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 Esomeprazol-Hemimagnesium 1,5 H_2O).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Vimovo enthält 0,02 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218) und 0,01 mg Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216) (siehe Abschnitte 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, die in schwarzer Tinte mit „500/20" bedruckt ist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vimovo wird angewendet bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung von Arthrose, rheumatoider Arthritis und ankylosierender Spondylitis bei Patienten, bei denen das Risiko für eine Entstehung von gastrischen und/oder duodenalen Ulcera besteht, die durch nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) hervorgerufen werden können und bei denen eine Behandlung mit geringeren Naproxen-Dosen oder mit anderen NSAR als nicht ausreichend erachtet wird.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt 1 Tablette (500 mg/20 mg) zweimal täglich.
Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten ohne vorhergehende NSAR-Behandlung sollten niedrigere Tagesdosen von Naproxen oder einem anderen NSAR in Erwägung gezogen werden. Für diesen Zweck stehen Arzneimittel als freie Kombination zur Verfügung. Wenn eine tägliche Naproxen-Dosis von 1000 mg (zweimal täglich 500 mg) nicht als geeignet angesehen wird, sollte eine alternative Behandlung mit einer geringeren Wirkstärke von Naproxen oder anderen NSAR als freie Kombination eingesetzt werden.
Um individuelle Behandlungserfolge zu erzielen, sollte die Behandlung unter regelmäßiger Kontrolle der Patienten fortgeführt werden und bei ausbleibendem Behandlungserfolg oder im Falle einer Verschlechterung abgebrochen werden.
Aufgrund der verzögerten Freisetzung von Naproxen durch die magensaftresistente Beschichtung (3-5 Stunden) ist Vimovo nicht zur schnellen Linderung von akuten Schmerzen (z.B. Zahnschmerzen) vorgesehen. Schübe von Arthrose, rheumatoider Arthritis und ankylosierender Spondylitis können jedoch mit Vimovo behandelt werden.

Besondere Patientengruppen
Niereninsuffizienz
Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz 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 (zweimal täglich 500 mg) nicht als geeignet angesehen wird, sollte eine alternative Behandlung mit einer geringeren Wirkstärke von Naproxen oder anderen NSAR als freie Kombination eingesetzt werden. Darüber hinaus sollte die Notwendigkeit der Weiterführung der magenschützenden Behandlung erneut überprüft werden.
Vimovo ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance < 30 ml/Minute) kontraindiziert, da eine Akkumulation von Naproxen-Metaboliten bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und bei Dialysepatienten beobachtet wurde (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.).

Leberinsuffizienz
Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz 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 (zweimal täglich 500 mg) nicht als geeignet angesehen wird, sollte eine alternative Behandlung mit einer geringeren Wirkstärke von Naproxen oder anderen NSAR als freie Kombination eingesetzt werden. Darüber hinaus sollte die Notwendigkeit der Weiterführung der magenschützenden Behandlung erneut überprüft werden.
Vimovo ist bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Ältere Patienten (> 65 Jahre)
Bei älteren Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten ernsthafter Folgen von Nebenwirkungen (siehe Abschnitte 4.4.

und 5.2). Wenn eine tägliche Naproxen-Dosis von 1000 mg (zweimal täglich 500 mg) nicht als geeignet angesehen wird (z.B. bei älteren Patienten mit Niereninsuffizienz oder geringem Körpergewicht), sollte eine alternative Behandlung mit einer geringeren Wirkstärke von Naproxen oder anderen NSAR als freie Kombination eingesetzt werden. Darüber hinaus sollte die Notwendigkeit der Weiterführung der magenschützenden Behandlung erneut überprüft werden.

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

Art der Anwendung
Vimovo muss als Ganzes mit Wasser geschluckt werden und darf nicht zerbrochen, gekaut oder zerkleinert werden.
Es wird empfohlen, Vimovo mindestens 30 Minuten vor einer Mahlzeit einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder substituierte Benzimidazole wie Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218), Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216)
- Asthma, Urticaria oder allergieartige Reaktionen als Folge der Anwendung von Acetylsalicylsäure oder anderen NSAR in der Krankengeschichte (siehe Abschnitt 4.4)
- Drittes Trimester der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- Schwere Leberinsuffizienz (z.B. Child-Pugh-Klasse C)
- Schwere Herzinsuffizienz
- Schwere Niereninsuffizienz
- 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 gleichzeitig mit Atazanavir und Nelfinavir angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein
Die Kombination von Vimovo mit NSAR, einschließlich Cyclooxygenase-2-selektiver Inhibitoren, sollte aufgrund der kumulativen Risiken in Bezug auf das Auftreten von schwerwiegenden NSAR-bedingten Nebenwirkungen vermieden werden. Vimovo kann mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.5).
Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2 und gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken weiter unten).
Um eine Überbehandlung zu vermeiden, sollte der verschreibende Arzt in klinisch angemessenen Intervallen, die sich nach dem individuellen Risiko richten und von der Art und Schwere der behandelten Grunderkrankung abhängen, überprüfen, ob eine ausreichende Schmerzkontrolle mit geringeren NSAR-Dosen als freie Kombination möglich ist.
Wenn eine tägliche Naproxen-Dosis von 1000 mg (zweimal täglich 500 mg) nicht als geeignet angesehen wird, sollte eine alternative Behandlung mit einer geringeren Wirkstärke von Naproxen oder anderen NSAR als freie Kombination eingesetzt werden. Darüber hinaus sollte die Notwendigkeit der Weiterführung der magenschützenden Behandlung erneut überprüft werden.
Risikofaktoren für die Entstehung von NSAR-assoziierten gastrointestinalen Komplikationen sind unter anderem hohes Alter, gleichzeitige Anwendung von Antikoagulanzien, Kortikosteroiden, anderen NSAR, einschließlich niedrig dosierter Acetylsalicylsäure, beeinträchtigende kardiovaskuläre Erkrankungen, Infektionen mit Helicobacter pylori, gastrische und/oder duodenale Ulcera in der Vorgeschichte sowie Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt.
Naproxen sollte bei Patienten mit den nachfolgenden Erkrankungen nur nach strenger Nutzen-Risiko-Beurteilung angewendet werden:
• Induzierbare Porphyrie
• Systemischer Lupus Erythematodes und Mischkollagenose, da seltene Fälle von aseptischer Meningitis bei diesen Patienten beschrieben wurden.
Patienten unter Langzeitbehandlung (vor allem jene, die länger als ein Jahr behandelt werden) sollten unter regelmäßiger Beobachtung stehen.
Vimovo enthält sehr geringe Spuren von Methyl- und Propyl-4-hydroxybenzoat, die (möglicherweise verzögert) allergische Reaktionen auslösen können (siehe Abschnitte 2 und 6.1).

Ältere Patienten
Naproxen: Bei älteren Patienten besteht eine erhöhte Häufigkeit von Nebenwirkungen, besonders gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, die tödlich sein können (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Die Esomeprazol-Komponente in Vimovo verringerte die Häufigkeit des Auftretens von Ulcera bei älteren Patienten.

Gastrointestinale Effekte
Naproxen: Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen NSAR berichtet. Sie traten mit oder ohne vorherige Warnsymptome bzw. schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese zu jedem Zeitpunkt der Therapie auf.

