

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vimovo 500 mg/20 mg säädellysti vapauttavat tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi säädellysti vapauttava tabletti sisältää 500 mg naprokseenia ja esomepratsolimagnesiumtrihydraattia, joka vastaa 20 mg esomepratsolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Valmiste sisältää metyyliiparahydroksibentsoaattia (0,02 mg) ja propyyliiparahydroksibentsoaattia (0,01 mg) (ks. kohdat 4.4 ja 6.1).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

## 3. LÄÄKEMUOTO

Säädellysti vapauttava tabletti, joka sisältää enteropäälysteistä naprokseenia ja kalvopäälysteistä esomepratsolia.

Koko 18 x 9,5 mm, soikea, kaksoiskupera, keltainen tabletti, jossa on mustalla musteella merkintä "500/20".

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Vimovo on tarkoitettu nivelrikon, nivelreuman ja selkärankareuman oireenmukaiseen hoitoon aikuispotilaille, joille on vaara kehittyä tulehduskipulääkkeisiin (NSAID) liittyviä maha- ja/tai pohjukaissuolihaavoja ja joilla pienempiannoksista naprokseeni- tai muuta tulehduskipulääkehoitoa ei pidetä riittävänä.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Suosittelun annos on 1 tabletti (500 mg/20 mg) kahdesti vuorokaudessa.

Naprokseenin haittavaikutukset voidaan minimoida käyttämällä pienintä tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen ajan (ks. kohta 4.4). Jos potilasta ei ole aiemmin hoidettu tulehduskipulääkkeillä, pienempää naprokseenin tai muun tulehduskipulääkkeen vuorokausiannosta on harkittava. Tähän tarkoitukseen on saatavilla ei-kiinteäannoksisia yhdistelmävalmisteita. Jos naprokseenin 1 000 mg:n kokonaisvuorokausiannosta (500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) ei pidetä asianmukaisena, on käytettävä miedompia naprokseenivalmisteita tai muita tulehduskipulääkkeitä (NSAID) ei-kiinteäannoksisisena yhdistelmänä.

Hoitoa jatketaan, kunnes yksilölliset hoitotavoitteet on saavutettu. Hoito arvioidaan säännöllisin väliajoin ja lopetetaan, jos siitä ei ole hyötyä tai jos potilaan tila pahenee.

Hitaasti vapautuvan (3-5 tuntia) enteropäällysteisen naprokseenin vuoksi valmistetta ei ole tarkoitettu akuuttien kiputilojen nopeaan lievitykseen (kuten hammaskipuun). Valmistetta voidaan kuitenkin käyttää nivelrikon, nivelreuman ja selkärankareuman aktivoitumisen hoitoon.

### Erityisryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Vimovoa on käytettävä varoen ja munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Naprokseenin kokonaisvuorokausiannoksen pienentämistä on harkittava (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Jos naprokseenin 1 000 mg:n kokonaisvuorokausiannosta (500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) ei pidetä asianmukaisena, on käytettävä miedompia naprokseenivalmisteita tai muita tulehduskipulääkkeitä (NSAID) ei-kiinteäannoksisena yhdistelmänä ja lisäksi on arvioitava uudelleen, tarvitseeko ruoansulatuskanavaa suojaavaa hoitoa jatkaa.

Valmisteen käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), sillä naprokseenin metaboliittien kumuloitumista on havaittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja dialyysihoitoa saavilla potilailla (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Vimovoa on käytettävä varoen ja maksan toimintaa on seurattava tarkasti potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Naprokseenin kokonaisvuorokausiannoksen pienentämistä on harkittava (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Jos naprokseenin 1 000 mg:n kokonaisvuorokausiannosta (500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) ei pidetä asianmukaisena, on käytettävä miedompia naprokseenivalmisteita tai muita tulehduskipulääkkeitä (NSAID) ei-kiinteäannoksisena yhdistelmänä ja lisäksi on arvioitava uudelleen, tarvitseeko ruoansulatuskanavaa suojaavaa hoitoa jatkaa.

Valmisteen käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

#### *Iäkkäät henkilöt (> 65 vuotta)*

Iäkkäillä henkilöillä vakavien haittavaikutusten riski on suurentunut (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Jos naprokseenin 1 000 mg:n kokonaisvuorokausiannosta (500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) ei pidetä asianmukaisena (esim. iäkkäillä henkilöillä, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai jotka ovat pienipainoisia), on käytettävä miedompia naprokseenivalmisteita tai muita tulehduskipulääkkeitä (NSAID) ei-kiinteäannoksisena yhdistelmänä ja lisäksi on arvioitava uudelleen, tarvitseeko ruoansulatuskanavaa suojaavaa hoitoa jatkaa.

#### *Pediatriset potilaat*

Vimovon turvallisuutta ja tehoa 0–18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Vimovo-tabletit niellään kokonaisina veden kera. Niitä ei saa halkaista, pureskella eikä murskata.

On suositeltavaa, että tabletit otetaan vähintään 30 minuuttia ennen ruokailua (ks. kohta 5.2).

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai substituoiduille bentsimidatsoleille
- Asetyylihalisylihapon tai muiden tulehduskipulääkkeitä aiemmin aiheuttama astma, nokkosihottuma tai allergistyyppinen reaktio (ks. kohta 4.4)
- Kolmas raskauskolmannes (ks. kohta 4.6)

- Vaikea maksan vajaatoiminta (esim. Child–Pugh-luokka C)
- Vaikea sydämen vajaatoiminta
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta
- Aktiiviset peptiset haavaumat (ks. kohta 4.4, vaikutukset ruuansulatuskanavaan, *Naprokseeni*)
- Ruuansulatuskanavan verenvuoto, aivoverenvuoto tai muu verenvuotohäiriö (ks. kohta 4.4, Hematologiset vaikutukset)
- Vimovoa ei saa käyttää samanaikaisesti atatsanaviirin eikä nelfinaviirin kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Yleistä

Vimovon käyttöä yhdistelmänä muiden tulehduskipulääkkeiden, kuten selektiivisten syklo-oksigenaasi 2:n estäjien, kanssa on vältettävä vakavien tulehduskipulääkkeisiin liittyvien haittavaikutusten ilmaantumisen kumulatiivisen riskin vuoksi. Valmistetta voidaan käyttää yhdessä pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon kanssa (ks. myös kohta 4.5).

Haittavaikutukset voidaan minimoida käyttämällä oireiden hoitoon pienintä tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen ajan (ks. kohta 4.2 ja alempana ruuansulatuskanavaan ja verenkiertoelimistöön liittyvät varoitukset).

Liikahoidon estämiseksi lääkärin pitää potilaan yksilöllisen riskin ja perussairauden luonteen ja vakavuuden perusteella arvioida hoidon kannalta järkevin väliajoin, onko riittävä kivunlievitys mahdollista käyttäen pienempiä annoksia tulehduskipulääkkeitä (NSAID) ei-kiinteäannoksisena yhdistelmänä.

Jos naprokseenin 1 000 mg:n kokonaisvuorokausiannosta (500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) ei pidetä asianmukaisena, on käytettävä miedompia naprokseenivalmisteita tai muita tulehduskipulääkkeitä (NSAID) ei-kiinteäannoksisena yhdistelmänä ja lisäksi on arvioitava uudelleen, tarvitseeko ruuansulatuskanavaa suojaavaa hoitoa jatkaa.

Tulehduskipulääkkeisiin liittyville ruuansulatuskanavan komplikaatioille altistavia riskitekijöitä ovat korkea ikä, antikoagulanttien, kortikosteroidien tai muiden tulehduskipulääkkeiden (mukaan lukien pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon) samanaikainen käyttö, invalidisoiva kardiovaskulaarisairaus, *Helicobacter pyloriin* aiheuttama infektio ja aiemmat maha- ja/tai pohjukaissuolihaavat sekä ylemmän ruuansulatuskanavan verenvuoto.

Jos potilaalla on jokin seuraavista, naprokseenia tulee käyttää vain huolellisen hyöty-riskisuhteen arvioinnin jälkeen:

- Indusoitava porfyria
- Systeminen lupus erythematosus (SLE/LED) ja sekamuotoinen sidekudossairaus. Harvoissa tapauksissa näillä potilailla on esiintynyt aseptista meningiittiä.

Pitkäaikaishoitoa (etenkin yli vuoden kestänyttä hoitoa) saavia potilaita on seurattava säännöllisesti.

Valmiste sisältää hyvin pienen määrän metyyli- ja propyyli parahydroksibentsoaattia, jotka voivat aiheuttaa (mahdollisesti viivästyneitä) allergisia reaktioita. (Ks. kohdat 2 ja 6.1.)

