt beginnen en over het hoofd worden gezien. Bij de meeste getroffen patiënten verbeterde de hypomagnesiëmie na aanvulling van magnesium en het staken van de PPI.

Bij patiënten die naar verwachting langdurig behandeld zullen worden of die tegelijk met PPIs digoxine gebruiken of geneesmiddelen die kunnen leiden tot hypomagnesiëmie (bijvoorbeeld diuretica), dienen zorgverleners te overwegen om de magnesiumwaardes vóór de start van de PPI-behandeling en periodiek tijdens de behandeling te meten.

Botfracturen

Protonpompremmers kunnen, vooral bij gebruik van hoge doses en gedurende een lange behandelduur (> 1 jaar), een bescheiden verhoging van het risico op heup-, pols- en wervelkolomfracturen geven, voornamelijk bij ouderen of in aanwezigheid van andere erkende risicofactoren. Observatoire studies wijzen erop dat protonpompremmers het totale risico op fracturen kunnen verhogen met 10-

40%. Een deel van deze toename kan het gevolg zijn van andere risicofactoren. Patiënten met risico op osteoporose dienen zorg, volgens de huidige behandelrichtlijnen, te ontvangen en zij moeten een juiste inname van vitamine D en calcium hebben.

Interferentie met laboratoriumtests

Een verhoogde spiegel van chromogranine A (CgA) kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren. Om deze interferentie te voorkomen, moet een behandeling met VIMOVO ten minste 5 dagen voor de CgA-metingen worden gestopt (zie rubriek 5.1). Als de spiegels van CgA en gastrine na de eerste meting niet zijn genormaliseerd, moeten de metingen 14 dagen na stopzetting van de behandeling met de protonpompremmer worden herhaald.

VIMOVO bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

Antiretrovirale middelen

Het is gemeld dat omeprazol, het racemisch mengsel van de D- en de S-isomeer van omeprazol (esomeprazol), een interactie aangaat met enkele antiretrovirale middelen. De klinische relevantie en de mechanismen van deze gemelde interacties zijn niet altijd bekend. Verhoging van de intragastrische pH tijdens behandeling met omeprazol zou de absorptie van het antiretrovirale middel kunnen beïnvloeden. Andere mogelijke interactiemechanismen gaan via CYP2C19. Voor enkele antiretrovirale middelen, zoals atazanavir en nelfinavir, zijn afgenomen serumspiegels gemeld bij gelijktijdige toediening met omeprazol. Gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg eenmaal daags) met atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg aan gezonde vrijwilligers had een aanzienlijke verlaging van de atazanavir blootstelling tot gevolg (ongeveer 75% afname in de AUC, C_{max} en C_{min}). Verhoging van de dosis atazanavir tot 400 mg compenseerde niet voor het effect van omeprazol op de atazanavir blootstelling. Gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg eenmaal daags) verminderde de gemiddelde AUC, C_{max} en C_{min} van nelfinavir met 36–39% en de gemiddelde AUC, C_{max} en C_{min} van de farmacologisch actieve metaboliet M8 was verminderd met 75-92%.

Voor andere antiretrovirale middelen, zoals saquinavir, zijn verhoogde serumspiegels gemeld. Er zijn ook enkele antiretrovirale middelen waarvan de serumspiegel ongewijzigd blijft bij gelijktijdige toediening met omeprazol.

Er is geen interactiestudie uitgevoerd met VIMOVO en atazanavir. Echter, vanwege de vergelijkbare farmacodynamische en farmacokinetische eigenschappen van omeprazol en esomeprazol, wordt gelijktijdige toediening van atazanavir en nelfinavir met esomeprazol niet aanbevolen en is gelijktijdige toediening met VIMOVO gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik met voorzichtigheid

Andere analgetica inclusief cyclooxygenase-2 selectieve remmers

Gelijktijdig gebruik van 2 of meer NSAID's dient vermeden te worden, omdat dit het risico op bijwerkingen, met name gastro-intestinale ulcera en bloedingen, kan verhogen. Het gelijktijdige gebruik van VIMOVO met andere NSAID's, behalve een lage dosis acetylsalicylzuur (≤ 325 mg/dag), wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Acetylsalicylzuur

VIMOVO kan met een lage dosis acetylsalicylzuur (≤ 325 mg/dag) worden toegediend. In klinische studies hadden patiënten die VIMOVO in combinatie met een lage dosis acetylsalicylzuur innamen geen verhoogd voorkomen van gastrische ulcera in vergelijking tot patiënten die alleen VIMOVO innamen (zie rubriek 5.1). Echter, het gelijktijdig gebruik van acetylsalicylzuur en VIMOVO kan nog steeds de kans op ernstige bijwerkingen verhogen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Klinische farmacodynamische gegevens suggereren dat gelijktijdig gebruik van naproxen gedurende meer dan één dag het effect van lage doses acetylsalicylzuur op de bloedplaatjesactiviteit kan remmen en deze remming kan enkele dagen aanhouden na het stoppen van de behandeling met naproxen. De klinische relevantie van deze interactie is niet bekend.

Tacrolimus

Zoals met alle NSAID's is er een mogelijk risico op nefrotoxiciteit als naproxen samen met tacrolimus wordt toegediend. Er zijn meldingen van verhoogde serumspiegels van tacrolimus bij gelijktijdig gebruik van esomeprazol. Tijdens de behandeling met VIMOVO moeten de tacrolimusconcentraties uitvoeriger worden gecontroleerd, evenals de nierfunctie (creatinineklaring) en indien nodig moet de dosering van tacrolimus worden aangepast.

Ciclosporine

Zoals met alle NSAID's is, vanwege het toegenomen risico op nefrotoxiciteit, voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van ciclosporine.

Diuretica

Klinische studies en post-marketing waarnemingen hebben aangetoond dat NSAID's bij sommige patiënten het natriuretische effect van furosemide en thiazides kunnen reduceren. Deze reactie wordt toegeschreven aan remming van renale prostaglandinesynthese. Tijdens gelijktijdige behandeling met NSAID's dient de patiënt nauwgezet gecontroleerd te worden op tekenen van nierfalen en dient de diuretische werking te worden gewaarborgd (zie rubriek 4.4).

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)

Gelijktijdig gebruik van NSAID's, inclusief selectieve COX-2-remmers, en SSRI's verhoogt het risico op gastro-intestinale bloedingen (zie rubriek 4.4).

Corticosteroïden

Er bestaat een verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding als corticosteroïden worden gecombineerd met NSAID's inclusief selectieve COX-2-remmers. Voorzichtigheid moet in acht worden genomen als NSAID's gelijktijdig met corticosteroïden worden toegediend (zie rubriek 4.4).