Das Risiko für das Auftreten einer gastrointestinalen Blutung, Ulzeration oder Perforation ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3), und bei älteren Patienten. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen.
Für diese Patienten sowie für Patienten, die eine begleitende Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) oder anderen Arzneimitteln, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, benötigen (siehe Abschnitt 4.5), sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z.B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (siehe unten und Abschnitt 4.5). Die Esomeprazol-Komponente in Vimovo ist ein Protonenpumpenhemmer.
Patienten mit gastrointestinaler Toxizität in der Anamnese, insbesondere bei älteren Patienten, sollten jegliche ungewöhnliche Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen) insbesondere am Anfang der Therapie melden.
Vorsicht ist angeraten, wenn die Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z.B. orale Kortikosteroide, Antikoagulanzien wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (für Informationen über die Anwendung von Vimovo mit niedrig-dosierter Acetylsalicylsäure, siehe Abschnitt 4.5).
Ulzera-Komplikationen wie Blutungen, Perforationen und Obstruktionen wurden in den Studien mit Vimovo nicht untersucht.
Wenn es bei Patienten unter Vimovo zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung abzusetzen (siehe Abschnitt 4.3).
NSAR sollten bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Vorgeschichte (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) nur mit Vorsicht angewendet werden, da sich ihr Zustand verschlechtern kann (siehe Abschnitt 4.8 – Nebenwirkungen).
Esomeprazol: Beim Auftreten von jeglichen Alarmsymptomen (z.B. deutlichem unbeabsichtigtem Gewichtsverlust, wiederholtem Erbrechen, Dysphagie, Bluterbrechen oder Meläna) und bei Verdacht auf ein Magengeschwür oder bei bekanntem Magengeschwür sollte eine Malignität ausgeschlossen werden, da die Behandlung mit Esomeprazol (als Esomeprazol-Hemimagnesium 1,5 H_2O) 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 Protonenpumpenhemmern kann zu einem leicht erhöhten Risiko für gastrointestinale Infektionen, z.B. mit Salmonella und Campylobacter, führen (siehe Abschnitt 5.1).
Wie alle säureblockierenden Arzneimittel kann Esomeprazol die Resorption von Vitamin B12, (Cyanocobalamin) aufgrund von Hypo- oder Achlorhydrie verringern. Dies sollte bei Patienten mit reduziertem Vitamin-B12-Speichervermögen oder bei Patienten mit einem Risiko für reduzierte Vitamin-B12-Resorption während einer Langzeitbehandlung bedacht werden.

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Effekte
Naproxen: Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer dekompensierter Herzinsuffizienz in der Anamnese sind erforderlich, da über Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme in Verbindung mit einer NSAR-Therapie berichtet wurde.
Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von Coxiben und manchen NSAR (insbesondere bei einer hohen Dosis und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko für das Auftreten von arteriellen thrombotischen Ereignissen (zum Beispiel Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Obwohl Daten darauf hinweisen, dass die Anwendung von Naproxen (1000 mg täglich) möglicherweise mit einem niedrigeren Risiko verbunden ist, ist ein gewisses derartiges Risiko nicht auszuschließen.
Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, bestehender ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollten mit Naproxen nur nach sorgfältiger Abwägung behandelt werden. Vergleichbare Abwägungen sollten auch vor Initiierung einer länger dauernden Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) vorgenommen werden.

Renale Effekte
Naproxen: Die Langzeitbehandlung mit NSAR führte zu renalen papillären Nekrosen und anderen renalen Schädigungen. Über renale Toxizität wurde ebenfalls bei Patienten berichtet, bei denen renale Prostaglandine eine kompensatorische Wirkung zur Aufrechterhaltung der renalen Perfusion übernehmen. Bei diesen Patienten kann es durch die NSAR-Anwendung zu einer dosisabhängigen Reduktion der Prostaglandinbildung und sekundär zu einer Verminderung der Nierendurchblutung kommen, wodurch eine manifeste renale Dekompensation ausgelöst werden kann. Hochrisikopatienten für eine solche Reaktion sind Patienten mit Niereninsuffizienz, Hypovolämie, Herzinsuffizienz, Leberfunktionsstörungen, Salzmangel, Patienten, die Diuretika, Angiotensin-konvertierende Enzyme (ACE)-Inhibitoren 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 Abschnitte 4.2 und 4.5).

Eine akute tubulointerstitielle Nephritis wurde bei Patienten beobachtet, die esomeprazol- und naproxenhaltige Arzneimittel eingenommen haben. Sie kann zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung mit Vimovo auftreten (siehe Abschnitt 4.8) und zu einem Nierenversagen fortschreiten.

Bei Verdacht auf eine tubulointerstitielle Nephritis sollte Vimovo abgesetzt und umgehend eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Patienten mit Niereninsuffizienz
Da Naproxen und seine Metaboliten zum Großteil (95 %) durch glomeruläre Filtration über den Harn ausgeschieden werden, sollte es bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit großer Vorsicht angewendet werden. Der Serumkreatininspiegel und/oder die Kreatininclearance sollten bei diesen Patienten regelmäßig kontrolliert werden. Vimovo ist bei Patienten mit einer basalen

Kreatininclearance von weniger als 30 ml/Minute kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung verringert eine Hämodialyse die Plasmakonzentration von Naproxen nicht.
Bei bestimmten Patienten, besonders bei solchen mit beeinträchtigter Nierendurchblutung aufgrund extrazellulärer Volumenabnahme, Leberzirrhose, Natriumretention, kongestiver Herzinsuffizienz oder bestehender Nierenerkrankung, sollte die Nierenfunktion vor und während der Behandlung mit Vimovo überwacht werden. Einige ältere Patienten, bei denen eine eingeschränkte Nierenfunktion vermutet wird, sowie Patienten, die Diuretika, ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten anwenden, fallen ebenfalls in diese Kategorie. Um bei diesen Patienten eine mögliche übermäßige Akkumulation der Naproxen-Metaboliten zu vermeiden, sollte eine Reduktion der täglichen Dosis in Betracht gezogen werden.

Hepatische Effekte
Grenzwertige Erhöhungen von einem oder mehreren Leberwerten können bei Patienten, die NSAR einnehmen, auftreten. Hepatische Anomalitäten sind eher die Folge einer Hypersensibilität als einer direkten Toxizität. Es wurde über seltene Fälle von schweren hepatischen Reaktionen, einschließlich Gelbsucht und fataler fulminanter Hepatitis, Lebernekrosen und Leberinsuffizienz berichtet, darunter Fälle mit tödlichem Ausgang.

Hepatorenales Syndrom
Bei Patienten mit schwerwiegender Leberzirrhose kann die Anwendung von NSAR mit akuter Niereninsuffizienz assoziiert sein. Diese Patienten haben häufig gleichzeitig eine mit der unzureichenden Synthese der Gerinnungsfaktoren verbundene Koagulopathie. Die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung, die mit Naproxen assoziiert ist, kann das Risiko für schwerwiegende Blutungen bei diesen Patienten weiter erhöhen.

Hämatologische Effekte
Naproxen: Patienten mit Gerinnungsstörungen oder solche, die Arzneimittel erhalten, die in die Hämostase eingreifen, sollten engmaschig überwacht werden, wenn sie Naproxen-haltige Arzneimittel anwenden.
Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko und solche, die eine vollständige Antikoagulanzientherapie erhalten (z.B. Dicumarol-Derivate) können bei gleichzeitiger Einnahme von Naproxen-haltigen Arzneimitteln ein erhöhtes Risiko für Blutungen haben (siehe Abschnitt 4.5).
Naproxen vermindert die Thrombozytenaggregation und verlängert die Blutungszeit. Diese Wirkung ist zu beachten, wenn Blutungszeiten bestimmt werden.
Sollte es bei Patienten, die Vimovo einnehmen, aus irgendeinem Grund zu akuten und klinisch relevanten Blutungen kommen, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Auswirkungen auf die Augen
Naproxen: Aufgrund von unerwünschten Wirkungen auf die Augen, die in Tierstudien mit NSAR auftraten, wird eine Untersuchung der Augen empfohlen, wenn es zu einer Veränderung oder Beeinträchtigung des Sehvermögens kommt.

Dermatologische Effekte
Naproxen: Unter NSAR-Therapie wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermaler Nekrolyse (Lyell-Syndrom) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für derartige Reaktionen scheint zu Beginn der Therapie zu bestehen, da diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten. Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) wurden bei Patienten berichtet, die NSAR einnahmen. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Vimovo abgesetzt werden.

Schwere kutane Nebenwirkungen
Esomeprazol: Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs) wie Erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) sowie Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden sehr selten im Zusammenhang mit der Behandlung mit Esomeprazol berichtet.

Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome schwerer Hautreaktionen wie EM/SJS/TEN/DRESS informiert werden und sofort ärztlichen Rat einholen, wenn sie entsprechende Anzeichen oder Symptome bemerken. VIMOVO sollte bei Auftreten von Anzeichen und Symptomen schwerer Hautreaktionen sofort abgesetzt werden, und es sollte eine zusätzliche medizinische Versorgung bzw. engmaschige Überwachung erfolgen. Ein erneuter Therapieversuch sollte bei Patienten mit EM/SJS/TEN/DRESS nicht unternommen werden.