##### Iäkkäät henkilöt

*Naprokseeni*: Iäkkäillä henkilöillä haittavaikutusten esiintymistiheys on suurentunut. Tämä koskee etenkin ruuansulatuskanavan verenvuotoa ja perforaatioita, jotka saattavat olla hengenvaarallisia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Valmisteen esomepratsolikomponentti vähensi haavaumien ilmaantuvuutta iäkkäillä henkilöillä.

### Vaikutukset ruuansulatuskanavaan

*Naprokseeni:* Kaikkien tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä on ilmoitettu ruuansulatuskanavan verenvuotoja, haavaumia ja perforaatioita, jotka saattavat olla hengenvaarallisia. Niitä voi esiintyä milloin tahansa hoidon aikana riippumatta siitä, onko potilaalla ennako-oireita tai onko hänellä ollut aiempia vakavia ruuansulatuskanavan tapahtumia.

Ruuansulatuskanavan verenvuodon, haavauman tai perforaation riski suurenee tulehduskipulääkeannoksen suurenessa ja on suurempi potilailla, joilla on aiemmin ollut haavaumia, etenkin, jos haavauman komplikaationa on esiintynyt verenvuotoa tai perforaatiota (ks. kohta 4.3), sekä iäkkäillä henkilöillä. Näiden potilaiden hoito tulee aloittaa pienimmällä saatavilla olevalla annoksella, ja heidän kohdallaan on harkittava suojaavien lääkkeiden (esim. misoprostoli tai protonipumpun estäjät) liittämistä hoitoon. Sama koskee myös potilaita, jotka tarvitsevat samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisyylihappoa tai jotakin muuta lääkitystä, joka voi todennäköisesti lisätä ruuansulatuskanavaan kohdistuvia haittoja (ks. alla ja kohta 4.5). Vimovon esomepratsolikomponentti on protonipumpun estäjä.

Jos potilaalla on esiintynyt aiemmin ruuansulatuskanavan toksisuutta, hänen on ilmoitettava lääkärille kaikista epätavallisista vatsaoireista (erityisesti ruuansulatuskanavan verenvuodosta). Tämä koskee etenkin iäkkäitä henkilöitä ja hoidon alkuvaiheita.

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas käyttää samanaikaisesti tulehduskipulääkettä ja jotakin lääkitystä, joka voi suurentaa haavaumien tai verenvuodon vaaraa, esimerkiksi suun kautta otettavia kortikosteroideja, antikoagulantteja (mm. varfariini), selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä tai verihiutaleiden toimintaa estäviä lääkkeitä (mm. asetyylisalisyylihappo) (Vimovon ja pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon samanaikainen käyttö, ks. kohta 4.5).

Haavaumien aiheuttamia komplikaatioita kuten verenvuotoa, perforaatioita ja tukkeumia ei tutkittu Vimovo-tutkimuksissa.

Jos Vimovo-hoitoa käyttävällä potilaalla esiintyy ruuansulatuskanavan verenvuotoa tai haavaumia, hoito on lopetettava (ks. kohta 4.3).

tulehduskipulääkkeiden käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on jokin ruuansulatuskanavan sairaus (haavainen paksusuolitulehdus, Crohnin tauti), sillä on mahdollista, että nämä sairaudet pahenevat (ks. kohta 4.8).

*Esomepratsoli:* Jos potilaalla esiintyy hälyttäviä oireita (esim. merkittävää, selittämätöntä painon laskua, toistuvaa oksentelua, nielemishäiriöitä, verioksennuksia tai veriulosteita) tai hänellä epäillään tai on todettu mahahaava, pahanlaatuisen sairauden mahdollisuus on suljettava pois, sillä esomepratsolihoito voi lievittää oireita ja viivyttää diagnoosin tekoa.

Dyspepsiaa voi kuitenkin esiintyä yhdistelmätabletin esomepratsolikomponentista huolimatta (ks. kohta 5.1).

Protonipumpun estäjät voivat jossain määrin lisätä ruuansulatuskanavan infektioriskiä (esim. *Salmonella* ja *Campylobacter*) (ks. kohta 5.1).

Kuten kaikki haponeritystä salpaavat lääkkeet, esomepratsoli voi aiheuttaa hypo- tai aklorhydriaa ja heikentää siten B<sub>12</sub>-vitamiinin (syankobalaminiin) imeytymistä. Tämä on otettava huomioon pitkäaikaishoitoa saavilla potilailla, joiden B<sub>12</sub>-vitamiinivarasto on pienentynyt tai joilla B<sub>12</sub>-vitamiinin imeytyminen on vaarassa heikentyä.

### Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivoverenkiertoon

*Naprokseeni*: Asianmukainen seuranta ja neuvonta on tarpeen, jos potilaalla on hypertensio ja/tai lievä tai keskivaikkea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, sillä tulehduskipulääkehoidon yhteydessä on ilmoitettu nesteen kertymistä elimistöön ja turvotusta.

Kliinisten tutkimusten ja epidemiologisten tietojen perusteella koksibien ja joidenkin tulehduskipulääkkeiden käyttöön (erityisesti suurina annoksina ja pitkään käytettäessä) voi liittyä hieman kohonnut valtimotukosten (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski. Vaikka tiedot viittaavatkin siihen, että naprokseenin käyttöön (1 000 mg/vrk) voi liittyä pienempi riski, sitä ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois.

Naprokseenia tulee määrätä vain tarkoin harkiten potilaille, joilla on hoitamaton hypertensio, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, todettu iskeeminen sydänsairaus, ääreisvaltimotauti ja/tai aivoverisuonisairaus. Tarkkaa harkintaa on käytettävä myös ennen pitkäkestoisen hoidon aloittamista potilailla, joilla on kardiovaskulaarisia riskitekijöitä (esim. hypertensio, hyperlipidemia, diabetes, tupakointi).

### Vaikutukset munuaisiin

*Naprokseeni*: Pitkäaikainen tulehduskipulääkkeiden käyttö on johtanut munuaisten papillanekroosiin ja muihin munuaisvaurioihin. Munuaistoksisuutta on esiintynyt myös potilailla, joilla munuaisten prostaglandiineilla on kompensatorinen rooli munuaisperfuusion ylläpitämisessä. Näillä potilailla tulehduskipulääkkeiden käyttö voi annoksesta riippuen vähentää prostaglandiinien tuotantoa ja sekundaarisesti munuaisperfuusiota, ja aiheuttaa siten manifestin munuaisten dekompensoitumista. Tällaisen reaktion riski on suurin iäkkäillä henkilöillä ja potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, hypovolemia, sydämen vajaatoiminta, maksan toimintahäiriö tai natriumvaje, sekä diureetteja, angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjiä tai angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävillä. Tulehduskipulääkityksen lopettamisen jälkeen potilaan tila palautuu yleensä samaksi kuin ennen hoidon aloittamista (ks. myös alla olevat kohdat sekä kohdat 4.2 ja 4.5).

### Käyttö munuaisten vajaatoimintapotilailla

Koska naprokseeni ja sen metaboliitit eliminoituvat pääasiassa (95 %) virtsaan glomerulussuodatuksen kautta, sitä tulee käyttää varoen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Seerumin kreatiniiniarvojen ja/tai kreatiniinipuhdistuman seuranta on aiheellista näillä potilailla. Vimovo on vasta-aiheinen potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on lähtötilanteessa alle 30 ml/min (ks. kohta 4.3).

Hemodialyysi ei pienennä naprokseenipitoisuuksia plasmassa, koska naprokseeni sitoutuu suuressa määrin proteiineihin.

Munuaisten toiminta on arvioitava ennen Vimovo-hoidon aloittamista sekä sen aikana erityisesti potilailla, joiden munuaisten verenkierto on heikentynyt pienentyneen solunulkoisen nestetilavuuden, maksakirroosin, natriumrajoituksen, kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan tai aiemmin todetun munuaissairauden vuoksi. Munuaisten toiminta on arvioitava myös niillä iäkkäillä potilailla, joilla voidaan odottaa munuaisten vajaatoimintaa, sekä potilailla, jotka käyttävät diureetteja, angiotensiinikonvertaasin estäjiä tai angiotensiini II -reseptorin salpaajia. Vuorokausiannoksen pienentämistä on harkittava, jotta vältettäisiin naprokseenin metaboliittien liiallinen kertyminen näillä potilailla.

### Vaikutukset maksaan

Maksa-arvojen marginaalista nousua voi esiintyä tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä. Poikkeavat arvot voivat johtua pikemminkin yliherkkyydestä kuin suorasta maksatoksisuudesta. Harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu vaikeita maksareaktioita, kuten keltaisuutta ja kuolemaan johtavaa fulminanttia maksatulehdusta, maksakuoliota ja maksan vajaatoimintaa (joissakin tapauksissa kuolemaan johtavia).