ACE-remmers/Angiotensine II receptor antagonisten

Meldingen suggereren dat NSAID's de antihypertensieve werking van ACE-remmers en angiotensine II receptor antagonisten kunnen verminderen. NSAID's kunnen ook het risico op nierfunctiestoornissen die gerelateerd zijn aan het gebruik van ACE-remmers of angiotensine II receptor antagonisten vergroten. De combinatie van NSAID's en ACE-remmers of angiotensine II receptor antagonisten moet met voorzichtigheid worden gegeven aan patiënten die ouder zijn, met volumedepletie of met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.4).

Digoxine

NSAID's kunnen de plasmaspiegels van hartglycosiden verhogen bij gelijktijdige toediening van hartglycosiden zoals digoxine.

Lithium

NSAID's hebben een verhoging van de plasmalithiumspiegels veroorzaakt en een reductie van de renale lithiumklaring. Deze effecten worden toegeschreven aan remming van de renale prostaglandinesynthese door het NSAID. Dus, wanneer NSAID's en lithium gelijktijdig worden toegediend, dienen patiënten zorgvuldig geobserveerd te worden op tekenen van lithiumtoxiciteit.

Methotrexaat

Er zijn meldingen van verhoogde methotrexaatspiegels bij sommige patiënten wanneer gelijktijdig gegeven met protonpompremmers. Er zijn meldingen dat NSAID's in een proefdiermodel de tubulaire

secretie van methotrexaat verminderen. Dit kan erop duiden dat zowel esomeprazol als naproxen de toxiciteit van methotrexaat zouden kunnen versterken. Waarschijnlijk is de klinische relevantie groter bij patiënten die hoge doseringen methotrexaat krijgen en bij patiënten met renale disfunctie. Voorzichtigheid dient te worden betracht als VIMOVO gelijktijdig met methotrexaat wordt toegediend. In geval er sprake is van toediening van een hoge dosering methotrexaat wordt tijdelijk staken van VIMOVO geadviseerd.

Sulfonylureumderivaten, Hydantoïnen

Naproxen wordt in hoge mate aan plasma-albumine gebonden; het heeft dus theoretisch potentieel voor interactie met andere albuminegebonden geneesmiddelen zoals sulfonylureumderivaten en hydantoïnen. Patiënten die gelijktijdig naproxen en een hydantoïne, sulfonamide of sulfonylureum-derivaat krijgen, dienen geobserveerd te worden om zo nodig de dosis aan te passen.

Clopidogrel

Resultaten van studies bij gezonde vrijwilligers laten een farmacokinetische (PK)/pharmacodynamische (PD) interactie zien tussen clopidogrel (300 mg loadingdosis/75 mg dagelijkse onderhoudsdosis) en esomeprazol (40 mg p.o. dagelijks) resulterend in afgenomen blootstelling aan de actieve metaboliet van clopidogrel met gemiddeld 40%, en resulterend in een verminderde maximale remming van (ADP geïnduceerde) plaatjesaggregatie met gemiddeld 14%.

In een studie met gezonde vrijwilligers was er sprake van een afgenomen blootstelling met bijna 40% van de actieve metaboliet van clopidogrel indien een vaste combinatie van esomeprazol 20 mg en acetylsalicylzuur 81 mg samen met clopidogrel werd gegeven in vergelijking tot clopidogrel alleen. De maximale spiegels van remming van (ADP geïnduceerde) plaatjesaggregatie bij deze personen waren echter in beide groepen gelijk.

Er zijn geen klinische studies uitgevoerd naar de interactie tussen clopidogrel en de vaste dosis combinatie van naproxen/esomeprazol (VIMOVO).

Tijdens zowel observationele- als klinische studies zijn inconsistente gegevens gemeld over de klinische implicaties van een PK/PD interactie van esomeprazol op het vlak van belangrijke cardiovasculaire voorvallen. Als voorzorgsmaatregel zou gelijktijdig gebruik van VIMOVO en clopidogrel afgeraden moeten worden (zie rubriek 4.4).

Anticoagulantia en trombocyten aggregatieremmers

NSAID's kunnen de effecten van orale anticoagulantia (bijv. warfarine, dicoumarol), heparinen en trombocyten aggregatieremmers versterken (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol aan met warfarine behandelde patiënten toonde aan dat, ondanks een lichte verhoging in de dal-plasmaconcentratie van de minder krachtige R isomeer van warfarine, de coagulatietijden binnen acceptabele grenzen vielen. Echter, sinds het op de markt is, werden gevallen van klinisch significant verhoogd INR gemeld bij gelijktijdige toediening met warfarine. Het wordt daarom aanbevolen om patiënten, bij het initiëren en beëindigen van de behandeling met warfarine of andere coumarine derivaten, nauwlettend op te volgen.

Bèta-receptor blokkers

Naproxen en andere NSAID's kunnen de antihypertensieve werking van propranolol en andere bètablokkers verlagen.

Probenecide

Gelijktijdige toediening van probenecide verhoogt de naproxen-anion-plasmaspiegels en vergroot significant de naproxen plasmahalfwaardetijd.

Geneesmiddelen met gastrische pH-afhankelijke absorptie

De maagzuur onderdrukking tijdens behandeling met esomeprazol en andere PPI's kan de absorptie van geneesmiddelen met een gastrische pH-afhankelijke absorptie doen toe- of afnemen. Net als bij andere geneesmiddelen die de hoeveelheid zuur in de maag verminderen, kan de absorptie van geneesmiddelen zoals ketoconazol, itraconazol, posaconazol en erlotinib afnemen, terwijl de absorptie van geneesmiddelen als digoxine kan toenemen bij behandeling met esomeprazol. Gelijktijdig gebruik met posaconazol en erlotinib moet vermeden worden. Bij gelijktijdige behandeling van gezonde personen met omeprazol (dagelijks 20 mg) en digoxine steeg de biologische beschikbaarheid van digoxine met 10% (tot 30% in twee van de tien personen).

Overige informatie met betrekking tot geneesmiddelinteracties

Studies naar gelijktijdige toediening van esomeprazol en hetzij naproxen (niet-selectieve NSAID) hetzij rofecoxib (COX-2-selectieve NSAID) toonden geen enkele klinisch relevante interactie aan.

Zoals met andere NSAID's kan gelijktijdige toediening van colestyramine de absorptie van naproxen vertragen.

Bij gezonde vrijwilligers veroorzaakte gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol en cisapride een verhoging van de AUC van cisapride van 32% en een toename van 31% van de eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$), maar geen significante verhoging van de piek-plasmaspiegels van cisapride. De geringe verlenging van het QTc-interval, die gezien werd na toediening van enkel cisapride, werd niet verder verlengd wanneer cisapride in combinatie met esomeprazol werd gegeven (zie ook rubriek 4.4).