Esomeprazol: Protonenpumpenhemmer sind mit sehr seltenen Fällen von subakutem kutanem Lupus erythematodes (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 anfälligen Personen auftreten. Anaphylaktische (anaphylaktoide) Reaktionen können sowohl bei Patienten mit als auch ohne vorbestehende Überempfindlichkeit oder vorheriger Exposition von Acetylsalicylsäure, anderen NSAR oder Naproxen-haltigen Arzneimitteln auftreten. Sie können auch bei Patienten mit Angioödemen, bronchospastischen Reaktionen (z.B. Asthma), Rhinitis oder Nasenpolypen in der Vorgeschichte auftreten.

Vorbestehendes Asthma
Naproxen: Die Verwendung von Acetylsalicylsäure bei Patienten mit Acetylsalicylsäure-sensitivem Asthma war von schweren Bronchospasmen begleitet, die tödlich verlaufen können. Da über Kreuzreaktionen, einschließlich Bronchospasmen, zwischen Acetylsalicylsäure und NSAR 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 angewendet werden.

Entzündungen
Naproxen: Die fiebersenkende und entzündungshemmende Wirkung von Naproxen kann zur Fiebersenkung und Verminderung anderer Entzündungssignale führen, wodurch deren Nutzen als diagnostische Anzeichen vermindert wird.

Weibliche Fertilität
Wie andere Arzneimittel, die bekanntermaßen die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, kann die Anwendung von Vimovo zur Beeinträchtigung der weiblichen Fertilität führen und wird deshalb bei Frauen, die beabsichtigen schwanger zu werden, nicht empfohlen. Bei Frauen die Schwierigkeiten haben, schwanger zu werden oder sich einer Fruchtbarkeitsuntersuchung unterziehen, sollte ein Abbruch der Behandlung mit Vimovo in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.6).

Kombination mit anderen Arzneimitteln
Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir und Protonenpumpeninhibitoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir und einem Protonenpumpenhemmer als unvermeidbar beurteilt wird, werden regelmäßige ärztliche Untersuchungen (z.B. Virustiterbestimmung) empfohlen, zusammen mit einer Dosiserhöhung von Atazanavir auf 400 mg zusammen mit 100 mg Ritonavir. Vimovo darf nicht gleichzeitig mit Atazanavir angewendet 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 das Potenzial für mögliche Wechselwirkungen mit Wirkstoffen, die über CYP2C19 metabolisiert werden, in Betracht gezogen werden. Es wurde eine Wechselwirkung zwischen Clopidogrel und Esomeprazol beobachtet (siehe Abschnitt 4.5). Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung ist unklar. Als Vorsichtsmaßnahme sollte die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Clopidogrel vermieden werden.

Hypomagnesiämie
Schwere Hypomagnesiämie wurde bei Patienten berichtet, die für mindestens drei Monate, jedoch in den meisten Fällen für ein Jahr mit Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) wie Esomeprazol behandelt wurden. Schwerwiegende Manifestationen von Hypomagnesiämie mit Erschöpfungszuständen, Tetanie, Delir, Krämpfen, Schwindelgefühl und ventrikulären Arrhythmien können auftreten, aber sie können sich schleichend entwickeln und dann übersehen werden. Bei den meisten betroffenen Patienten verbesserte sich die Hypomagnesiämie nach Gabe von Magnesium und Absetzen des PPIs.
Bei Patienten, für die eine längere Behandlungsdauer vorgesehen ist oder die PPIs mit Digoxin oder anderen Arzneistoffen einnehmen, welche Hypomagnesiämie hervorrufen können (z.B. Diuretika), sollte der Arzt vor und periodisch während der Behandlung mit PPI eine Überwachung der Magnesiumwerte in Betracht ziehen.

Knochenfrakturen
Protonenpumpeninhibitoren, besonders wenn sie in einer hohen Dosierung und über eine längere Zeit (>1 Jahr) angewendet werden, können das Risiko von Hüft-, Handgelenks- und Wirbelsäulenfrakturen, insbesondere bei älteren Patienten oder bei Vorliegen anderer bekannter Risikofaktoren, mäßig erhöhen. Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass Protonenpumpeninhibitoren das Risiko von Frakturen möglicherweise um 10-40 % erhöhen, wobei dieses erhöhte Risiko teilweise auch durch andere Risikofaktoren bedingt sein kann. Patienten mit Osteoporoserisiko sollen entsprechend der gültigen klinischen Richtlinien behandelt werden und Vitamin D und Kalzium in ausreichendem Maße erhalten.

Auswirkung auf Laboruntersuchungen
Erhöhte Chromogranin-A(CgA)-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren 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

Kontraindikationen für eine gleichzeitige Anwendung (siehe Abschnitt 4.3).

Antiretrovirale Mittel
Es wurde über Wechselwirkung von Omeprazol, dem Razemat von R+S-Omeprazol (Esomeprazol) mit einigen antiretroviralen Arzneimitteln berichtet. Die klinische Bedeutung und der zugrunde 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 laut Berichten während der gleichzeitigen Behandlung mit Omeprazol zu niedrigeren Serumspiegeln kommen. Die gleichzeitige Gabe von Omeprazol (40 mg einmal täglich) und Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg an gesunde Probanden führte zu einer beträchtlichen Reduktion der Atazanavir-Exposition (Abnahme der AUC-, Cmax- und Cmin-Werte um ca. 75 %). Eine Erhöhung der Atazanavir-Dosis auf 400 mg konnte die Auswirkung von Ome-

prazol auf die Atazanavir-Exposition nicht kompensieren. Die gleichzeitige Gabe von Omeprazol (40 mg qd) verringerte die mittleren AUC-, Cmax- und Cmin-Werte von Nelfinavir um 36-39 %, und die mittleren AUC-, Cmax- und Cmin-Werte für den pharmakologisch aktiven Metaboliten M8 wurden um 75-92 % reduziert.
In Bezug auf andere antiretrovirale Arzneimittel, wie Saquinavir, wurde über eine Erhöhung der Serumspiegel berichtet. Es gibt auch einige antiretrovirale Arzneimittel, bei denen bei gleichzeitiger Omeprazol-Gabe keine Veränderung der Serumspiegel beobachtet wurde.
Es wurde keine Interaktionsstudie mit Vimovo und Atazanavir durchgeführt. Jedoch wird aufgrund der ähnlichen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften von Omeprazol und Esomeprazol die gleichzeitige Gabe von Esomeprazol und Atazanavir bzw. Nelfinavir nicht empfohlen und die gleichzeitige Anwendung von Vimovo ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei gleichzeitiger Anwendung ist Vorsicht geboten.

Andere Analgetika einschließlich Cyclooxygenase-2-selektiver Inhibitoren
Die gleichzeitige Gabe mehrerer NSAR kann das Risiko für das Auftreten gastrointestinaler Ulcera und Blutungen aufgrund eines synergistischen Effekts erhöhen. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Vimovo mit anderen NSAR, ausgenommen niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (≤325 mg/Tag), nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Acetylsalicylsäure
Vimovo kann zusammen mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (≤325 mg/Tag) angewendet werden. In klinischen Studien konnte kein gehäuftes Auftreten von Magengeschwüren bei Patienten, die Vimovo in Kombination 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 Acetylsalicylsäure und Vimovo dennoch zu einem erhöhten Risiko für schwere Nebenwirkungen kommen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Klinische pharmakodynamische Daten deuten darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von Naproxen, die über einen Tag hinausgeht, den Effekt von niedrig-dosierter Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation verhindern kann. Diese Inhibition kann bis zu mehrere Tage nach Beendigung der Einnahme von Naproxen anhalten. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt.

Tacrolimus
Wenn Naproxen gleichzeitig mit Tacrolimus gegeben wird, besteht wie bei allen NSAR ein mögliches Risiko für Nephrotoxizität. Bei gleichzeitiger Anwendung von Esomeprazol und Tacrolimus wurde über eine Erhöhung der Serumspiegel von Tacrolimus berichtet. Während der Behandlung mit Vimovo sollten die Tacrolimus-Plasmakonzentrationen sowie die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearence) verstärkt kontrolliert und die Tacrolimus-Dosis gegebenenfalls angepasst werden.