### Hepatorenaalinen oireyhtymä

Tulehduskipulääkkeiden käyttöön voi liittyä akuuttia munuaisten vajaatoimintaa potilailla, joilla on vaikea maksakirroosi. Näillä potilailla on usein samanaikaisesti myös riittämättömään hyytymistekijäsynteesiin liittyvä koagulopatia. Tässä potilasryhmässä naprokseenin trombosyyttitoimintaa estävä vaikutus voi suurentaa vaikean verenvuodon riskiä entisestään.

### Hematologiset vaikutukset

*Naprokseeni:* Jos potilaalla on veren hyytymishäiriöitä tai jos potilas saa hemostaasia heikentävää lääkettä, hänen tilaansa on seurattava tarkoin naprokseenia sisältävien valmisteiden käytön yhteydessä.

Verenvuotoriski voi olla suurentunut naprokseenia sisältävien valmisteiden käytön yhteydessä potilailla, joilla on suuri verenvuotoriski tai jotka saavat antikoagulanttihoitoa terapeuttisina annoksina (esim. dikumarolijohdoksia) (ks. kohta 4.5).

Naprokseeni vähentää trombosyyttien aggregaatiota ja pidentää vuotoaikaa. Tämä vaikutus on huomioitava vuotoaikaa määritettäessä.

Hoito on keskeytettävä, jos Vimovoa saavilla potilailla esiintyy aktiivista ja kliinisesti merkitsevää verenvuotoa vuotokohdasta riippumatta.

### Vaikutukset silmiin

*Naprokseeni:* tulehduskipulääkkeillä tehdyissä eläinkokeissa havaittujen silmävaikutusten vuoksi on suositeltavaa, että potilaalle tehdään silmätutkimus, jos ilmenee näön muutoksia tai näköhäiriöitä.

### Vaikutukset ihoon

*Naprokseeni:* tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä on ilmoitettu hyvin harvoin vakavia, joskus hengenvaarallisiakin ihoreaktioita, esimerkiksi eksfoliativista dermatiittia, Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (ks. kohta 4.8). Näiden reaktioiden riski näyttää olevan suurin hoidon alkuvaiheissa, ja useimmissa tapauksissa reaktio kehittyy ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Valmisteen käyttö tulee lopettaa heti, jos potilaalla ilmenee ihottumaa, limakalvomutoksia tai muita yliherkkyyden merkkejä.

### Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (SCLE)

*Esomepratsoli:* Protonipumpun estäjät laukaisevat hyvin harvoin SCLE:n. Jos leesioita ilmaantuu etenkin auringonvalolle alttiille ihoalueille ja esiintyy myös nivelkipua, potilaan on hakeuduttava nopeasti lääkäriin, ja terveydenhuollon ammattilaisen on harkittava valmisteen Vimovo käytön lopettamista. Jos protonipumpun estäjien aiempaan käyttöön on liittynyt SCLE, saattaa tämän haitan ilmaantumisen riski lisääntyä muiden protonipumpun estäjien käytön yhteydessä.

### Anafylaktiset (anafylaktistyyppiset) reaktiot

*Naprokseeni:* Yliherkkyysoireita voi esiintyä niille alttiilla potilailla. Anafylaktisia (anafylaktistyyppisiä) reaktioita voi esiintyä riippumatta siitä, onko potilas ollut aiemmin yliherkkä tai altistunut asetyylisalisyylihapolle, muille tulehduskipulääkkeille tai naprokseenia sisältäville valmisteille. Niitä voi esiintyä myös potilailla, joilla on aiemmin ollut angioedeemaa, bronkospastista reaktiiviteettia (esim. astmaa), nuhaa tai nenäpolyyppejä.

### Aiemmin todettu astma

*Naprokseeni:* Vaikeita, jopa hengenvaarallisia bronkospasmeja on esiintynyt asetyylisalisyylihapon käytön yhteydessä potilailla, joilla on asetyylisalisyylihapolle herkkä astma. Asetyylisalisyylihapon ja muiden tulehduskipulääkkeiden välillä on ilmoitettu ristireaktioita (mukaan lukien bronkospasmi) asetyylisalisyylihapolle herkällä potilailla. Vimovoa ei siis pidä antaa potilaille, jotka ovat herkkiä

asetyyilisalisyylihapolle (ks. kohta 4.3), ja sitä on käytettävä varoen potilailla, joilla on aiemmin todettu astma.

### Tulehdus

*Naprokseeni*: Naprokseenin antipyreettinen ja anti-inflammatorinen vaikutus voi lievittää kuumetta ja muita tulehdusoireita, minkä vuoksi niiden hyödyllisyys diagnostisina merkkeinä vähenee.

### Naisten hedelmällisyys

Kuten muutkin syklo-oksigenaasia tai prostaglandiinisynteesiä estävät lääkkeet, Vimovo voi heikentää hedelmällisyyttä, eikä sitä suositella naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi. Valmisteen käytön lopettamista on harkittava naisilla, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat lapsettomuustutkimuksissa (ks. kohta 4.6).

### Samanaikainen käyttö muiden lääkkeiden kanssa

Atatsanaviirin ja protonipumpun estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5). Jos atatsanaviirin ja protonipumpun estäjän yhdistelmähoitoa pidetään välttämättömänä, suositellaan tarkkaa kliinistä seurantaa (esim. virustaakka) ja atatsanaviiriannoksen suurentamista 400 mg:aan (plus ritonaviiri 100 mg). Esomepratsoliannos ei saa olla yli 20 mg. Vimovoa ei saa käyttää samanaikaisesti atatsanaviirin kanssa (ks. kohta 4.3).

Esomepratsoli on CYP2C19-estäjä. Esomepratsolihoitoa aloitettaessa tai lopetettaessa mahdolliset yhteisvaikutukset CYP2C19:n kautta metaboloituvien lääkkeiden kanssa on otettava huomioon. Klopidoogreelillä ja esomepratsolilla on havaittu yhteisvaikutus (ks. kohta 4.5). Yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tunneta. Esomepratsolin ja klopidoogreelin samanaikaista käyttöä ei varmuuden vuoksi suositella.

### Hypomagnesemia

Vakavaa hypomagnesemiaa on raportoitu potilailla, joita on hoidettu protonipumpun estäjillä (PPI), kuten esomepratsolilla ainakin kolmen kuukauden ajan, useimmissa tapauksissa vuoden ajan. Vakavia hypomagnesemian oireita, kuten väsymystä, sekavuutta, tetaanisia lihassupistuksia, kouristelua, huimausta ja kammiooperaisia rytmihäiriöitä voi esiintyä, mutta ne saattavat myös alkaa vähitellen ja olla huomaamattomia. Useimmilla potilailla hypomagnesemia korjaantuu magnesiumilisällä ja PPI-lääkityksen lopettamisella.

Plasman magnesiumipitoisuuden mittaamista tulisi harkita ennen pitkäkestoisen PPI-lääkityksen aloittamista ja säännöllisin välein sen aikana, tai jos potilas käyttää myös digoksiinia tai muita mahdollisesti hypomagnesemiaa aiheuttavia lääkkeitä (esim. diureetit).

### Murtumat

Protonipumpun estäjät (PPI), erityisesti suurina annoksina ja pitkäaikaisesti (> 1 vuosi) käytettynä, saattavat lievästi suurentaa riskiä saada lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma, pääasiassa iäkkäillä henkilöillä tai yhdessä muiden tunnettujen riskitekijöiden kanssa. Havainnoivien tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että PPI lääkkeiden käyttö voi suurentaa murtumien kokonaisriskiä 10-40 %. Osa suurentuneesta riskistä saattaa johtua muista riskitekijöistä. Osteoporoosille alttiiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa hoitosuosituksia ja heidän pitää saada riittävästi D-vitamiinia ja kalsiumia.

### Vaikutukset laboratorikokeisiin

Kromograniini A:n (CgA) tason nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksissa. Tämän häiriön välttämiseksi Vimovo-hoito on väliaikaisesti lopetettava vähintään viisi päivää ennen CgA-mittausta (ks. kohta 5.1). Jos CgA- ja gastriinipitoisuudet eivät ole palautuneet viitealueelle alkuperäisen mittauksen jälkeen, mittaukset on toistettava 14 päivää sen jälkeen, kun protonipumpun estäjien käyttö on lopetettu.

Vimovo sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.



## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhdistelmät, joiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)

### *Retroviruslääkkeet*

Omepratsolilla, joka on D+S-omepratsolin (esomepratsolin) rasemaatti, on ilmoitettu olevan yhteisvaikutuksia joidenkin retroviruslääkkeiden kanssa. Näiden yhteisvaikutusten kliinistä merkitystä ja mekanismeja ei aina tunneta. Mahan pH-arvon suureneminen omepratsolihoitoa aikana voi muuttaa retroviruslääkkeiden imeytymistä. Muut mahdolliset yhteisvaikutusmekanismit välittyvät CYP2C19-entsyymien kautta. Seerumipitoisuuksien pienenemistä on ilmoitettu joidenkin retroviruslääkkeiden, kuten atatsanaviirin ja nelfinaviirin, ja omepratsolin samanaikaisen käytön yhteydessä. Omepratsolin (40 mg kerran vuorokaudessa) ja atatsanaviirin (300 mg)/ritonaviirin (100 mg) samanaikainen anto terveille koehenkilöille pienensi atatsanaviirialtistusta huomattavasti (AUC,  $C_{max}$  ja  $C_{min}$  pienenevät noin 75 %). Atatsanaviiriannoksen suurentaminen 400 mg:aan ei kompensoinut omepratsolin vaikutusta atatsanaviirialtistukseen. Omepratsolin (40 mg kerran vuorokaudessa) samanaikainen käyttö pienensi nelfinaviirin AUC-,  $C_{max}$ - ja  $C_{min}$ -arvojen keskiarvoa 36-39 % ja farmakologisesti aktiivisen metaboliitin (M8) AUC-,  $C_{max}$ - ja  $C_{min}$ -arvojen keskiarvoa 75-92 %.

Muiden retroviruslääkkeiden kuten sakinaviirin yhteydessä on ilmoitettu suurentuneita seerumipitoisuuksia. Myös muuttumattomia seerumipitoisuuksia on ilmoitettu, kun joitakin retroviruslääkkeitä on annettu yhdessä omepratsolin kanssa.

Vimovon ja atatsanaviirin yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Omepratsolin ja esomepratsolin samanlaisten farmakodynaamisten ja farmakokineettisten ominaisuuksien vuoksi esomepratsolin käyttöä yhdessä atatsanaviirin ja nelfinaviirin kanssa ei kuitenkaan suositella ja samanaikainen käyttö Vimovon kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Valmisteet, joiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta

### *Muut kipulääkkeet mukaan lukien selektiiviset COX-2-estäjät*

Kahden tai useamman tulehduskipulääkkeen samanaikaista käyttöä on vältettävä, koska se voi suurentaa haittavaikutusriskiä (etenkin ruuansulatuskanavan haavaumien ja verenvuodon riskiä). Vimovon ja muiden tulehduskipulääkkeiden (pieniannoksista [ $< 325$  mg/vrk] asetyylisalisyylihappoa lukuun ottamatta) samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

### *Asetyyylisalisyylihappo*

Vimovoa voidaan käyttää samanaikaisesti pieniannoksisen ( $\leq 325$  mg/vrk) asetyylisalisyylihapon kanssa. Kliinisissä tutkimuksissa mahaavaavan esiintyvyys ei lisääntynyt Vimovoa yhdessä pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon kanssa käytävillä potilailla pelkkää Vimovoa käyttäviin potilaisiin verrattuna (ks. kohta 5.1). Asetyyylisalisyylihapon ja Vimovon samanaikainen käyttö voi kuitenkin suurentaa vakavien haittapahtumien riskiä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Kliinisen farmakodynaamisen tiedon mukaan pidempään kuin vuorokauden jatkunut naprokseenin samanaikainen käyttö voi heikentää matala-annoksisen asetyylisalisyylihapon vaikutusta verihäiriöiden aktiivisuuteen, ja tämä tila saattaa pysyä useita päiviä naprokseenin käytön lopettamisen jälkeen. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

### *Takrolimuusi*

Kuten kaikkia tulehduskipulääkkeitä käytettäessä, naprokseenin ja takrolimuusin samanaikaiseen käyttöön voi liittyä munuaistoksisuusriski. Esomepratsolin samanaikaiseen käytön on ilmoitettu suurentavan takrolimuusin pitoisuuksia seerumissa. Takrolimuusipitoisuuksia ja munuaisten toimintaa (kreatiniinipöistumää) on seurattava tehostetusti Vimovo-hoidon aikana ja takrolimuusiannosta on tarvittaessa muutettava.

### *Siklosporiini*

Kuten kaikkia tulehduskipulääkkeitä käytettäessä, siklosporiinin samanaikaisen käytön yhteydessä on noudatettava varovaisuutta suurentuneen munuaistoksisuusrisikin vuoksi.

### *Diureetit*

Kliiniset tutkimukset ja markkinoilletulon jälkeinen seuranta ovat osoittaneet, että tulehduskipulääkkeet voivat heikentää furosemidin ja tiatsidien natriureettista vaikutusta joillakin potilailla. Tämä vaikutus on yhdistetty munuaisten prostaglandiinisynteesin estymiseen. Tulehduskipulääkkeiden samanaikaisen käytön aikana potilaan tilaa on seurattava tarkoin munuaisten vajaatoiminnan merkkien varalta ja diureettisen tehon varmistamiseksi (ks. kohta 4.4).

### *Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet)*

Tulehduskipulääkkeiden, mukaan lukien selektiivisten COX-2-estäjien, ja SSRI-lääkkeiden samanaikainen käyttö suurentaa ruuansulatuskanavan verenvuotoriskiä (ks. kohta 4.4).

### *Kortikosteroidit*

Ruuansulatuskanavan verenvuotoriski suurenee, kun kortikosteroideja käytetään yhdessä tulehduskipulääkkeiden (mukaan lukien selektiivisten COX-2-estäjien) kanssa. Varovaisuutta on noudatettava, jos tulehduskipulääkkeitä käytetään samanaikaisesti kortikosteroidien kanssa (ks. kohta 4.4).

### *ACE:n estäjät / angiotensiini II -reseptorin salpaajat*

Tutkimukset viittaavat siihen, että tulehduskipulääkkeet saattavat heikentää ACE:n estäjien ja angiotensiini II -reseptorin salpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta. Tulehduskipulääkkeet voivat myös suurentaa ACE:n estäjien tai angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvää munuaisten vajaatoiminnan riskiä. Tätä yhdistelmää on siis käytettävä varoen iäkkäillä potilailla, potilailla, joilla on pienentynyt nestetilavuus, ja munuaisten vajaatoimintapotilailla (ks. kohta 4.4).

### *Digoksiini*

Sydänglykosidien pitoisuudet plasmassa saattavat suurentua, jos tulehduskipulääkkeitä käytetään yhdessä sydänglykosidien (kuten digoksiinin) kanssa.

### *Litium*

Tulehduskipulääkkeet ovat suurentaneet litiumin pitoisuuksia plasmassa ja vähentäneet litiumin munuaispuhdistumaa. Nämä vaikutukset on yhdistetty tulehduskipulääkkeiden aiheuttamaan munuaisten prostaglandiinisynteesin estymiseen. Tästä syystä tulehduskipulääkkeitä ja litiumia samanaikaisesti saavia potilaita on seurattava tarkoin litiumtoksisuuden varalta.

### *Metotreksaatti*

Käytettäessä samanaikaisesti protonipumpun estäjiä metotreksaattipitoisuuksien on ilmoitettu suurentuneen joissakin potilaissa. Tulehduskipulääkkeiden on ilmoitettu hidastavan tubulusten kautta tapahtuvaa metotreksaatin eliminaatiota eläinmallissa. Tämä saattaa viitata siihen, että sekä esomepratsoli että naprokseeni voivat lisätä metotreksaatin toksisuutta. Tämän kliininen merkitys on todennäköisesti suurempi suurilla metotreksaattiannoksilla saaville potilaille ja potilaille, joilla on munuaisten toimintahäiriö. Vimovo on annettava varoen samanaikaisesti metotreksaatin kanssa. Suuriannoksista metotreksaattia annettaessa on suositeltavaa väliaikaisesti keskeyttää Vimovo-hoito.

### *Sulfonyyliureat, hydantoinit*

Naprokseeni sitoutuu voimakkaasti plasman albumiiniin, joten yhteisvaikutukset muiden albumiiniin sitoutuvien lääkkeiden kuten sulfonyyliureoiden ja hydantoinien kanssa ovat teoriassa mahdollisia. Potilaita, jotka käyttävät naprokseenin kanssa samanaikaisesti hydantoinia, sulfonamidia tai sulfonyyliureaa, on seurattava, ja annosta on muutettava tarvittaessa.