Voor esomeprazol is aangetoond dat het geen klinisch relevant effect heeft op de farmacokinetiek van amoxicilline of kinidine.

Esomeprazol remt CYP2C19, het voornaamste esomeprazol-metaboliserende enzym. Esomeprazol wordt ook gemetaboliseerd door CYP3A4. De volgende waarnemingen zijn gedaan in relatie tot deze enzymen:

- Gelijktijdige toediening van 30 mg esomeprazol resulteerde in een afname van 45% in de klaring van het CYP2C19-substraat diazepam. Het is onwaarschijnlijk dat deze interactie klinisch relevant is.
- Gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol resulteerde in een toename van 13% in de dal-plasmaspiegels van fenytoïne bij patiënten met epilepsie.
- Gelijktijdige toediening van esomeprazol en een gecombineerde remmer van zowel CYP2C19 als CYP3A4, zoals voriconazol, kan resulteren in een meer dan verdubbeling van de esomeprazol blootstelling.
- Gelijktijdige toediening van esomeprazol en een CYP3A4-remmer, clarithromycine (500 mg tweemaal daags), resulteerde in een verdubbeling van de blootstelling (AUC) aan esomeprazol.

Het is niet nodig om de dosis esomeprazol in een van deze gevallen aan te passen.

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze CYP2C19, CYP3A4 of beide induceren (zoals rifampicine en Sint-Janskruid) kunnen leiden tot een daling van de concentratie esomeprazol in het serum door versnelling van het metabolisme van esomeprazol.

Zowel omeprazol als esomeprazol gedragen zich als remmer van CYP2C19. Omeprazol, toegediend in een cross-over studie in doses van 40 mg aan gezonde vrijwilligers, veroorzaakte een stijging van de C_{max} en AUC van cilostazol van respectievelijk 18% en 26%, en een stijging van de C_{max} en AUC van een van zijn werkzame metabolieten van respectievelijk 29% en 69%.

Tijdens dierstudies zijn aanwijzingen gevonden dat NSAID's het risico op quinoline antibiotica geassocieerde convulsies kunnen verhogen. Patiënten die quinoline gebruiken kunnen daarom een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van convulsies.

Geneesmiddel/Laboratoriumtest-interacties

Naproxen kan de plaatjesaggregatie verminderen en de bloedingstijd verlengen. Dit effect dient in gedachten te worden gehouden als bloedingstijden worden bepaald.

De toediening van naproxen kan resulteren in verhoogde urinewaarden van 17-ketogene steroïden vanwege een interactie tussen naproxen en/of de naproxen metabolieten met m-di-nitrobenzeen dat wordt gebruikt in deze test. Hoewel 17-hydroxy-corticosteroïdbepalingen (Porter-Silbertest) niet artificieel leken te zijn veranderd, wordt gesuggereerd om de behandeling met naproxen tijdelijk 72 uur te staken voordat bijnierschorsfunctietesten met de Porter-Silbertest worden uitgevoerd.

Naproxen kan interfereren met enkele urinebepalingen van 5-hydroxy-indolazijnzuur (5HIAA).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Naproxen:

Remming van prostaglandinesynthese kan de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling nadelig beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek suggereren een verhoogd risico op miskramen en op cardiale malformaties en gastroschisis na het gebruik van prostaglandinesyntheseremmers in de vroege fase van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformatie werd verhoogd van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Er wordt aangenomen dat het risico toeneemt met de dosering en duur van de behandeling. Het toedienen van prostaglandinesyntheseremmers aan dieren, resulteerde in een verhoogd pre- en postimplantatie verlies en embryonale-foetale letaliteit. Daarnaast werd een verhoogde incidentie van diverse malformaties, inclusief cardiovasculaire, gemeld bij dieren die een prostaglandinesyntheseremmer hebben gekregen gedurende de periode van organogenese (zie rubriek 5.3).

VIMOVO dient niet gebruikt te worden door vrouwen die proberen zwanger te worden of tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap tenzij het potentiële voordeel voor de patiënt groter is dan het potentiële risico voor de foetus. Vanaf de 20e week van de zwangerschap kan het gebruik van VIMOVO oligohydramnios veroorzaken als gevolg van nierfunctiestoornissen bij de foetus. Dit kan kort na aanvang van de behandeling optreden en is gewoonlijk omkeerbaar na stopzetting van de behandeling. Bovendien zijn er meldingen van ductus arteriosus constrictie na behandeling in het tweede trimester, waarvan de meeste verdwenen na stopzetting van de behandeling. Daarom, als naproxen wordt gebruikt bij een vrouw die probeert zwanger te worden, of tijdens het eerste of tweede trimester van de zwangerschap, dan dient de dosis zo laag mogelijk en de behandeling zo kort mogelijk te worden gehouden.

Na blootstelling aan VIMOVO moet prenatale controle op oligohydramnios en ductus arteriosus vernauwing worden overwogen gedurende enkele dagen vanaf zwangerschapsweek 20. VIMOVO moet worden gestaakt indien oligohydramnio of ductus arteriosus constrictie wordt geconstateerd.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonaire toxiciteit (voortijdige constrictie/sluiten van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);
- renale disfunctie (zie hierboven);

en de moeder en neonat aan het eind van de zwangerschap blootstellen aan:

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie effect dat zelfs bij zeer lage doseringen kan voorkomen;

- remming van de contractie van de uterus wat resulteert in een uitgestelde of verlengde bevalling.

Ten gevolge hiervan is VIMOVO gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Esomeprazol:

Er zijn beperkte data beschikbaar over het gebruik van esomeprazol bij zwangere vrouwen. Voor het racemisch mengsel omeprazol zijn er uit epidemiologische studies gegevens beschikbaar, over een groter aantal blootgestelde zwangerschappen. Deze gaven geen aanwijzingen voor misvorming of foetotoxische effecten. Tijdens dierstudies met esomeprazol zijn geen aanwijzingen gevonden voor directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot de embryonale/foetale ontwikkeling. Directe of indirecte schadelijke effecten op de zwangerschap, bevalling of postnatale ontwikkeling zijn niet gezien in dierstudies met het racemisch mengsel.

Borstvoeding

Naproxen wordt in geringe hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Het is niet bekend of esomeprazol in de moedermelk wordt uitgescheiden. Een gepubliceerde melding over het racemisch mengsel omeprazol wees op uitscheiding van geringe hoeveelheden in moedermelk (voor gewicht gecorrigeerde dosis < 7%). VIMOVO dient niet te worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Het gebruik van NSAID's zoals naproxen kan de vrouwelijke fertiliteit verstoren. Het gebruik van VIMOVO wordt niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger willen worden (zie rubriek 4.4).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

VIMOVO heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen aangezien sommige bijwerkingen die zijn gemeld na gebruik van VIMOVO (bijv. duizeligheid) het reactievermogen kunnen verminderen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van veiligheidsprofiel

De tabletformulering bevat esomeprazol met onmiddellijke afgifte om de incidentie van gastro-intestinale bijwerkingen van naproxen te verlagen. Het is aangetoond dat VIMOVO het optreden van gastrische ulcera en NSAID-geassocieerde bovenste gastro-intestinale bijwerkingen significant verlaagt in vergelijking tot naproxen alleen (zie rubriek 5.1).