Cyclosporin
Wie bei allen NSAR ist bei der gleichzeitigen Gabe von Cyclosporin aufgrund des erhöhten Risikos für Nephrotoxizität Vorsicht geboten.

Diuretika
Sowohl klinische Studien als auch Beobachtungen nach Markteinführung zeigten, dass durch NSAR der natriuretische Effekt von Furosemid und Thiaziden bei manchen Patienten 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 sichergestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)
Die gleichzeitige Anwendung von NSAR, einschließlich COX-2-selektiver Inhibitoren, und SSRI erhöht das Risiko für gastrointestinale Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

Kortikosteroide
Es besteht ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen, wenn Kortikosteroide in Kombination mit NSAR, einschließlich COX-2-selektiver Inhibitoren, gegeben werden. Vorsicht ist bei gleichzeitiger Anwendung von NSAR mit Kortikosteroiden angebracht (siehe Abschnitt 4.4).

ACE-Inhibitoren/Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten
Berichte lassen vermuten, dass die antihypertensive Wirkung von ACE-Inhibitoren und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten durch NSAR vermindert sein kann und dass es auch, verbunden mit der Anwendung von ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, zu einem erhöhten Risiko für Niereninsuffizienz kommen kann. Die Kombination von NSAR und ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollte daher bei älteren Patienten, bei Patienten mit Volumenmangel oder mit Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Lithium
Durch NSAR kam es zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel von Lithium und zu 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 untersucht werden.

Methotrexat
Bei einigen Patienten wurde bei gleichzeitiger Anwendung mit Protonenpumpenhemmern über eine Erhöhung der Methotrexat-Spiegel berichtet. Im Zusammenhang mit NSAR wurde über eine Reduktion der tubulären Sekretion von Methotrexat im Tiermodell berichtet. Dies kann darauf hindeuten, dass sowohl Esomeprazol als auch Naproxen die Toxizität von Methotrexat verstärken könnten. Dieses ist vermutlich vor allem bei Patienten, die hohe Dosen Methotrexat erhalten, und bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung von größerer klinischer Bedeutung. Bei gleichzeitiger Anwendung von Vimovo und Methotrexat ist Vorsicht geboten. Wenn Methotrexat in hohen Dosen angewendet wird, wird ein zeitweiliges Absetzen von Vimovo empfohlen.

Sulfonylharnstoffe, Hydantoine
Naproxen ist stark an Plasmaalbumin gebunden. Dadurch hat es ein theoretisches Potenzial für eine Wechselwirkung mit anderen an Albumin gebundenen Wirkstoffen, wie Sulfonylharnstoffen und Hydantoinen. Patienten, die gleichzeitig Naproxen und ein Hydantoin, Sulfonamid oder einen Sulfonylharnstoff erhalten, sollten hinsichtlich einer möglicherweise notwendigen Dosisanpassung beobachtet werden.

Clopidogrel
Ergebnisse von Studien an gesunden Probanden zeigten eine pharmakokinetische (PK) / pharmakodynamische (PD) Interaktion zwischen Clopidogrel (300 mg Initialdosis/75 mg tägliche Erhaltungsdosis) und Esomeprazol (40 mg oral täglich). Die Exposition des aktiven Metaboliten von Clopidogrel wurde dabei im Mittel um 40 % und die maximale Hemmung der (ADP-induzierten) Plättchenaggregation im Mittel um 14 % verringert.
In einer Studie an gesunden Probanden war die Exposition des aktiven Metaboliten von Clopidogrel bei gleichzeitiger Anwendung der fixen Kombination aus 20 mg Esomeprazol und 81 mg Acetylsalicylsäure zusammen mit Clopidogrel verglichen mit der alleinigen Anwendung von Clopidogrel um nahezu 40 % verringert. Allerdings war die maximale Hemmung der (ADP-induzierten) Plättchenaggregation bei diesen Probanden in beiden Gruppen gleich.
Es wurden keine klinischen Studien bezüglich der Wechselwirkung zwischen Clopidogrel und der fixen Kombination aus Naproxen und Esomeprazol (Vimovo) durchgeführt.
Widersprüchliche Daten bezüglich der klinischen Bedeutung dieser PK/PD-Interaktion von Esomeprazol in Bezug auf schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse sind sowohl bei Beobachtungsstudien als auch bei klinischen Studien berichtet worden. Sicherheitshalber sollte von einer gleichzeitigen Anwendung von Vimovo und Clopidogrel abgesehen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Antikoagulanzien und Thrombozytenaggregationshemmer
NSAR können die Wirkung von oralen Antikoagulanzien (z.B. Warfarin, Dicumarol), Heparinen und Thrombozytenaggregationshemmern verstärken (siehe Abschnitt 4.4).
Die gleichzeitige Gabe von 40 mg Esomeprazol an Patienten, die mit Warfarin behandelt wurden, zeigte, dass trotz einer leichten Erhöhung der Plasma-Talspiegel des weniger potenten R-Isomers von Warfarin die Koagulationszeiten innerhalb des akzeptablen Rahmens lagen. Jedoch ist nach Markteinführung von Fällen einer klinisch relevanten INR-Erhöhung während der gleichzeitigen Behandlung mit Warfarin berichtet worden. Eine engmaschige Beobachtung wird bei Beginn und Absetzen der Behandlung mit Warfarin oder anderen Cumarinderivaten empfohlen.

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

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

Arzneimittel mit pH-abhängiger Resorption im Magen
Die Magensäuresuppression während der Behandlung mit Esomeprazol und anderen PPI kann die Resorption von Wirkstoffen erhöhen oder verringern, deren Resorption vom gastrischen pH-Wert abhängt. So wie bei anderen Arzneimitteln, die die intragastrische Säure verringern, kann die Resorption von Wirkstoffen wie Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol und Erlotinib reduziert sein, während die Resorption von Wirkstoffen wie Digoxin sich während der Behandlung mit Esomeprazol erhöhen kann. Die gleichzeitige Anwendung mit Posaconazol und Erlotinib sollte vermieden werden. Bei gesunden Probanden erhöhte sich durch die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (20 mg/Tag) und Digoxin die Bioverfügbarkeit von Digoxin um 10 % (bis zu 30 % bei zwei von zehn Probanden).

Weitere Informationen zu Wechselwirkungen
In Studien, die die gleichzeitige Einnahme von Esomeprazol mit entweder Naproxen (nicht selektives NSAR) oder Rofecoxib (COX-2-selektives NSAR) bewerteten, wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen festgestellt.
Wie bei anderen NSAR kann bei gleichzeitiger Anwendung von Cholestyramin die Resorption von Naproxen verzögert sein.
Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Gabe von 40 mg Esomeprazol zu einer Erhöhung der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) um 32 % und zu einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit (t1/2) um 31 %, jedoch nicht zu einer signifikanten Erhöhung der maximalen Plasmaspiegel von Cisaprid. Das leicht verlängerte QTc-Intervall, das nach Gabe von Cisaprid allein beobachtet wurde, war nicht weiter verlängert, wenn Cisaprid in Kombination mit Esomeprazol angewendet wurde (siehe auch Abschnitt 4.4).
Es wurde gezeigt, dass Esomeprazol keine klinisch relevanten Effekte auf die Pharmakokinetik von Amoxicillin und Chinidin hat.
Esomeprazol inhibiert das Enzym CYP2C19, über das Esomeprazol hauptsächlich metabolisiert wird. Des Weiteren wird Esomeprazol über CYP3A4 metabolisiert. Im Zusammenhang mit diesen Enzymen wurde Folgendes beobachtet:

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

In keinem dieser Fälle ist eine Dosisanpassung erforderlich.
Durch Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie CYP2C19 oder CYP3A4 oder beide induzieren (wie Rifampicin und Johanniskraut), kann es durch die Erhöhung des Esomeprazol-Metabolismus zu einer Reduktion der Esomeprazol-Plasmaspiegel kommen.
Omeprazol und Esomeprazol sind CYP2C19-Inhibitoren. In einer Cross-over-Studie mit gesunden Probanden führte die Gabe von 40 mg Omeprazol zu einer Erhöhung der Cmax und AUC von Cilostazol um 18 % bzw. 26 % und von einem seiner aktiven Metaboliten um 29 % bzw. 69 %.
Daten aus tierexperimentellen Studien weisen darauf hin, dass NSAR das Risiko für Konvulsionen im Zusammenhang mit Chinolon-Antibiotika erhöhen können. Patienten, die Chinolone einnehmen, können ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Konvulsionen haben.