### *Klopidogreeli*

Terveillä henkilöillä tehdyistä tutkimuksista saadut tulokset ovat osoittaneet klopidogreelin (300 mg:n aloitusannos ja 75 mg:n ylläpitoannos) ja esomepratsolin (40 mg vuorokaudessa suun kautta) välisen farmakokineettisen ja farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen, jonka vaikutuksesta altistus klopidogreelin aktiiviselle metabolitille pieneni keskimäärin 40 % ja trombosyyttien (ADP:n aiheuttaman) aggregaation maksimaalinen esto heikkeni keskimäärin 14 %.

Tutkimuksessa, jossa terveille henkilöille annettiin esomepratsolin (20 mg) ja asetyylisalisyylihapon (81 mg) kiinteäannoksista yhdistelmää klopidogreelin kanssa, altistus klopidogreelin aktiiviselle metabolitille pieneni lähes 40 % verrattuna pelkän klopidogreelin antamiseen. Näiden henkilöiden trombosyyttien (ADP:n aiheuttaman) aggregaation eston korkeimmat tasot olivat kuitenkin molemmilla ryhmillä samat.

Klopidogreelin sekä naprokseenin ja esomepratsolin kiinteäannoksisen yhdistelmän (Vimovon) yhteisvaikutuksista ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia.

Havainnointitutkimuksissa ja kliinisissä tutkimuksissa on saatu epäjohdonmukaisia tietoja esomepratsolin farmakokineettisen ja farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen kliinisestä merkityksestä suurten kardiovaskulaaritaipatumien kohdalla. Vimovon ja klopidogreelin samanaikaista käyttöä ei varmuuden vuoksi suositella (ks. kohta 4.4).

### *Antikoagulantit ja trombosyyttiaggregaation estäjät*

Tulehduskipulääkkeet saattavat voimistaa oraalisten antikoagulanttien (esim. varfariinin ja dikumarolin), hepariinien ja trombosyyttiaggregaation estäjien vaikutuksia (ks. kohta 4.4).

Kun varfariinihoitoa saaville potilaille annettiin samanaikaisesti 40 mg esomepratsolia, koagulaatioajat pysyivät hyväksyttävissä rajoissa, vaikka varfariinin heikomman R-isomeerin minimipitoisuudet plasmassa olivatkin lievästi kohonneet. Valmisteen markkinoilletulon jälkeen on muutamissa yksittäistapauksissa ilmoitettu kuitenkin INR-arvojen kliinisesti merkitsevää suurenemista varfariinin samanaikaisen käytön aikana. Huolellinen seuranta on suositeltavaa, kun varfariinin tai jonkin muun kumariinjohdoksen käyttö aloitetaan tai lopetetaan.

### *Beetasalpaajat*

Naprokseeni ja muut tulehduskipulääkkeet voivat heikentää propranololin ja muiden beetasalpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

### *Probenesidi*

Samanaikaisesti annettu probenesidi suurentaa plasman naprokseenianionipitoisuuksia ja pidentää merkitsevästi naprokseenin puoliintumisaikaa plasmassa.

### *Lääkkeet, joiden imeytyminen on riippuvainen mahan pH:sta*

Esomepratsolin ja muiden protonipumpun estäjien käyttö vähentää mahahapon eritystä, mikä saattaa heikentää tai tehostaa lääkkeiden imeytymistä, jos niiden imeytyminen riippuu mahan pH:sta.

Esimerkiksi ketokonatsolin, itrakonatsolin, posakonatsolin ja erlotinibin imeytyminen saattaa heikentyä ja esimerkiksi digoksiinin imeytyminen taas tehostua esomepratsolihoitoa aikana, kuten muitakin mahan happamuutta vähentäviä lääkkeitä käytettäessä. Posakonatsolin ja erlotinibin samanaikaista käyttöä on vältettävä. Kun terveet henkilöt käyttivät samanaikaisesti esomepratsolia (20 mg/vrk) ja digoksiinia, digoksiinin biologinen hyötyosuus suureni 10 % (kahdella 10 henkilöstä enintään 30 %).

### Muuta tietoa lääkkeiden yhteisvaikutuksista

Esomepratsolin ja naprokseenin (ei-selektiivinen tulehduskipulääke) tai esomepratsolin ja rofekoksibin (COX-2-selektiivinen tulehduskipulääke) samanaikaista käyttöä arvioivissa tutkimuksissa ei havaittu mitään kliinisesti oleellista yhteisvaikutusta.

Kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden kohdalla, kolestyramiinin samanaikainen käyttö voi hidastaa naprokseenin imeytymistä.

Kun terveille koehenkilöille annettiin 40 mg esomepratsolia, samanaikaisesti otetun sisapridin pitoisuuspinta-ala (AUC) plasmassa suureni 32 % ja sen eliminaation puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) piteni 31 %, mutta sisapridin huippupitoisuuksissa plasmassa ei tapahtunut merkitseviä muutoksia. Pelkän sisapridin ottamisen jälkeen havaittu vähäinen QTc-ajan piteneminen ei lisääntynyt, kun sisapridia otettiin yhdessä esomepratsolin kanssa (ks. myös kohta 4.4).

On osoitettu, että esomepratsolilla ei ole kliinisesti merkitsevää vaikutusta amoksisilliiniin eikä kinidiinin farmakokinetiikkaan.

Esomepratsoli estää tärkeimmän esomepratsolia metaboloivan entsyymin, CYP2C19:n, toimintaa. Esomepratsoli metaboloituu myös CYP3A4:n kautta. Seuraavia näihin entsyymeihin liittyviä vaikutuksia on havaittu:

- 30 mg:n esomepratsoliannos pienensi samanaikaisesti otetun diatsepaamin (CYP2C19:n substraatti) puhdistumaa 45 %. Tällä yhteisvaikutuksella ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä.
- 40 mg:n esomepratsoliannos suurensi samanaikaisesti otetun fenytoiinin minimipitoisuuksia epilepsiapotilaiden plasmassa 13 %.
- Esomepratsolin ja sekä CYP2C19- että CYP3A4-estäjän (kuten vorikonatsolin) samanaikainen käyttö saattaa jopa yli kaksinkertaistaa esomepratsolialtistuksen.
- Esomepratsolin käyttö samanaikaisesti CYP3A4-estäjä klaritromysiiniin (500 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa kaksinkertaisti esomepratsolialtistuksen (AUC).

Esomepratsoliannosta ei tarvitse muuttaa näissä tilanteissa.

Lääkkeet, joiden tiedetään indusoivan CYP2C19- tai CYP3A4-toimintaa tai molempia (esim. rifampisiini ja mäkikuisma), saattavat tehostaa esomepratsolin metaboliaa ja johtaa siten seerumin esomepratsolipitoisuuksien pienenemiseen.

Omepratsoli ja esomepratsoli estävät CYP2C19-toimintaa. Kun terveet henkilöt saivat vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 40 mg omepratsoliannoksia, silostatsolin  $C_{max}$  suureni 18 % ja AUC-arvo 26 %. Silostatsolin erään aktiivisen metaboliitin  $C_{max}$  suureni 29 % ja AUC-arvo 69 %.

Eläintutkimuksista saadut tulokset viittaavat siihen, että tulehduskipulääkkeet voivat suurentaa kinoloniantibiootteihin liittyvää kouristuskohtausten riskiä. Kouristuskohtausten riski voi olla suurentunut kinoloneja käyttävillä potilailla.

#### Lääkkeen vaikutus laboratorikokeisiin

Naprokseeni saattaa vähentää trombosyyttien aggregaatiota ja pidentää vuotoaikaa. Tämä vaikutus on huomioitava vuotoaikaa määritettäessä.

Naprokseenin käyttö voi suurentaa 17-ketogeenisten steroidien pitoisuuksia virtsassa, sillä lääkkeellä ja/tai sen metaboliiteilla voi olla yhteisvaikutuksia määrityksessä käytetyn m-dinitrobenseenin kanssa. Vaikka 17-hydroksikortikosteroidimittaustuloksissa (Porter–Silberin testi) ei näytä olevan artefaktimuutosta, naprokseenihoidon keskeyttäminen väliaikaisesti 72 tuntia ennen lisämunuaisen toimintakokeita on suositeltavaa käytettäessä Porter–Silberin testiä.