In de totale studiepopulatie (n=1157) werden geen nieuwe veiligheidsbevindingen geïdentificeerd tijdens behandeling met VIMOVO in vergelijking tot de reeds bestaande veiligheidsprofielen van de afzonderlijke werkzame bestanddelen naproxen en esomeprazol.

Geclassificeerde samenvatting van bijwerkingen

Bijwerkingen worden ingedeeld naar frequentie en systeem/orgaanklasse. De frequentiecategorieën worden volgens de volgende conventie gedefinieerd: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan niet worden bepaald met de beschikbare gegevens).

VIMOVO

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij patiënten die VIMOVO innamen tijdens klinische studies

	Zeer	Vaak	Soms	Zelden
--	-------------	-------------	-------------	---------------

	vaak			
Infecties en parasitaire aandoeningen			infectie	diverticulitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				eosinofilie, leukopenie
Immuunsysteemaandoeningen				overgevoeligheidsreacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			eetluststoornis	vochtretentie, hyperkaliëmie, hyperurikemie
Psychische stoornissen			angst, depressie, slapeloosheid	verwarring, abnormale dromen
Zenuwstelselaandoeningen		duizeligheid, hoofdpijn, smaakstoornis	paresthesie, syncope	slaperigheid, tremor
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			tinnitus, vertigo	
Hartaandoeningen			aritmieën, hartkloppingen	myocardinfarct, tachycardie
Bloedvataandoeningen		hypertensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			astma, bronchospasmen, dyspneu	
Maagdarmsstelselaandoeningen	dyspepsie	buikpijn, constipatie, diarree, oesofagitis, flatulentie, gastro-duodenale ulcera*, gastritis, misselijkheid, braken	droge mond, eructaties, maagdarmlkanaalbloeding, stomatitis	glossitis, hematemesis, rectale bloeding
Huid- en onderhuidaandoeningen		huiduitslag	dermatitis, hyperhidrose, pruritis, urticaria	alopecia, ecchymosen
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		artralgie	myalgie	
Nier- en urinewegaandoeningen				proteïnurie, nierfalen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				menstruatiestoornis

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		oedeem	asthenie, moeheid, pyrexie	
Onderzoeken			abnormale leverfunctietesten, verhoging serumcreatinine	

*zoals gedetecteerd bij geplande routine endoscopie

Naproxen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij patiënten die naproxen innamen tijdens klinische studies en in post-marketing rapporten.

	Vaak	Soms/Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen	diverticulitis	aseptische meningitis, infectie, sepsis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		agranulocytose, aplastische anemie, eosinofilie, granulocytopenie, hemolytische anemie, leukopenie, lymfadenopathie, pancytopenie, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen		anafylactische reacties, anafylactoïde reacties, overgevoeligheidsreacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		eetluststoornis, vochtretentie, hyperglykemie, hyperkaliëmie, hyperurikemie, hypoglykemie, gewichtsveranderingen
Psychische stoornissen	depressie, slapeloosheid	agitatie, angst, verwarring, abnormale dromen, hallucinaties, nervositeit
Zenuwstelselaandoeningen	duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn, licht gevoel in het hoofd, vertigo	cognitieve dysfunctie, coma, convulsies, moeite met concentreren, optische neuritis, paresthesieën, syncope, tremor
Oogaandoeningen	visusstoornissen	troebel zicht, conjunctivitis, cornea-opaciteit, papiloedeem, papillitis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	tinnitus, gehoorstoornissen	gehoorvermindering
Hartaandoeningen	hartkloppingen	aritmieën, congestief hartfalen, myocardinfarct, tachycardie
Bloedvataandoeningen		hypertensie, hypotensie, vasculitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	dyspneu	astma, bronchospasmen, eosinofiele pneumonitis, pneumonie, pulmonaal oedeem, onderdrukte ademhaling

	Vaak	Soms/Zelden
Maagdarmsstelselaandoeningen	dyspepsie, buikpijn, misselijkheid, braken, diarree, constipatie, brandend maagzuur, peptische ulcera, stomatitis	droge mond, oesofagitis, gastrische ulcera, gastritis, glossitis, eructaties, flatulentie, gastro-duodenale ulcera, maagdarmkanaalbloeding en/of perforatie, melaena, hematemesis, pancreatitis, colitis, verergering van inflammatoire darmziekten (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn), niet-peptische gastro-intestinale ulceratie, rectale bloeding, ulceratieve stomatitis
Lever- en galaandoeningen		cholestase, hepatitis, geelzucht, leverfalen
Huid- en onderhuidaandoeningen	pruritus, ecchymosen, purpura, huiduitslag	alopecia, exantheem, urticaria, bulleuze reacties waaronder Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse (TEN), erythema multiforme, erythema nodosum, fixed-drug eruption, lichen planus, systemische lupus erythematosus, lichtgevoelige dermatitis, lichtgevoelige reacties, inclusief zeldzame gevallen die lijken op porphyria cutanea tarda (pseudoporfyrie), exfoliatieve dermatitis, angioneurotisch oedeem, pustulaire reactie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		spierzwakte, myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen		glomerulaire nefritis, hematurie, tubulo-interstitiële nefritis (met mogelijke progressie tot nierfalen), nefrotisch syndroom, oligurie/polyurie, proteïnurie, nierfalen, renale papilnecrose, tubulaire necrose
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		infertiliteit, menstruatiestoornis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	moeheid, oedeem, zweten, dorst	asthenie, malaise, pyrexie
Onderzoeken		abnormale leverfunctietesten, verhoogde bloedingstijd, verhoging serumcreatinine

Esomeprazol

In klinische onderzoeksprogramma's en/of uit post-marketing gegevens van maagsapresistent esomeprazol zijn de volgende bijwerkingen geïdentificeerd of vermoed. Geen enkele bijwerking bleek dosisgerelateerd te zijn.