Wechselwirkungen aus Arzneimittel-/Laboruntersuchungen
Naproxen kann zu einer Verminderung der Thrombozytenaggregation und einer Verlängerung der Blutungszeit führen. Dieser Effekt muss berücksichtigt werden, wenn die Blutungszeit bestimmt wird.
Die Anwendung von Naproxen kann aufgrund einer Wechselwirkung zwischen dem Wirkstoff und/oder seinen Metaboliten mit 1,2-di-Nitrobenzol, das in diesem Versuchsansatz verwendet wurde, zu erhöhten Werten von 17-ketogenen Steroiden im Harn führen.
Obwohl 17-Hydroxy-Korticosteroid-Messungen (Nachweis mittels Porter-Silber-Test) nicht artefaktisch 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 Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Missbildungen stieg von unter 1 % auf etwa 1,5 % an. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und Dauer der Therapie steigt. Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu einem erhöhten prä- und post-implantären Verlust und zu erhöhter embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten (siehe Abschnitt 5.3).
Bei Frauen, die versuchen schwanger zu werden oder während des ersten und zweiten Trimesters der Schwangerschaft sollte Vimovo nur gegeben werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Patientin das mögliche Risiko für den Fötus überwiegt. Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Vimovo ein durch eine fötale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat. Somit sollte Vimovo während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons nicht gegeben werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig. Wenn Naproxen von einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden, oder wenn es während des ersten und zweiten Trimesters der Schwangerschaft angewendet wird, sollten die Dosierung so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehrtägigen Einnahme von Vimovo ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Vimovo sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthese-hemmer

- den Fötus folgenden Risiken aussetzen:
  - Kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/ vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie).
  - Nierenfunktionsstörung (siehe oben).
- die Mutter und das Kind am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken aussetzen:

- Mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann.
- Hemmung von Uteruskontraktionen mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.
- Daher ist Vimovo während des dritten Trimesters der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Esomeprazol:
Daten über eine Anwendung von Esomeprazol bei Schwangeren liegen nur in begrenztem Umfang vor. Für die razemische Mischung Omeprazol weisen Daten über eine größere Anzahl von exponierten Schwangerschaften aus epidemiologischen Studien weder auf Missbildungen noch auf fetotoxische Wirkungen hin. Tierexperimentelle Studien mit Esomeprazol weisen weder auf direkte noch indirekte gesundheitsschädliche Auswirkungen in Bezug auf die embryonale/fetale Entwicklung hin. Tierexperimentelle Studien mit dem razemischen Gemisch weisen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf Trächtigkeit, Geburtsvorgang oder postnatale Entwicklung hin.

Stillzeit
Naproxen wird in geringen Mengen in die menschliche Muttermilch ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob Esomeprazol in die menschliche Muttermilch ausgeschieden wird. Eine publizierte Fallstudie mit der Razematmischung Omeprazol wies auf eine Ausscheidung geringer Mengen in die menschliche Muttermilch hin (gewichtsadjustierte Dosis < 7 %). Vimovo sollte während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

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

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

Vimovo hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen; was sich darauf begründet, dass einige der beobachteten Nebenwirkungen von Vimovo (z.B. Schwindel) die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Esomeprazol wurde in der Tablettenformulierung mit sofortiger Wirkstofffreisetzung inkludiert, um die möglichen Nebenwirkungen von Naproxen zu reduzieren. Es wurde gezeigt, dass Vimovo im Vergleich zu Naproxen alleine das Auftreten von Magengeschwüren und NSAR-assoziierten oberen gastrointestinalen Nebenwirkungen signifikant reduziert (siehe Abschnitt 5.1).
In der gesamten Studienpopulation (n=1157) wurden im Rahmen der Vimovo-Behandlung im Vergleich mit den gut etablierten Sicherheitsprofilen der einzelnen aktiven Substanzen Naproxen und Esomeprazol keine neuen Befunde in Bezug auf die Sicherheit festgestellt.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeiten und Organsystemklassen geordnet.
Die Häufigkeitsangaben sind gemäß den folgenden Kategorien definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 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 einnahmen.

	sehr häufig	häufig	gelegentlich	selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Infektionen	Divertikulitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Eosinophilie, Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeitsreaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Appetitstörungen	Flüssigkeitsretention, Hyperkaliämie, Hyperurikämie
Psychiatrische Erkrankungen			Angstzustände, Depression, Insomnie	Konfusion, abnorme Träume
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen	Parästhesien, Synkope	Somnolenz, Tremor
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus, Vertigo	
Herzerkrankungen			Arrhythmien, Palpitationen	Myokardinfarkt, Tachykardien
Gefäßerkrankungen		Hypertonie		

	sehr häufig	häufig	gelegentlich	selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Asthma, Bronchospasmen, Dyspnoe	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Dyspepsie	abdominale Schmerzen, Obstipation, Diarrhö, Ösophagitis, Flatulenz, gastrische/duodenale Ulcera*, Gastritis, Übelkeit, Erbrechen, Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)	trockener Mund, Aufstoßen, gastrointestinale Blutungen, Stomatitis	Glossitis, Hämatemesis, rektale Blutungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschläge	Dermatitis, Hyperhidrose, Pruritus, Urtikaria	Alopezie, Ekchymose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie	Myalgie	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Proteinurie, Niereninsuffizienz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Menstruationsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödeme	Asthenie, Erschöpfung, Fieber	
Untersuchungen			anormale Leberfunktionstests, 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 Berichten nach Markteinführung.

	häufig	gelegentlich/selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Divertikulitis	Aseptische Meningitis, Infektion, Sepsis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Agranulozytose, aplastische Anämie, Eosinophilie, Granulozytopenie, hämolytische Anämie, Leukopenie, Lymphadenopathie, Panzytopenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems		anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitstörungen, Flüssigkeitsretention, Hyperglykämie, Hyperkaliämie, Hyperurikämie, Hypoglykämie, Gewichtsveränderungen
Psychiatrische Erkrankungen	Depression, Insomnie	Agitation, Angstzustände, Konfusion, abnorme Träume, Halluzinationen, Nervosität
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Benommenheit, Vertigo	kognitive Funktionsstörungen, Koma, Konvulsionen, Konzentrationsverlust, Opticusneuritis, Parästhesien, Synkope, Tremor
Augenerkrankungen	Sehstörungen	verschwommenes Sehen, Konjunktivitis, Hornhauttrübung, Stauungspapille, Papillitis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus, Hörstörungen	Hörbeeinträchtigung
Herzerkrankungen	Palpitationen	Arrhythmien, kongestive Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Tachykardie
Gefäßerkrankungen		Hypertonie, Hypotonie, Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Asthma, Bronchospasmen, eosinophile Pneumonitis, Pneumonie, Lungenödeme, Atemdepression

	häufig	gelegentlich/selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Dyspepsie, abdominale Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation, Sodbrennen, peptische Ulcera, Stomatitis	trockener Mund, Ösophagitis, gastrische Ulcera, Gastritis, Glossitis, Aufstoßen, Flatulenz, gastrische/duodenale Ulcera, gastrointestinale Blutungen und/oder Perforation, Meläna, Hämatemesis, Pankreatitis, Colitis, Exazerbationen einer entzündlichen Darmerkrankung (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn), nichtpeptische gastrointestinale Ulzeration, rektale Blutung, ulzerative Stomatitis
Leber- und Gallenerkrankungen		Cholestase, Hepatitis, Gelbsucht, Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus, Ekchymosen, Purpura, Hautausschlag	Alopezie, Exantheme, Urtikaria, bullöse Reaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN), Erythema multiforma, Erythema nodosum, Arzneimittelexanthem, Lichen planus, systemischer Lupus Erythematodes, photosensitive Dermatitis, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich seltener Fälle einer Erkrankung ähnlich der Porphyria cutanea tarda (Pseudoporphyrie), exfoliative Dermatitis, angioneurotische Ödeme, Pustelbildung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelschwäche, Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		glomeruläre Nephritis, Hämaturie, tubulointerstitielle Nephritis (mit möglicher Progression zum Nierenversagen), nephrotisches Syndrom, Oligurie/Polyurie, Proteinurie, Niereninsuffizienz, Nierenpapillennekrose, tubuläre Nekrose
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Unfruchtbarkeit, Menstruationsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erschöpfung, Ödeme, Schwitzen, Durst	Asthenie, Unwohlsein, Fieber
Untersuchungen		anormale Leberfunktionstests, erhöhte Blutungszeit, erhöhtes Serumkreatinin