Naprokseeni saattaa haitata joitakin virtsasta tehtäviä 5-hydroksi-indolyliasetaatin (5HIAA) määrityksiä.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

#### *Naprokseeni*

Prostaglandiinisynteesin esto voi vaikuttaa haitallisesti raskauteen ja/tai alkion/sikiön kehitykseen. Epidemiologisista tutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että prostaglandiinisynteesiä estävän aineen käyttö alkuraskauden aikana suurentaa keskenmenoriskiä sekä sydämen epämuodostumien ja gastroskiisin riskiä. Sydän- ja verisuoniepämuodostumien absoluuttinen riski suureni alle 1 %:sta noin 1,5 prosenttiin. Riskin uskotaan suurenevan annoksen ja hoidon keston myötä. Prostaglandiinisynteesiä estävän aineen käytön on osoitettu lisäävän eläinalkioiden kuolemia sekä ennen kohdun limakalvoon kiinnittymistä että sen jälkeen sekä lisäävän eläinten alkio- ja sikiökuolemia. Lisäksi eri epämuodostumien (myös sydän- ja verisuoniepämuodostumien) esiintymistiheyden on ilmoitettu suurentuneen eläimillä, jotka saivat prostaglandiinisynteesiä estävää ainetta organogeneesin aikana (ks. kohta 5.3).

Naisten ei pidä käyttää Vimovoa yrittäessään tulla raskaaksi eikä ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana, ellei äidille mahdollisesti koitua hyöty ole suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski. Jos nainen käyttää Vimovoa yrittäessään tulla raskaaksi tai ensimmäisen tai toisen raskauskolmanneksen aikana, hoidon keston on oltava mahdollisimman lyhyt.

Kolmannen raskauskolmanneksen aikana kaikki prostaglandiinisynteesin estäjät voivat aiheuttaa sikiölle

- kardiopulmonaarista toksisuutta (valtimotiehyen ennenaikaista sulkeutumista ja pulmonaarista hypertensiota);
- munuaistoiminnan häiriöitä, jotka voivat edetä munuaisten vajaatoiminnaksi, jonka yhteydessä esiintyy lapsiveden niukkuutta (oligohydramnion).

Raskauden lopussa ne voivat aiheuttaa äidille ja vastasyntyneelle

- mahdollista verenvuotoajan pitenemistä (verihituleiden aggregaation heikentyminen, jota voi esiintyä jo hyvin pieniä annoksia käytettäessä).
- kohdun supistuksien estymistä, mikä voi viivyttaa tai pidentää synnytystä.

Tästä syystä Vimovo on vasta-aiheista kolmannen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).

#### *Esomepratsoli*

On vain vähän tietoja esomepratsolin käytöstä raskaana oleville naisille. Omepratsolia (raseeminen seos) koskevat epidemiologiset tutkimustiedot suuremmasta määrästä raskausaikaisia altistuksia eivät viittaa siihen, että lääkkeellä olisi epämuodostumia aiheuttavia tai sikiötoksisia vaikutuksia.

Esomepratsolilla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia alkion/sikiön kehitykseen. Raseemisella seoksella tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen.

### Imetys

Naprokseeni erittyy pieninä pitoisuuksina ihmisen rintamaitoon. Ei tiedetä, erittyykö esomepratsoli ihmisen rintamaitoon. Omepratsolia (raseeminen seos) koskeva julkaistu tapauskertomus osoitti, että pieniä määriä erittyy ihmisen rintamaitoon (painon mukaan vakioitu annos < 7 %). Vimovoa ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

### Hedelmällisyys

Tulehduskipuläkkeiden kuten naprokseenin käyttö saattaa heikentää naisten hedelmällisyyttä. Vimovon käyttöä ei suositella naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi (ks. kohta 4.4).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vimovolla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, koska jotkin Vimovon käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset (esim. huimaus) voivat heikentää reaktiokykyä.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Tabletti sisältää välittömästi vapautuvaa esomepratsolia, joka vähentää naprokseenin käyttöön liittyviä ruuansulatuskanavan haittavaikutuksia. Vimovon on osoitettu vähentävän merkittävästi mahahaavoja ja tulehduskipulääkkeisiin liittyvien yläruuansulatuskanavan haittatapahtumia pelkkään naprokseeniin verrattuna (ks. kohta 5.1).

Vimovo-hoidon aikana ei todettu mitään uusia turvallisuuslöydöksiä koko tutkimuspopulaatiossa (n = 1 157) yhdistelmän komponenttien naprokseenin ja esomepratsolin hyvin tunnettuihin turvallisuusprofiileihin verrattuna.

### Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Haittavaikutukset luetellaan niiden esiintymistiheyden ja elinjärjestelmäluokituksen mukaan.

Yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

### VIMOVO

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa Vimovoa saavilla potilailla.

	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset
<b>Infektiot</b>			infektio	divertikuliitti
<b>Veri ja imukudos</b>				eosinofilia, leukopenia
<b>Immuunijärjestelmä</b>				yliherkkyysoireet
<b>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</b>			ruokahalun häiriöt	nesteretentio, hyperkalemia, hyperurikemia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>			ahdistuneisuus, masennus, unettomuus	sekavuus, poikkeavat unet
<b>Hermosto</b>		huimaus, päänsärky, makuaistin häiriöt	parestesiat, pyörtäminen	uneliaisuus, vapina
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>			tinnitus, kierto- tai huimaus	
<b>Sydän</b>			rytmihäiriöt, sydämentykytys	sydäninfarkti, takykardia
<b>Verisuonisto</b>		hypertensio		
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			astma, bronkospasmi, hengenahdistus	
<b>Ruuansulatus-elimistö</b>	dyspepsia	vatsakipu, ummetus, ripuli, esofagiitti, ilma- tai mahahaavat*, gastriitti, pahoinvointi, oksentelu	suun kuivuus, röyhtäily, ruuansulatuskanavan verenvuoto, stomatiitti	kielitulehdus, verioksenukset, verenvuoto peräsuoletta

	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset
<b>Iho ja ihonalainen kudokset</b>		ihottuma	ihotulehdus, voimakas hikoilu, kutina, nokkosihottuma	hiustenlähtö, mustelmat
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		nivelkipu	lihaskipu	
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>				valkuaisvirtsaisuus, munuaisten vajaatoiminta
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>				kuukautishäiriöt
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		turvotus	voimattomuus, väsymys, kuume	
<b>Tutkimukset</b>			poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa, seerumin kreatiniiniarvojen suureneminen	

\*todettu rutiiniendoskopiassa

### Naprokseeni

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu naprokseenia saavilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeen.

	Yleiset	Melko harvinaiset/Harvinaiset
<b>Infektiot</b>	divertikulitti	aseptinen meningiitti, infektio, sepsis
<b>Veri ja imukudos</b>		agranulosytoosi, aplastinen anemia, eosinofilia, granulosityopenia, hemolyyttinen anemia, leukopenia, lymfadenopatia, pansytopenia, trombosytopenia
<b>Immuunijärjestelmä</b>		anafylaktiset reaktiot, anafylaktistyyppiset reaktiot, yliherkkyysoireet
<b>Aineenvaihdunta ja ravitus</b>		ruokahalun häiriöt, nesteretentio, hyperglykemia, hyperkalemia, hyperurikemia, hypoglykemia, painon muutokset
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	masennus, unettomuus	kiihtyneisyys, ahdistuneisuus, sekavuus, poikkeavat unet, aistiharhat, hermostuneisuus
<b>Hermosto</b>	huimaus, uneliaisuus, päänsärky, pyöräytys, kierto huimaus	kognitiivisten toimintojen häiriöt, tajuttomuus, kouristuskohtaukset, keskittymisvaikeudet, näköhermon tulehdus, parestesiat, pyörtäminen, vapina

	<b>Yleiset</b>	<b>Melko harvinaiset/Harvinaiset</b>
<b>Silmät</b>	näköhäiriöt	näön hämärtyminen, sidekalvotulehdus, sarveiskalvon samentuminen, papillaturvotus, papilliitti
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	tinnitus, kuulohäiriöt	kuulon heikentyminen
<b>Sydän</b>	sydämentykytys	rytmihäiriöt, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, takykardia
<b>Verisuonisto</b>		hypertensio, hypotensio, vaskuliitti
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	hengenahdistus	astma, bronkospasmi, eosinofilinen pneumoniitti, keuhkokuume, keuhkoedeema, hengityslama
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	dyspepsia, vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus, närästys, peptiset haavaumat, stomatiitti	suun kuivuus, esofagiitti, mahaavaavat, gastriitti, glossiitti, röyhtäily, ilmavaivat, maha-/pohjukaissuolihaavat, ruoansulatuskanavan verenvuoto ja/tai perforaatio, veriulosteet, verioksenukset, haimatulehdus, koliitti, tulehduksellisen suolistosairauden (haavainen paksusuolitulehdus, Crohnin tauti) paheneminen, muut kuin peptiset ruoansulatuskanavan haavaumat, verenvuoto peräsuolesta, haavainen suutulehdus
<b>Maksa ja sappi</b>		kolestaasi, maksatulehdus, keltaisuus, maksan vajaatoiminta
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	kutina, mustelmat, purppura, ihottuma	hiustenlähtö, eksanteema, urtikaria, rakkulaiset ihomuutokset mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme, erythema nodosum, erythema fixum, punajäkälä, systeeminen lupus erythematosus, valoihottuma, valoyliherkkyysreaktiot mukaan lukien harvinaiset kroonista ihoporfyriaa muistuttavat tapaukset (pseudoporfyria), ekfoliativinen dermatiitti, angioneuroottinen edeema, pustulaariset reaktiot
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		lihaskivertäisyys, lihaskipu
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		glomerulonefriitti, verivirtsaisuus, interstitiaalinen friitti, nefroottinen oireyhtymä, oliguria/polyuria, proteinuria, munuaisten vajaatoiminta, munuaispapillanekroosi, tubulusnekroosi