	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			leukopenie, trombocytopenie	agranulocytose, pancytopenie	

	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen			overgevoeligheidsreacties bijv. koorts, angio-oedeem en anafylactische reactie/shock		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		perifeer oedeem	hyponatriëmie		Hypomagnesiëmie; ernstige hypomagnesiëmie kan resulteren in hypocalciëmie. Hypomagnesiëmie kan ook met hypokaliëmie geassocieerd worden.
Psychische stoornissen		slapeloosheid	agitatie, verwardheid, depressie	agressie, hallucinaties	
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	duizeligheid, paresthesie, slaperigheid	smaakstoornis		
Oogaandoeningen			troebel zicht		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		vertigo			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			bronchospasmen		
Maagdarmsstelselaandoeningen	buikpijn, diarree, flatulentie, misselijkheid/breken, constipatie, fundic gland poliepen (benigne)	droge mond	stomatitis, gastro-intestinale candidiasis	microscopische colitis	
Lever- en galaandoeningen		verhoogde leverenzymen	hepatitis met of zonder geelzucht	leverfalen, hepatische encefalopathie bij patiënten met reeds bestaande leverziekte	

	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoening en		dermatitis, pruritus, urticaria, huiduitslag	alopecia, fotosensitiviteit	erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse (TEN), medicijn-reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)	Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		fracturen van de heup, pols of wervelkolom (zie rubriek 4.4)	artralgie, myalgie	spierzwakte	
Nier- en urinewegaandoeningen				Tubulo-interstitiële nefritis (met mogelijke progressie tot nierfalen)	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				gynaecomastie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			malaise, toegenomen transpiratie		

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Naproxen

Klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van coxibs en sommige NSAID's (in het bijzonder bij hoge doseringen en bij langdurige behandeling) geassocieerd kan worden met een kleine toename van het risico op arteriële trombotische gebeurtenissen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte). Hoewel gegevens erop lijken te wijzen dat het gebruik van naproxen (1000 mg per dag) mogelijk geassocieerd is met een lager risico, kan enig risico niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.4).

Oedeem, hypertensie en hartfalen zijn gerapporteerd bij behandeling met NSAID's.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn gastro-intestinaal van aard. Peptische ulcera, perforaties of gastro-intestinale bloedingen, soms fataal, in het bijzonder bij ouderen, kunnen voorkomen (zie rubriek 4.4). Misselijkheid, overgeven, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, buikpijn, melaena, hematemesis, ulceratieve stomatitis, verergering van colitis en ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik') zijn gemeld na toediening. Minder frequent is ook gastritis waargenomen.

VIMOVO is ontwikkeld met esomeprazol om de incidentie van gastro-intestinale bijwerkingen van naproxen te verlagen en heeft aangetoond het ontstaan van gastro-duodenale ulcera en NSAID geassocieerde bovenste gastro-intestinale bijwerkingen significant te verminderen ten opzichte van alleen naproxen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
B-1000 Brussel
Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Er zijn geen klinische gegevens over overdosering met VIMOVO.

Naar verwachting zullen de effecten van overdosering met VIMOVO primair een reflectie zijn van de effecten van een overdosering met naproxen.

Symptomen

Gerelateerd aan naproxenoverdosering

Symptomen bij een significante overdosering met naproxen kunnen bestaan uit lethargie, duizeligheid, slaperigheid, pijn in het epigastrium, buikklachten, brandend maagzuur, indigestie, misselijkheid, voorbijgaande veranderingen in de leverfunctie, hypoprotrombinemie, nierfunctiestoornis, metabole acidose, apnoe, desoriëntatie of braken.

Maagdarmkanaalbloedingen kunnen voorkomen. Hypertensie, acuut nierfalen, onderdrukte ademhaling en coma kunnen optreden, zij het zelden. Anafylactoïde reacties zijn gerapporteerd bij therapeutische inname van NSAID's en kunnen na een overdosering optreden. Enkele patiënten kregen convulsies, maar het is niet duidelijk of deze geneesmiddelgerelateerd waren. Het is niet bekend welke dosis van naproxen levensbedreigend is.

Gerelateerd aan esomeprazoloverdosering

De symptomen beschreven bij een opzettelijke overdosering met esomeprazol (beperkte ervaring met doses hoger dan 240 mg/dag) zijn voorbijgaand. Eenmalige doseringen van 80 mg esomeprazol veroorzaakten geen symptomen.

Behandeling

Gerelateerd aan naproxen

Na een overdosering met NSAID's dienen patiënten symptomatische en ondersteunende behandeling te krijgen, in het bijzonder met betrekking tot gastro-intestinale effecten en nierschade. Er bestaan geen specifieke antidota.

Hemodialyse verlaagt de plasmaconcentratie van naproxen niet vanwege de hoge mate van eiwitbinding. Het opwekken van braken en/of toedienen van geactiveerde kool (60 tot 100 g bij volwassenen, 1 tot 2 g/kg bij kinderen) en/of osmotische laxatie kunnen geïndiceerd zijn bij patiënten die binnen 4 uur na inname met symptomen worden gezien of na een hoge overdosis. Geforceerde diurese, alkalisering van de urine of hemoperfusie zijn mogelijk niet bruikbaar vanwege de hoge eiwitbinding.

Gerelateerd aan esomeprazol

Er is geen specifiek antidotum bekend. Esomeprazol heeft een hoge plasma-eiwitbinding en is daarom niet rechtstreeks dialyseerbaar. Zoals met elke overdosering, dient de behandeling symptomatisch te zijn en moeten algemene ondersteunende maatregelen worden getroffen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: naproxen en esomeprazol, ATC-code: M01AE52

Werkingsmechanisme

VIMOVO is ontwikkeld als een tabletformulering met sequentiële afgifte waarbij een esomeprazolmagnesium laag met directe afgifte en een maagsapresistente naproxenkern met vertraagde afgifte worden gecombineerd. Daardoor wordt, voordat naproxen in de dunne darm wordt opgelost, eerst esomeprazol afgegeven in de maag. De maagsapresistente omhulling verhindert dat naproxen al bij pH-waarden lager dan 5 wordt afgegeven en geeft daarmee bescherming tegen mogelijke lokale toxiciteit op de maagwand door naproxen.

Door de vertraagde afgifte van naproxen is VIMOVO niet bedoeld voor en niet onderzocht bij acute pijn.

Naproxen is een NSAID met analgetische en antipyretische eigenschappen. Het werkingsmechanisme van het naproxenanion, zoals dat van andere NSAID's, is nog niet volledig bekend maar zou gerelateerd kunnen zijn aan remming van de prostaglandinesynthese.

Esomeprazol is het S-enantiomeer van omeprazol en verlaagt de maagzuursecretie door een specifiek doelgericht werkingsmechanisme. Esomeprazol is een zwakke base en wordt geconcentreerd en omgezet tot de actieve vorm in het sterk zure milieu van de secretoire canaliculi van de pariëtale cel, waar het het enzym H^+/K^+ -ATPase (de zuurpomp) remt. Esomeprazol remt zowel de basale als de gestimuleerde maagzuursecretie.