Esomeprazol
Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten festgestellt oder vermutet, die im Rahmen von klinischen Studien magensaftresistentes Esomeprazol erhielten und/oder sie wurden nach Markteinführung festgestellt. Keine von diesen war dosisabhängig.

	häufig	gelegentlich	selten	sehr selten	nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Thrombozytopenie	Agranulozytose, Panzytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen, z.B. Fieber, Angioödeme und anaphylaktische Reaktion/Schock		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Periphere Ödeme	Hyponatriämie		Hypomagnesiämie; schwere Hypomagnesiämie kann zu einer Hypokalzämie führen. Eine Hypomagnesiämie kann auch mit einer Hypokaliämie verbunden sein.
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie	Agitation, Konfusion, Depression	Aggression, Halluzinationen	

	häufig	gelegentlich	selten	sehr selten	nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel, Parästhesie, Somnolenz	Geschmacksstörung		
Augenerkrankungen			Verschwommenes Sehen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Bronchospasmen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	abdominale Schmerzen, Diarrhö, Flatulenz, Übelkeit/ Erbrechen, Obstipation	Mundtrockenheit	Stomatitis, gastrointestinale Candidiasis	Mikroskopische Kolitis	
Leber- und Gallenerkrankungen		erhöhte Leberenzyme	Hepatitis mit oder ohne Gelbsucht	Leberversagen, Hepatische Enzephalopathie bei Patienten mit bereits vorhandener Lebererkrankung	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Dermatitis, Pruritus, Urtikaria, Exantheme	Alopezie, Lichtempfindlichkeit	Erythema multiforma, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)	Subakuter kutaner Lupus erythematodes (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Fraktur der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4)	Arthralgie, Myalgie	Muskelschwäche	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Tubulointerstitielle Nephritis (mit möglicher Progression zum Nierenversagen)	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Gynäkomastie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Krankheitsgefühl, verstärktes Schwitzen		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Naproxen

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von Coxiben und manchen NSAR (insbesondere bei einer hohen Dosis und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko für das Auftreten von arteriellen thrombotischen Ereignissen (zum Beispiel Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Obwohl Daten darauf hinweisen, dass die Anwendung von Naproxen (1000 mg täglich) möglicherweise mit einem niedrigeren Risiko verbunden ist, ist ein gewisses derartiges Risiko nicht auszuschließen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulcerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.

Vimovo enthält Esomeprazol, um die Häufigkeit von gastrointestinalen Nebenwirkungen durch Naproxen zu reduzieren. Es wurde gezeigt, dass Vimovo im Vergleich zu Naproxen alleine das Auftreten von Magengeschwüren und/oder Zwölffingerdarmgeschwüren und NSAR-assoziierten Nebenwirkungen im oberen gastrointestinalen Trakt signifikant reduziert.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine klinischen Daten zu einer Überdosierung mit Vimovo.
Wirkungen, die aufgrund einer Überdosierung von Vimovo zu erwarten wären, reflektieren primär die Auswirkungen einer Überdosierung mit Naproxen.

Symptome
Bezüglich einer Überdosierung mit Naproxen
Eine signifikante Überdosierung mit Naproxen kann sich durch Lethargie, Schwindel, Benommenheit, epigastrische Schmerzen, abdominale Beschwerden, Sodbrennen, Verdauungsstörungen, Übelkeit, vorübergehende Schwankungen der Leberfunktionswerte, Hypoprothrombinämie, Nierenfunktionsstörung, metabolische Azidose, Apnoe, Desorientiertheit oder Erbrechen äußern.
Eine gastrointestinale Blutung kann auftreten. Hypertonie, akutes Nierenversagen, Atemdepression und Koma können auftreten, sind aber selten. Im Rahmen der Therapie mit NSAR wurde über anaphylaktoide Reaktionen berichtet, die auch infolge einer Überdosierung auftreten können. Bei einigen Patienten traten Konvulsionen auf, wobei jedoch nicht klar ist, ob diese im Zusammenhang mit dem Arzneimittel 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 Überdosierung von Esomeprazol 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 Überdosierung mit NSAR sollten die Patienten symptomatisch und unterstützend behandelt werden, insbesondere 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 bei Patienten mit Symptomen einer großen Überdosis indiziert sein. Forcierte Diurese, Alkalisierung des Urins oder Hämoperfusion sind aufgrund der hohen Proteinbindung nicht hilfreich.

Bezüglich Esomeprazol
Es ist kein spezifisches Antidot bekannt. Esomeprazol ist extensiv an Plasmaproteine gebunden und ist daher nicht einfach 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 sequenziell-wirkstofffreisetzende Tablettenformulierung entwickelt, mit einer Schicht, welche eine sofortige Freisetzung von Esomeprazolmagnesium-Trihydrat gewährleistet, und einem magensaftresistenten Kern, der verzögert Naproxen freisetzt. Folglich wird zuerst Esomeprazol 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 keine entsprechenden Studien mit Vimovo zur akuten Schmerzbehandlung.
Naproxen ist ein NSAR mit analgetischen und antipyretischen Eigenschaften. Der Wirkmechanismus des Naproxen-Anions ist, wie bei anderen NSAR auch, nicht vollständig bekannt, kann jedoch mit der Hemmung der Prostaglandinsynthetase in 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 die aktive Form umgewandelt, wo es das Enzym H+K+-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-Formulierung erzielt, die 20 mg Esomeprazol enthält. Nach einer zweimal täglichen Gabe von Vimovo über eine Dauer von 9 Tagen blieb der intragastrale pH-Wert bei gesunden Probanden durchschnittlich 17,1 Stunden (Standardabweichung [SD] 3,1) über 4. Der entsprechende Wert für Nexium 20 mg lag bei 13,6 Stunden (Standardabweichung [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 Tumoren 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.

Während einer Langzeitbehandlung mit Esomeprazol wurde bei einigen Patienten eine erhöhte Anzahl an enterochromaffin-ähnlichen Zellen (ECL-Zellen) beobachtet, möglicherweise aufgrund des erhöhten Serumgastrinspiegels. Die Ergebnisse werden als nicht klinisch signifikant angesehen.

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

Ein verminderter Säuregehalt im Magen infolge der Gabe jeglicher Arzneimittel, einschließlich Protonenpumpenhemmer, erhöht die Anzahl an Bakterien, die sich üblicherweise im Magen-Darm-Trakt befinden. Eine Behandlung mit Protonenpumpenhemmern führt möglicherweise zu einem leicht erhöhten Risiko für gastrointestinale Infektionen mit z.B. Salmonella und Campylobacter und, bei hospitalisierten Patienten, möglicherweise auch mit Clostridium difficile.

Klinische Wirksamkeit
Insgesamt nahmen in klinischen Studien 491 Patienten über einen Zeitraum von 6 Monaten und 135 Patienten über einen Zeitraum von 12 Monaten Vimovo ein. In zwei randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Studien wurde nach der Behandlung mit Vimovo über eine Behandlungsdauer von 6 Monaten eine signifikante Verringerung des Auftretens gastrischer und duodenaler Ulcera festgestellt im Vergleich zu einer Therapie mit 500 mg magensaftresistentem Naproxen (ohne Esomeprazol oder anderen PPIs), zweimal täglich verabreicht. Die Studienteilnehmer hatten a priori aufgrund des höheren Alters oder gastrischer oder duodenaler Ulcera in der Vorgeschichte ein Risiko für die Entstehung von NSAR-assoziierten Ulcera. Patienten, die positiv auf H. pylori getestet wurden, waren aus diesen Studien ausgeschlossen.