	<b>Yleiset</b>	<b>Melko harvinaiset/Harvinaiset</b>
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>		hedelmättömyys, kuukautishäiriöt
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	väsytys, turvotus, hikoilu, jano	voimattomuus, huonovointisuus, kuume
<b>Tutkimukset</b>		poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa, pidentynyt vuotoaika, seerumin kreatiniiniarvojen suureneminen

### Esomepratsoli

Enteropäälysteisen esomepratsolin kliinisessä tutkimusohjelmassa ja/tai sen markkinoilletulon jälkeen on havaittu tai epäilty seuraavia haittavaikutuksia. Minkään niistä ei todettu olevan yhteydessä annokseen.

	<b>Yleiset</b>	<b>Melko harvinaiset</b>	<b>Harvinaiset</b>	<b>Hyvin harvinaiset</b>	<b>Tunte maton</b>
<b>Veri ja imukudos</b>			leukopenia, trombosytopenia	agranulosytoosi, pansytopenia	
<b>Immuunijärjestelmä</b>			yliherkkyysreaktiot, esim. kuume, angioedeema ja anafylaktinen reaktio/sokki		
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		ääreisosien turvotus	hyponatremia		hypomagnesemia; vaikea hypomagnesemia voi aiheuttaa hypokalsemian. Hypomagnesemian yhteydessä voi esiintyä myös hypokalemiata.
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		unettomuus	kihtyneisyys, sekavuus, masennus	aggressiivisuus, aistiharhat	
<b>Hermosto</b>	päänsärky	huimaus, parestesiat, uneliaisuus	makuuain häiriöt		
<b>Silmät</b>			näön hämärtyminen		
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>		kierto huimaus			
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			bronkospasmi		

	<b>Yleiset</b>	<b>Melko harvinaiset</b>	<b>Harvinaiset</b>	<b>Hyvin harvinaiset</b>	<b>Tunte maton</b>
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	vatsakipu, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi/oksentelu, ummetus, mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)	suun kuivuus	suutulehdus, ruoansulatuskanavan kandidiaasi	mikroskooppinen koliitti	
<b>Maksa ja sappi</b>		kohonneet maksaentsyymiarvot	hepatiitti, johon saattaa liittyä keltaisuutta	maksan vajaatoiminta, enkefalopatia potilailla, joilla on entuudestaan maksasairaus	
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>		dermatiitti, kutina, nokkosihottuma, ihottuma	hiustenlähtö, valoyliherkkyys	erythema multiforme, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi	Subakuuttinen lupus erythematosus (ks. kohta 4.4)
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		Lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma (ks. kohta 4.4)	nivelkipu, lihaskipu	lihasheikkous	
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>				interstitiaalinen nefriitti	
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>				gynekomastia	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>			huonovointisuus, lisääntynyt hikoilu		

#### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

##### *Naprokseeni*

Kliinisten tutkimusten ja epidemiologisten tietojen perusteella koksibien ja joidenkin tulehduskipulääkkeiden käyttöön (erityisesti suurina annoksina ja pitkäkestoisesti) voi liittyä hieman kohonnut valtimotulpan (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski. Vaikka tiedot viittaavatkin siihen, että naprokseenin käyttöön (1 000 mg/vrk) voi liittyä pienempi riski, sitä ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois (ks. kohta 4.4).

Tulehduskipulääkehoidon yhteydessä on ilmoitettu turvotusta, hypertensiota ja sydämen vajaatoimintaa.

Yleisimmin havaitut haittatapahtumat liittyvät ruuansulatuskanavaan. Peptiset haavaumat, perforaatiot ja ruuansulatuskanavan verenvuodot ovat mahdollisia ja saattavat joskus johtaa kuolemaan, erityisesti iäkkäillä henkilöillä (ks. kohta 4.4). Lääkkeen annon jälkeen on ilmoitettu pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ilmavaivoja, ummetusta, dyspepsiaa, vatsakipua, veriulosteita, verioksennuksia, haavaista suutulehdusta ja koliitin ja Crohnin taudin pahenemista (ks. kohta 4.4). Gastriittia on havaittu harvemmin.

Vimovo sisältää esomepratsolia, joka vähentää naprokseenin käyttöön liittyviä ruuansulatuskanavan haittavaikutuksia ja jonka on osoitettu vähentävän merkitsevästi maha- ja/tai pohjukaissuolihaavoja ja tulehduskipulääkkeisiin liittyviä yläruuansulatuskanavan haittatapahtumia pelkkään naprokseeniin verrattuna.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

[www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.sivusto: www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Vimovon yliannostuksesta ei ole kliinistä tietoa.

Vimovon yliannostuksen vaikutusten odotetaan olevan pääasiassa samanlaisia kuin naprokseenin yliannostuksessa.

#### Oireet

##### *Naprokseenin yliannostukseen liittyvät oireet*

Merkitsevän naprokseenin yliannostuksen oireita voivat olla letargia, huimaus, uneliaisuus, kipu sydäneläällä, vatsavaivat, närästys, ruuansulatushäiriöt, pahoinvointi, ohimenevät muutokset maksantoimintakokeissa, hypoprotrombinemia, munuaisten toimintahäiriö, metabolinen asidoosi, hengityskatkokset, ajan ja paikan tajun hämärtyminen tai oksentelu.

Ruuansulatuskanavan verenvuotoa voi esiintyä. Hypertensiota, akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, hengityslamaa ja tajuttomuutta voi ilmetä, mutta ne ovat harvinaisia. Anafylaktistyyppisiä reaktioita on ilmoitettu tulehduskipulääkkeiden terapeuttisilla annoksilla, ja niitä voi esiintyä myös yliannostuksen yhteydessä. Muutamilla potilailla on esiintynyt kouristuskohtauksia, mutta syy-yhteys naprokseeniin on jäänyt epäselväksi. Hengenvaarallisen annoksen suuruutta ei tiedetä.

##### *Esomepratsolin yliannostukseen liittyvät oireet*

Esomepratsolin tahallisen yliannostuksen yhteydessä ilmoitetut oireet ovat ohimeneviä (rajallinen kokemus yli 240 mg:n vuorokausiannoksista). 80 mg esomepratsolikerta-annokseen ei liittynyt mitään erityistä.

#### Hoito

##### *Naprokseeniin liittyvä yliannostus*

Tulehduskipulääkkeiden yliannostuksen jälkeen potilaiden hoidon on oltava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa, jossa huomioidaan erityisesti vaikutukset ruuansulatuskanavaan ja munuaisvauriot. Spesifistä vastalääkettä ei ole.

Hemodialyysi ei pienennä naprokseenipitoisuuksia plasmassa, koska naprokseeni sitoutuu suuressa määrin proteiineihin. Oksentaminen ja/tai lääkehiili (60-100 g aikuisilla, 1-2 g/kg lapsilla) ja/tai osmoottinen laksatiivi voivat olla aiheellisia, jos potilaan hoito alkaa viimeistään neljän tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta tai kun kyseessä on suuri yliannostus. Tehostettu diureesi, virtsan alkalisointi tai hemoperfuusio eivät ole hyödyllisiä johtuen voimakkaasta sitoutumisesta proteiineihin.

#### *Esomepratsoliin liittyvä yliannostus*

Spesifistä vastalääkettä ei tunneta. Esomepratsoli sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, joten sitä ei voida juurikaan poistaa dialyysin avulla. Kuten kaikissa yliannostustapauksissa, potilaalle on annettava oireenmukaista hoitoa ja yleisluontoisista tukitoimista on huolehdittava.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: naprokseeni ja esomepratsoli, ATC-koodi: M01AE52

#### Vaikutusmekanismi

Vimovo on vaiheittain lääkeaineet vapauttava tabletti, jossa on välittömästi vapautuva esomepratsolimagnesiumkerros sekä enteropäällysteinen hitaasti vapautuva naprokseeniydin. Esomepratsoli vapautuu siis ensin mahalaukussa ja naprokseeni vasta myöhemmin ohutsuolessa. Enteropäällyste estää naprokseenin vapautumisen, jos pH on alle 5, ja se suojaaa mahalaukkuun naprokseenin mahdolliselta paikalliselta toksisuudelta.