Farmacodynamische effecten

Effecten op de maagzuursecretie

Een optimaal effect (handhaving van een hoge pH in de maag) werd met de VIMOVO formulering met 20 mg esomeprazol bereikt. Toediening van tweemaal daags VIMOVO gedurende 9 dagen bij gezonde vrijwilligers hield de intragastrische pH gemiddeld 17,1 uur (SD 3,1) boven de 4. De overeenkomstige waarde voor NEXIAM 20 mg was 13,6 uur (SD 2,4).

Andere effecten die gerelateerd zijn aan zuurremming

Tijdens behandeling met antisecretoire geneesmiddelen stijgt het serumgastrine in reactie op de verminderde zuursecretie. Ook CgA neemt toe als gevolg van de lagere zuurgraad in de maag. De verhoogde CgA-spiegel kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren. Beschikbare gepubliceerde gegevens raden aan dat het gebruik van protonpompremmers 5 dagen tot 2 weken voor CgA-metingen moet worden stopgezet. Op deze manier kunnen CgA-spiegels die mogelijk door de PPI-behandeling artificieel zijn gestegen, weer dalen tot normale waarden.

Bij enkele patiënten op onderhoudsbehandeling met esomeprazol is een toename van het aantal enterochromaffin-lijkende cellen (ECL cellen) gezien, wat mogelijk samenhangt met de toegenomen serumgastrinespiegel. De bevindingen worden als niet klinisch significant beschouwd.

Tijdens langdurige behandeling met maagzuurremmende middelen is een iets verhoogde frequentie van maagkliercysten gerapporteerd. Deze zijn goedaardig, lijken reversibel en zijn een fysiologisch gevolg van sterke zuurremming.

Een verminderde zuurgraad in de maag leidt, ongeacht de oorzaak (waaronder protonpompremmers), tot een verhoging van het aantal bacteriën in de maag die gewoonlijk in het spijsverteringskanaal aanwezig zijn. Behandeling met protonpompremmers kan leiden tot een geringe risicotename van gastro-intestinale infecties zoals *Salmonella* en *Campylobacter*, en, bij gehospitaliseerde patiënten, mogelijk ook *Clostridium difficile*.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In alle klinische studies werd VIMOVO in totaal door 491 patiënten gedurende 6 maanden en door 135 patiënten gedurende 12 maanden gebruikt. In twee gerandomiseerde, dubbelblinde, actief-gecontroleerde studies was gedurende een behandelingsperiode van 6 maanden de incidentie van gastro-duodenale ulcera significant lager na behandeling met tweemaal daags VIMOVO dan na behandeling met tweemaal daags 500 mg maagsapresistent naproxen (zonder esomeprazol of een andere protonpompremmer). De deelnemers hadden a priori een risico voor het ontwikkelen van NSAID-geassocieerde ulcera vanwege gevorderde leeftijd of een voorgeschiedenis van gastro-duodenale ulcera. Patiënten met een positieve *H. pylori*-test werden van studie deelname uitgesloten.

De incidentie van gastrische ulcera was 5,6% bij patiënten op VIMOVO en 23,7% bij patiënten op maagsapresistent naproxen (gegevens van 6 maanden van 2 endoscopische studies). VIMOVO verminderde ook significant het ontstaan van duodenale ulcera ten opzichte van maagsapresistent naproxen (0,7 versus 5,4%) (gegevens van 6 maanden van 2 endoscopische studies).

In deze studies, verlaagde VIMOVO eveneens significant het optreden van vooraf gespecificeerde NSAID-geassocieerde bijwerkingen van het bovenste maagdarmkanaal in vergelijking tot maagsapresistent naproxen: 53,3% versus 70,4% (gepoolde data).

In de VIMOVO studies werden alleen patiënten geïncludeerd die een risico hadden op het ontwikkelen van NSAID-gerelateerde gastro-duodenale ulcera, zoals > 50 jaar of een eerder ongecompliceerd ulcus. Gelijktijdig gebruik van lage dosis acetylsalicylzuur (LDA) was toegestaan. Subgroep analyses bevestigden dezelfde trend als voor de overall populatie met betrekking tot de effectiviteit van VIMOVO bij de preventie van gastro-intestinale ulcera. Bij gebruikers van LDA was de incidentie van gastro-duodenale ulcera 4,0% (95% CI 1,1-10,0%) in de VIMOVO groep (n=99) versus 32,4% (95% CI 23,4-42,3%) in de groep van alleen maagsapresistent naproxen (n=102). In ouderen ≥ 60 jaar was de incidentie van gastro-duodenale ulcera 3,3% (95% CI 1,3-6,7%) versus 30,1% (95% CI 24,0-36,9%) voor respectievelijk de VIMOVO groep (n=212) en de groep van alleen maagsapresistent naproxen (n=209).

In twee klinische studies veroorzaakte VIMOVO gedurende 6 maanden op basis van het meten van dyspeptische klachten minder ongemak van de bovenbuik dan maagsapresistent naproxen. Een significant lager aantal VIMOVO-patiënten stopte vroegtijdig met de studies als gevolg van bijwerkingen in vergelijking tot patiënten die maagsapresistent naproxen alleen gebruikten (respectievelijk 7,9% versus 12,5%), respectievelijk 4,0% en 12,0% stopten als gevolg van bijwerkingen aan het bovenste maagdarmkanaal, inclusief duodenale ulcera.

In twee 12 weken durende studies bij patiënten met osteoartritis van de knie gaf VIMOVO (500 mg/20 mg, tweemaal daags) een resultaat vergelijkbaar met celecoxib 200 mg eenmaal daags met betrekking tot verbetering van pijn en functie, tijd tot optreden van pijnverlichting, en stoppen met de behandeling als gevolg van bijwerkingen.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met VIMOVO.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Naproxen

Na een enkelvoudige dosistoediening is de piek-plasmaconcentratie na 3 tot 5 uur bereikt, maar voedselinname resulteert in een verdere vertraging van 8 uur of meer. In steady-state worden piek-plasmaspiegels van naproxen binnen een mediane tijd van 3 uur bereikt na tweemaal daagse inname van VIMOVO, zowel voor de ochtend- als de avonddosis.

Er is bio-equivalentie aangetoond tussen VIMOVO en maagsapresistent naproxen, gebaseerd op zowel de 'oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijd-curve' (AUC) als de maximale plasmaconcentratie ($C_{\max}$) van naproxen.

Naproxen wordt snel en volledig uit het maagdarmkanaal geabsorbeerd met een *in vivo* biologische beschikbaarheid van 95%.

Binnen 4 tot 5 dagen worden steady-state-spiegels van naproxen bereikt.