Ereignisse von gastrischen Ulcera betrugen mit Vimovo 5,6 % und mit magensaftresistentem Naproxen 23,7 % (6-Monats-Daten aus zwei endoskopischen Studien). Vimovo reduzierte ebenfalls signifikant die Entstehung duodenaler Ulcera im Vergleich zu magensaftresistentem Naproxen (0,7 % versus 5,4 % [6-Monats-Daten aus zwei endoskopischen Studien]).

Während dieser Studien verringerte Vimovo im Vergleich zu magensaftresistentem Naproxen auch signifikant das Auftreten von vordefinierten NSAR-assoziierten Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt (53,3 % versus 70,0 % [gepoolte Daten]).

In diesen Studien mit Vimovo wurden nur Patienten mit Risiko für die Entstehung von NSAR-assoziierten gastroduodenalen Ulcera aufgenommen, wie solche im Alter über 50 Jahren oder mit zuvor unkomplizierten Ulcera. Die gleichzeitige Anwendung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (low dose aspirin, LDA) war erlaubt. Subgruppenanalysen bestätigten den gleichen Trend, wie er auch für die Gesamtanzahl der Studienteilnehmer hinsichtlich Wirksamkeit zur Vorbeugung von gastrointestinalen Ulcera durch Vimovo festzustellen war. Bei Patienten, die LDA einnahmen, betrug die Häufigkeit von Ereignissen gastrointestinaler Ulcera 4,0 % (95%-KI 1,1-10,0 %) in der Vimovo-Gruppe (n=99) versus 32,4 % (95%-KI 23,4-42,3 %) in der Gruppe, die magensaftresistent beschichtetes Naproxen allein erhielt (n=102). Bei älteren Patienten ≥ 60 Jahren betrug die Häufigkeit von Ereignissen gastrointestinaler Ulcera 3,3 % (95%-KI 1,3-6,7 %) in der Vimovo-Gruppe (n=212) versus 30,1 % (95%-KI 24,0-36,9 %) in der Gruppe, die magensaftresistent beschichtetes Naproxen allein erhielt (n=209).

In zwei klinischen Studien traten mit Vimovo über einen Zeitraum von 6 Monaten weniger Beschwerden im oberen Abdominalraum auf als mit magensaftresistent beschichtetem Naproxen, gemessen am Auftreten von Symptomen einer Dyspepsie. Im Vergleich zu Patienten, die magensaftresistent beschichtetes Naproxen alleine nahmen, brach eine signifikant kleinere Anzahl von Patienten, die Vimovo einnahm, die Studien aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig ab (7,9 % versus 12,5 %); 4,0 % bzw. 12,0 % der Therapieabbrüche waren bedingt durch Nebenwirkungen im oberen gastrointestinalen Bereich, einschließlich duodenaler Ulcera.

In zwei 12-wöchigen Studien mit 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 Gabe einer Einzeldosis wird die Spitzenplasmakonzentration nach 3 bis 5 Stunden erreicht, wobei die Nahrungsaufnahme jedoch zu einer weiteren Verzögerung von bis zu 8 Stunden oder mehr führt. Nach Gabe von Vimovo zweimal täglich werden im Steady State Spitzenplasmakonzentrationen von Naproxen innerhalb eines mittleren Zeitraums 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-Zeit-Kurve (AUC) und der maximalen Plasmakonzentration (Cmax) von Naproxen Bioäquivalenz nachgewiesen.

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

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

Esomeprazol
Nach Gabe von Vimovo zweimal täglich wird Esomeprazol rasch resorbiert, mit Spitzenplasmakonzentrationen, die innerhalb eines mittleren Zeitraums von 0,5-0,75 Stunden nach der Morgen- und Abenddosis sowohl am ersten Tag als auch im Steady State erreicht werden. Verglichen mit dem ersten Tag der Dosierung war nach wiederholter zweimal täglicher Gabe von Vimovo die Cmax 2-3 mal höher und die AUC 4-5 mal höher. Das ist wahrscheinlich zum Teil das Ergebnis einer erhöhten Resorption aufgrund der pharmakodynamischen Wirkung von Esomeprazol bei erhöhtem intragastrischen pH-Wert, was zu einem verringerten Abbau von Esomeprazol durch die Magensäure führt. Der geringere First-Pass-Metabolismus und die verminderte systemische Clearance von Esomeprazol nach wiederholter Gabe tragen ebenfalls zu der höheren Plasmakonzentration im Steady State bei (siehe Linearität/Nicht-Linearität).

Auch wenn der AUC-Bereich im Steady State in Bezug auf Nexium 20 mg einmal täglich und Vimovo zweimal täglich vergleichbar war: 292,0-2279,0 ng/ml bzw. 189,0-2931,0 ng/ml, war die durchschnittliche Vimovo-Exposition um 60 % höher (KI: 1,28-1,93). Dies ist ein zu erwartender Effekt infolge der unterschiedlichen Dosierung von Esomeprazol entweder gegeben als Vimovo oder Nexium (40 mg versus 20 mg). Die Cmax für Vimovo war um 60 % erhöht (KI:1,27-2.02), wie dies für eine instant-release-Formulierung (IR) zu erwarten war.

Einnahme zusammen mit Nahrung
Die Einnahme von Vimovo zusammen mit Nahrung beeinflusst das Ausmaß der Resorption von Naproxen nicht, verzögert jedoch signifikant die Resorption um etwa 8 Stunden und verringert die Spitzenplasmakonzentration um ungefähr 12 %.

Die Einnahme von Vimovo zusammen mit Nahrung verzögert die Resorption von Esomeprazol nicht, reduziert jedoch signifikant das Ausmaß der Resorption, was zu einer Reduktion der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve um 52 % bzw. zu einer Reduktion der Spitzenplasmakonzentrationen um 75 % führt.

Die Einnahme von Vimovo 30 min vor der Nahrungsaufnahme hat nur geringe oder gar keine Auswirkung auf das Ausmaß und die Zeit der Resorption von Naproxen und hat keine signifikante Auswirkung auf die Zeit und das Ausmaß der Esomeprazol-Resorption 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 Naproxen-Anion wurde in der Milch von stillenden Müttern mit einer Konzentration von ca. 1 % der maximalen Naproxen-Plasmakonzentration gefunden (siehe Abschnitt 4.6).

Esomeprazol
Bei gesunden Probanden beträgt das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady State ungefähr 0,22 l/kg Körpergewicht. Esomeprazol ist zu 97 % an Plasmaprotein gebunden.

Biotransformation
Naproxen
Naproxen wird zu 30 % in der Leber über das Cytochrom-P-450-System (CYP), vorwiegend über CYP2C9, zu 6-0-Desmethylnaproxen metabolisiert. Weder die Muttersubstanz noch die Metaboliten induzieren metabolisierende Enzyme. Sowohl Naproxen als auch 6-0-Desmethylnaproxen werden weiter metabolisiert zu ihren entsprechenden Acyl-Glucuronidkonjugat-Metaboliten.

Esomeprazol
Esomeprazol wird vollständig durch das Cytochrom-P-450-System (CYP) metabolisiert. Der größte Teil der Verstoffwechselung von Esomeprazol ist vom polymorphen CYP2C19 abhängig, dass für die Bildung der Hydroxy- und Desmethylmetaboliten von Esomeprazol verantwortlich ist. Der verbleibende Teil ist von einer anderen spezifischen Isoform, nämlich CYP3A4, abhängig, die für die Bildung von Esomeprazolsulfon, dem Hauptmetaboliten im Plasma, verantwortlich ist. Die Hauptmetaboliten von Esomeprazol haben keine Wirkung auf die Magensäuresekretion.

Elimination
Naproxen
Nach zweimal täglicher Gabe von Vimovo beträgt die mittlere Halbwertszeit für Naproxen ca. 9 Stunden bzw. 15 Stunden nach der Morgen- bzw. Abenddosis, wobei es bei wiederholter Gabe zu keiner Veränderung kommt.
Die Clearance von Naproxen beträgt 0,13 ml/min/kg. Unabhängig von der Naproxen-Dosierung werden ca. 95 % Naproxen in den 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 Gabe von Vimovo beträgt die mittlere Halbwertszeit von Esomeprazol ca. 1 Stunde nach der Morgen- und einer Abenddosis an Tag 1, wobei es zu einer geringfügig längeren Halbwertszeit im Steady State (1,2-1,5 Stunden) kommt.

Die Gesamtplasmaclearance von Esomeprazol beträgt ca. 17 l/h nach einer Einzeldosis und ca. 9 l/h nach wiederholter Gabe. Fast 80 % einer oralen Dosis von Esomeprazol werden als Metaboliten mit dem Urin ausgeschieden, der übrige Teil mit den Fäzes. Weniger als 1 % der Ausgangssubstanz ist im Urin nachweisbar.

Linearität/Nicht-Linearität

Naproxen

Bei Dosen von mehr als 500 mg Naproxen/Tag ist die Erhöhung der Plasmaspiegel geringer als proportional aufgrund einer Zunahme der Clearance, verursacht durch Sättigung der Plasmaproteinbindung bei höheren Dosen (durchschnittliche Tal-Konzentration im Steady State von 36,5; 49,2 und 56,4 mg/l bei Tagesdosen von 500, 1000 bzw. 1500 mg Naproxen).

Esomeprazol

Die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von Esomeprazol nimmt mit wiederholter Gabe von Vimovo zu. Diese Zunahme ist dosisabhängig und resultiert in einem nicht-linearen Dosis-AUC-Verhältnis nach wiederholter Gabe. 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 seine Sulfonmetaboliten verursacht wird. Eine erhöhte Resorption von Esomeprazol bei wiederholter Gabe von Vimovo trägt wahrscheinlich auch zu der Zeit-Dosis-Abhängigkeit bei (siehe Resorption).

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Vimovo wurde bei Patienten mit Niereninsuffizienz nicht bestimmt.

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

Esomeprazol: Es sind keine Studien bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion durchgeführt worden. Da die Niere für die Ausscheidung der Metaboliten von Esomeprazol verantwortlich ist, nicht jedoch für die Elimination der Ausgangsverbindung, ist nicht zu erwarten, dass der Metabolismus von Esomeprazol bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion verändert ist.

Leberinsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Vimovo wurde bei Patienten mit Leberinsuffizienz nicht bestimmt.

Naproxen: Die Pharmakokinetik von Naproxen wurde bei Patienten mit Leberinsuffizienz nicht bestimmt.
Eine chronische Erkrankung der Leber durch Alkoholmissbrauch und wahrscheinlich auch andere Formen der Leberzirrhose verringern die Gesamtplasmakonzentration von Naproxen, aber die Plasmakonzentration von ungebundenem Naproxen wird erhöht. Die Implikationen dieser Befunde bezüglich der Naproxen-Komponente bei der Dosierung von Vimovo sind unbekannt, aber es ist ratsam, die geringste wirksame Dosis anzuwenden.

Esomeprazol: Der Metabolismus von Esomeprazol kann bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz beeinträchtigt sein. Die Metabolisierungsrate ist bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz vermindert, was zu einer Verdoppelung der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve 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 Naproxen-Anteil im Plasma bei älteren Patienten erhöht ist, der ungebundene Anteil jedoch < 1 % der Gesamt-Naproxen-Konzentration beträgt. Die klinische Signifikanz dieses Befundes ist nicht klar, obwohl es möglich ist, dass die Zunahme der freien Naproxen-Konzentration mit einer Zunahme der Nebenwirkungsrate pro angewendete Dosis bei einigen älteren Patienten in Zusammenhang stehen könnte.

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

Langsame Metabolisierer („poor metabolizers") des Enzyms CYP2C19

Esomeprazol: Ca. 3 % der Bevölkerung besitzen kein funktionelles Enzym CYP2C19 und werden als langsame Metabolisierer bezeichnet. Bei diesen Individuen wird der Metabolismus von Esomeprazol vermutlich hauptsächlich vom CYP3A4 katalysiert. Nach wiederholter einmal täglicher Gabe von 40 mg Esomeprazol war bei langsamen Metabolisierern die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve ca. 100 % größer als bei Probanden mit funktionellem Enzym CYP2C19 (extensive Metabolisierer). Die mittleren 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 mittlere Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve ca. 30 % höher als bei Männern. Nach wiederholter einmal täglicher Gabe sind keine geschlechtsspezifischen Unterschiede erkennbar. Diese Befunde haben keine Auswirkungen auf die Dosierung von Vimovo.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht klinische Daten zur Kombination der Wirkstoffe stehen nicht zur Verfügung. Es sind keine Wechselwirkungen zwischen Naproxen und Esomeprazol bekannt, die vermuten ließen, dass es als Ergebnis ihrer Kombination neue oder synergetische unerwünschte pharmakologische, pharmako-/toxikokinetische, Toxizitäts-, physikalisch/chemisch Interaktions- oder Verträglichkeitsprobleme gibt.

Naproxen
Basierend auf den konventionellen Studien zur Genotoxizität, zum kanzerogenen Potenzial, zur embryo-fetalen Toxizität und zur Fertilität zeigen die nicht klinischen Daten keine spezielle Gesundheitsgefährdung für den Menschen auf. In Toxizitätsstudien an Tieren waren die hauptsächlichen Befunde nach hoher Dosierung bei wiederholter oraler Gabe Irritationen des Gastrointestinaltrakts und Nierenschädigung, welche beide der Hemmung der Prostaglandinsynthese zugeschrieben werden. In peri- und postnatalen Studien führte die orale Gabe von Naproxen an trächtige Ratten im dritten Trimester der Trächtigkeit zu Schwierigkeiten mit der Geburt. Dies ist eine bekannte Wirkung dieser Substanzklasse.

Esomeprazol
Basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität ergaben vergleichende, nicht klinische Studien keine spezielle Gesundheitsgefährdung für den Menschen. Kanzerogenitätsstudien an Ratten mit der razemischen Mischung haben gastrische ECL-Zell-Hyperplasien und Karzinoide gezeigt. Diese gastrischen Wirkungen bei der Ratte sind das Ergebnis einer anhaltenden, ausgeprägten Hypergastrinämie, verursacht durch eine verringerte Produktion von Magensäure; sie werden bei Ratten nach Langzeitbehandlung mit Magensäuresekretionshemmern beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Povidon (K90)
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug
Carnaubawachs
Glycerolmonostearat 40-55
Hypromellose
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)
Macrogol 8000
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1:1)-Dispersion 30% (Ph. Eur.)
Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218)*
Polydextrose
Polysorbat 80
Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 216)*
Natriumdodecylsulfat
Titandioxid (E 171)
Triethylcitrat

Drucktinte
Hypromellose
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Propylenglycol

* Diese Konservierungsmittel sind in einer Filmbeschichtungsmischung enthalten und sind im Endprodukt nur in sehr geringen, nichtfunktionellen Mengen enthalten.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blister: 2 Jahre
Flasche: 3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flaschen mit Trockenmittel integriert in einem kindergesicherten Polypropylen-Schraubverschluss ohne Induktionssiegel oder HDPE-Flaschen mit Silikagel als Trockenmittel mit kindergesichertem Polypropylen-Schraubverschluss.
Packungsgrößen: 10, 30 und 60 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung. Der Beutel, der das Trockenmittel enthält, ist nicht zum Verzehr geeignet.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen

Postanschrift:
Grünenthal GmbH
52099 Aachen

Tel.: 0241 569-1111
Fax: 0241 569-1112

E-Mail: service@grunenthal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

85145.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02.02.2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06.10.2016

10. STAND DER INFORMATION

September 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig
Dieses Arzneimittel enthält eine Zubereitung aus Stoffen, deren Wirkung als fixe Kombination in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.