Esomeprazol

Na tweemaal daagse toediening van VIMOVO wordt esomeprazol snel geabsorbeerd waarbij piek-plasmaconcentraties worden bereikt binnen een mediane tijd van 0,5-0,75 uur na de ochtend- en avonddosis op zowel de eerste toedieningsdag als bij steady-state. In vergelijking met de eerste toedieningsdag, was, na herhaalde tweemaal daagse toediening van VIMOVO, de $C_{\max}$ 2-3 maal hoger, en de AUC 4-5 maal hoger. Dit is waarschijnlijk gedeeltelijk een gevolg van een verhoogde absorptie door het farmacodynamische effect van esomeprazol dat zorgt voor een verhoogde pH in de maag, waardoor verlaagde zuurafbraak van esomeprazol in de maag optreedt. Een afname van het 'first-pass' metabolisme en de systemische klaring van esomeprazol bij herhaald doseren, draagt ook bij tot de hogere plasmaconcentraties op steady-state (zie rubriek Lineariteit/non-lineariteit).

Hoewel de AUC range in steady-state vergelijkbaar was voor NEXIAM 20 mg eenmaal daags en VIMOVO tweemaal daags: respectievelijk 292,0-2279,0 ng/ml en 189,0-2931,0 ng/ml was de gemiddelde blootstelling voor VIMOVO 60% hoger (CI: 1,28-1,93). Dit was te verwachten als gevolg van het verschil in de totale esomeprazol dosis zoals gegeven bij VIMOVO of NEXIAM (40 versus 20 mg). De $C_{\max}$ voor VIMOVO was 60% hoger (CI: 1,27-2,02), wat te verwachten valt voor een formulering met directe vrijgifte.

Gelijktijdige inname met voedsel

Toediening van VIMOVO met voedsel heeft geen invloed op de mate van naproxenabsorptie, maar het vertraagt significant de absorptie met ongeveer 8 uur en het verlaagt de maximale plasmaconcentratie met ongeveer 12%.

Toediening van VIMOVO samen met voedsel vertraagt de absorptie van esomeprazol niet, maar het verlaagt significant de mate van absorptie, waardoor respectievelijk 52% en 75% verlaging van de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijd-curve en de maximale plasmaconcentratie optreden.

Toediening van VIMOVO 30 minuten voor de inname van voedsel heeft slechts een minimaal of geen effect op de mate en tijd tot absorptie van naproxen en heeft geen significant effect op de snelheid of mate van absorptie van esomeprazol in vergelijking met toediening onder nuchtere condities (zie rubriek 4.2).

Distributie

Naproxen

Naproxen heeft een verdelingsvolume van 0,16 l/kg. Bij therapeutische concentraties is naproxen voor meer dan 99% aan albumine gebonden. Het naproxenanion is teruggevonden in de melk van vrouwen

die borstvoeding geven in een concentratie die equivalent is aan ongeveer 1% van de maximale naproxenconcentratie in het plasma (zie rubriek 4.6).

Esomeprazol

Het schijnbaar verdelingsvolume tijdens steady-state is bij gezonde proefpersonen ongeveer 0,22 l/kg lichaamsgewicht. Esomeprazol wordt voor 97% aan plasma-eiwit gebonden.

Biotransformatie

Naproxen

Van naproxen wordt 30% in de lever gemetaboliseerd tot 6-0-demethyl-naproxen door het cytochroom P450-systeem (CYP), voornamelijk CYP2C9. Metaboliserende enzymen worden noch door het moedergeneesmiddel, noch door de metabolieten geïnduceerd. Zowel naproxen als 6-0-demethyl-naproxen worden verder gemetaboliseerd tot hun respectievelijke acylglucuronide-geconjugeerde metabolieten.

Esomeprazol

Esomeprazol wordt volledig gemetaboliseerd door het CYP-systeem. Het grootste gedeelte van het metabolisme van esomeprazol is afhankelijk van het polymorfe CYP2C19, dat verantwoordelijk is voor de vorming van de hydroxy- en demethyl-metabolieten van esomeprazol. Het resterende gedeelte is afhankelijk van een ander specifiek iso-enzym, CYP3A4, dat verantwoordelijk is voor de vorming van esomeprazolsulfon, de voornaamste metaboliet in het plasma. De voornaamste esomeprazolmetabolieten hebben geen invloed op de maagzuursecretie.

Eliminatie

Naproxen

Na tweemaal daagse toediening van VIMOVO is de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van naproxen ongeveer 9 uur en 15 uur na respectievelijk de ochtend- en avonddosis zonder wijziging bij herhaald doseren.

De klaring van naproxen is 0,13 ml/min/kg. Ongeveer 95% van de naproxen, ongeacht de dosis, wordt in de urine uitgescheiden, voornamelijk als naproxen (< 1%), 6-0-desmethylnaproxen (< 1%) of hun conjugaten (66% tot 92%). Kleine hoeveelheden, 3% of minder van de toegediende dosis, worden met de feces uitgescheiden. Bij patiënten met nierfalen kunnen metabolieten accumuleren (zie rubriek 4.4).

Esomeprazol

Na toediening van VIMOVO tweemaal daags is de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van esomeprazol ongeveer 1 uur na zowel de ochtend- als de avonddosis op dag 1, met een iets langere eliminatiehalfwaardetijd tijdens steady-state (1,2-1,5 uur).

De totale plasmaklaring van esomeprazol is ongeveer 17 l/uur na een enkelvoudige dosering en 9 l/uur na herhaalde dosering.

Ongeveer 80% van een orale dosering esomeprazol wordt als metaboliet in de urine uitgescheiden en het resterende deel met de feces. Minder dan 1% van het moedergeneesmiddel wordt in de urine teruggevonden.

Lineariteit/non-lineariteit

Naproxen

Bij naproxendoseringen boven 500 mg/dag is er een minder dan proportionele toename in plasmaspiegels door een verhoogde klaring veroorzaakt door verzadiging van plasma-eiwitbinding bij hogere doseringen (gemiddelde dal- C_{ss} 36,5, 49,2 en 56,4 mg/l met dagelijkse naproxendoseringen van respectievelijk 500, 1000 en 1500 mg).

Esomeprazol

De oppervlakte onder de esomeprazol plasmaconcentratie-tijd-curve neemt toe bij herhaalde toediening van VIMOVO. Deze toename is dosisafhankelijk en resulteert in een niet-lineaire dosis-AUC-relatie na herhaalde toediening. Deze tijd- en dosisafhankelijkheid is gedeeltelijk het gevolg van een afname van het 'first-pass' metabolisme en de systemische klaring die mogelijk veroorzaakt wordt door een remming van het CYP2C19-enzym door esomeprazol en/of zijn sulfonmetabool. Een toegenomen absorptie van esomeprazol bij herhaalde toediening van VIMOVO draagt waarschijnlijk ook bij aan de tijd- en dosisafhankelijkheid (zie Absorptie).

Speciale patiëntengroepen

Nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek van VIMOVO is niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Naproxen: De farmacokinetiek van naproxen is niet onderzocht bij personen met nierinsufficiëntie.

Omdat naproxen, naproxenmetabolieten en naproxenconjugaten voornamelijk door de nier worden uitgescheiden, bestaat de mogelijkheid tot accumulatie van naproxenmetabolieten in het geval van nierinsufficiëntie. De eliminatie van naproxen is verlaagd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Het gebruik van VIMOVO bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Esomeprazol: Bij patiënten met een verminderde nierfunctie zijn geen studies uitgevoerd. Omdat de nier verantwoordelijk is voor de uitscheiding van de metabolieten van esomeprazol, maar niet voor de eliminatie van de moederverbinding, zal het metabolisme van esomeprazol naar verwachting niet veranderen bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van VIMOVO is niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Naproxen: De farmacokinetiek van naproxen is niet onderzocht bij personen met leverinsufficiëntie.

Chronische leverziekten door alcohol en mogelijk ook andere vormen van cirrose verlagen de totale plasmaconcentratie van naproxen, maar verhogen de plasmaconcentratie van vrij naproxen. De implicatie van deze bevinding voor de naproxencomponent bij het doseren van VIMOVO is niet bekend maar het is verstandig om de laagste effectieve dosis te gebruiken.

Esomeprazol: Bij patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornissen kan het metabolisme van esomeprazol verminderd zijn. Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen is het metabolisme vertraagd, wat leidt tot een verdubbeling van de AUC van esomeprazol.

Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie dienen geen VIMOVO te krijgen (zie rubriek 4.3).

Ouderen

Er zijn geen specifieke gegevens bekend over de farmacokinetiek van VIMOVO bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Naproxen: Studies wijzen uit dat, hoewel de totale plasmaconcentratie van naproxen ongewijzigd is, de vrije plasmafractie van naproxen toegenomen is bij ouderen. De vrije fractie is echter < 1% van de totale naproxenconcentratie. De klinische relevantie van deze bevinding is niet duidelijk, hoewel het mogelijk is dat de toename van de vrije naproxenconcentratie geassocieerd kan worden met een toename in het aantal bijwerkingen bij een bepaalde dosering bij enkele oudere patiënten.

Esomeprazol: Bij oudere personen (71-80 jaar) is het metabolisme van esomeprazol niet wezenlijk veranderd.

Langzame CYP2C19 metaboliseerders

Esomeprazol: Ongeveer 3% van de populatie mist een functioneel CYP2C19 enzym, de zogenaamde 'poor metabolisers'. Bij deze individuen vindt het metabolisme vermoedelijk hoofdzakelijk plaats via CYP3A4. Na herhaalde eenmaal daagse toediening van 40 mg esomeprazol, was de gemiddelde AUC ongeveer 100% hoger bij 'poor metabolisers' dan bij diegenen met een goed functionerend CYP2C19-enzym (snelle metaboliseerders). De gemiddelde plasmaconcentraties waren met ongeveer 60% toegenomen.

Deze bevindingen hebben geen gevolgen voor de dosering van VIMOVO.

Geslacht

Esomeprazol: Na een enkele dosering van 40 mg esomeprazol is de AUC bij vrouwen ongeveer 30% groter dan bij mannen. Er is echter geen verschil tussen mannen en vrouwen gezien bij herhaalde, eenmaal daagse toediening. Deze bevindingen hebben geen gevolgen voor de dosering van VIMOVO.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen niet-klinische gegevens beschikbaar over de combinatie van de werkzame bestanddelen. Er zijn geen bekende interacties tussen naproxen en esomeprazol die zouden kunnen duiden op enige nieuwe of synergistische nadelige farmacologie, farmaco-/toxicokinetiek, toxiciteit, fysisch/chemische interactie of tolerantieproblemen als gevolg van de combinatie.

Naproxen

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, embryo-foetale toxiciteit en fertiliteit. De voornaamste bevindingen in toxiciteitsstudies bij dieren met herhaalde orale hoge doseringen, waren gastro-intestinale irritatie en nierschade. Beide worden toegeschreven aan remming van de prostaglandinesynthese. In peri- en postnatale studies traden na orale toediening van naproxen aan zwangere ratten in het derde trimester van de zwangerschap moeilijke bevallingen op. Dit is een bekend effect van deze klasse geneesmiddelen.

Esomeprazol

Niet-klinische brugstudies naar herhaalde doseringstoxiciteit, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit duiden niet op een speciaal risico voor de mens. Carcinogeniteitsstudies bij ratten met het racemisch mengsel hebben hyperplasie van ECL-cellen in de maag en carcinoïden aangetoond. Deze effecten in de maag bij de rat zijn het gevolg van aanhoudende, sterke hypergastrinemie, veroorzaakt door een verminderde productie van maagzuur. Ze worden pas na langdurige behandeling van de rat met maagzuurremmers waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Croscarmellose-natrium
Magnesiumstearaat
Povidon K90
Colloïdaal siliciumdioxide, anhydraat

Omhuiling

Carnaubawas
Glycerolmonostearaat 40-55
Hypromellose, type 2910 (3 mPas, 6 mPas en 50 mPas)

IJzeroxide E172 (geel)
Macrogol 8000
Methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer (1:1) dispersie 30%
Methylparahydroxybenzoesaat E218*
Polydextrose
Polysorbaat 80
Propylparahydroxybenzoesaat E216*
Natriumlaurylsulfaat
Titaandioxide E171
Triethylcitraat

Drukinkt

Hypromellose, type 2910 (6 mPas)
IJzeroxide E172 (zwart)
Propyleenglycol

* Deze conserveermiddelen zijn aanwezig in het filmomhullingsmengsel en komen daardoor in het eindproduct terecht in zeer lage, niet-functionele hoeveelheden.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Fles: Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

Blisterverpakking: Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE-flessen met droogmiddel geïntegreerd in een kinderveilige polypropyleen schroefsluiting zonder inductieverzegeling of HDPE-flessen met silicagel (droogmiddel) met zowel een kinderveilige als niet-kinderveilige (verdeelverpakking) polypropyleen schroefsluiting met een inductieverzegeling. Het zakje met droogmiddel is niet bedoeld voor consumptie.

Verpakkingsgroottes: 6, 10, 20, 30, 60, 100, 180 of 500 tabletten met gereguleerde afgifte.

Aluminium/Aluminium blisterverpakkingen.

Verpakkingsgroottes: 10, 20, 30, 60 of 100 tabletten met gereguleerde afgifte.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SA Grünenthal NV
Lenneke Marelaan 8
1932 St-Stevens-Woluwe
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fles: BE382496
Blisterverpakking: BE382505

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14/12/2010
Hernieuwing van de vergunning: 29/09/2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening: 05/2023
Datum van goedkeuring: 07/2023