Hitaasti vapautuvan naprokseenin vuoksi valmistetta ei ole tarkoitettu akuutin kivun hoitoon, eikä sitä ole myöskään tutkittu akuutin kivun hoidossa.

Naprokseeni on tulehduskipulääke, jolla on kipua lievittävä ja kuumetta alentava vaikutus. Naprokseenianionin, kuten muidenkaan tulehduskipulääkkeiden, vaikutusmekanismia ei täysin tunneta, mutta se saattaa liittyä prostaglandiinisynteesin estoon.

Esomepratsoli on omepratsolin *S*-enantiomeeri ja estää mahahapon eritystä spesifisen kohdennetun vaikutusmekanismin välityksellä. Esomepratsoli on heikko emäs, joka konsentroituu ja muuttuu aktiiviseen muotoonsa parietaalisolujen eritekanavien hyvin happamassa ympäristössä, jossa se estää  $H^+/K^+$ -ATPaasi-happopumppua ja estää sekä basaalista että stimuloitua mahahapon eritystä.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

##### *Vaikutus mahahapon eritykseen*

Optimaalinen vaikutus (mahan pH-arvon pysyminen suurena) saavutettiin 20 mg esomepratsolia sisältävällä Vimovo-valmisteella. Kun Vimovoa annettiin 9 päivän ajan terveille koehenkilöille kahdesti vuorokaudessa, mahan pH pysyi yli 4:n keskimäärin 17,1 tunnin ajan (keskihajonta 3,1 tuntia). Nexiumia (20 mg) käytettäessä vastaava arvo oli 13,6 tuntia (keskihajonta 2,4 tuntia).

##### *Muut haponerityksen estoon liittyvät vaikutukset*

Hapon erityksen estäjiä käytettäessä seerumin gastriinipitoisuus suurenee haponerityksen vähenemisen seurauksena. Myös CgA lisääntyy mahalaukun happamuuden vähentymisen seurauksena. CgA pitoisuuden nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksia.

Saatavissa oleva julkaistu näyttö viittaa siihen, että protonipumpun estäjien (PPI) käyttö on lopetettava vähintään viisi päivää ja enintään kaksi viikkoa ennen CgA:n mittauksia. Tällöin CgA pitoisuus, joka on saattanut harhaanjohtavasti nousta PPI-hoidon jälkeen, ehtii palata viitealueelle

Pitkäaikaisen esomepratsolihoiton yhteydessä on joillakin potilailla havaittu enterokromaffiininkaltaisten (ECL) solujen määrän suurenemista, mikä saattaa olla yhteydessä seerumin gastriinipitoisuuksien suurenemiseen. Näillä löydöksillä ei katsota olevan kliinistä merkitystä.

Pitkäaikaisen haponeritystä estävän lääkityksen aikana on ilmoitettu esiintyneen mahalaukun rauhaskestyksiä jonkin verran tavanomaista useammin. Nämä muutokset ovat mahahapon erityksen voimakkaan eston fysiologisia seurauksia. Ne ovat hyvänlaatuisia ja ilmeisesti korjautuvia.

Mistä tahansa syystä, myös protonipumpun estäjähoitosta, johtuva mahan happamuuden väheneminen lisää ruuansulatuskanavan normaalien bakteerien määrää mahassa. Protonipumpun estäjähoito voi suurentaa jossain määrin ruuansulatuskanavan infektioriskiä (esim. *Salmonella* ja *Campylobacter*) ja sairaalapotilailla mahdollisesti myös *Clostridium difficile* -infektioriskiä.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa Vimovoa käytti 491 potilasta 6 kuukauden ajan ja 135 potilasta 12 kuukauden ajan. Kahdessa satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa maha- ja pohjukaissuolihaavan ilmaantuvuus oli Vimovo-hoidon jälkeen merkittävästi pienempi kuin hoidettaessa enteropäälysteisellä naprokseenilla (500 mg kahdesti vuorokaudessa ilman esomepratsolia tai muita PPI-lääkkeitä) kuuden kuukauden hoitajakson aikana. Tulehduskipulääkkeisiin liittyvän haavauman riski koehenkilöillä oli suuri korkean iän tai aiemman maha- tai pohjukaissuolihaavan vuoksi. Potilaat, joilla oli *H. pylori* -infektio, eivät saaneet osallistua tutkimuksiin.

Vimovoa käyttäneillä mahahaavan ilmaantuvuus oli 5,6 % ja enteropäälysteistä naprokseenia käyttäneillä 23,7 % (6 kk:n tulokset kahdesta endoskooppisesta tutkimuksesta). Vimovo vähensi merkittävästi myös pohjukaissuolihaavoja enteropäälysteiseen naprokseeniin verrattuna (0,7 % vs. 5,4 %) (6 kk:n tulokset kahdesta endoskooppisesta tutkimuksesta).

Vimovo vähensi merkittävästi myös ennalta määritettyjä tulehduskipulääkkeisiin liittyviä yläruuansulatuskanavan haittatapahtumia enteropäälysteiseen naprokseeniin verrattuna (53,3 % vs. 70,4 %) tutkimusten aikana (poolatut tulokset).

Vimovo-tutkimuksiin otettiin vain potilaita, joilla oli tulehduskipulääkkeisiin liittyvän maha- ja pohjukaissuolihaavan riski (ikä > 50 vuotta tai aiempi komplisoitumaton haava). Myös pieniannoksista asetyylisalisylihappoa samanaikaisesti käyttävät potilaat saivat osallistua tutkimuksiin. Alaryhmäanalyysit vahvistivat Vimovon ruuansulatuskanavan haavaumien ehkäisytehon, joka oli havaittu koko populaatiossa. Pieniannoksista asetyylisalisylihappoa käyttävillä potilailla maha- ja pohjukaissuolihaavojen ilmaantuvuus oli 4,0 % (95 % CI 1,1-10,0 %) Vimovo-ryhmässä (n = 99) ja pelkkää enteropäälysteistä naprokseenia käyttävässä ryhmässä 32,4 % (95 % CI 23,4-42,3 %) (n = 102). Iäkkäillä henkilöillä (ikä > 60 vuotta) maha- ja pohjukaissuolihaavojen ilmaantuvuus oli 3,3 % (95 % CI 1,3-6,7 %) Vimovo-ryhmässä (n = 212) ja pelkkää enteropäälysteistä naprokseenia käyttävässä ryhmässä (n = 209) 30,1 % (95 % CI 24,0-36,9 %).

Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa Vimovoa saaneilla oli 6 kuukauden jakson aikana vähemmän ylävatsavaivoja kuin enteropäälysteistä naprokseenia käyttäneillä (dyspepsiaoireiden perusteella mitattuna). Vimovoa saavista potilaista merkittävästi pienempi osuus (7,9 %) keskeytti tutkimuksiin osallistumisen ennen aikaisesti haittatapahtumien vuoksi pelkkää naprokseenihoitoa saaviin potilaisiin verrattuna (12,5 %). Vimovo-ryhmässä 4,0 % ja naprokseeniryhmässä 12,0 % hoidon keskeyttämisistä liittyi yläruuansulatuskanavan haittavaikutuksiin kuten pohjukaissuolihaavoihin.

Kahdessa 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa polvinivelrikkopotilailla Vimovoa (500 mg/20 mg kahdesti vuorokaudessa) käyttäneiden kivun hallinta ja toimintakyky paranivat samalla tavalla, aika kivun lievitykseen oli samanlainen ja haittavaikutuksista johtuvien keskeytysten määrä oli samanlainen kuin selekoksibia (200 mg kerran vuorokaudessa) käyttäneiden potilaiden.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Vivomovalmisteeseen käytöstä.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

#### *Naprokseeni*

Kerta-annoksen jälkeen naprokseenin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 3–5 tunnin kuluessa, mutta ruoan nauttiminen viivästyttää huippupitoisuuden saavuttamista jopa 8 tuntia ja enemmänkin. Kun Vimovoa annetaan kahdesti vuorokaudessa, naprokseenin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan vakaassa tilassa keskimäärin kolmen tunnin sisällä aamu- ja ilta-annoksen ottamisesta.

Vimovon ja enteropäällysteisen naprokseenin bioekvivalenssi on osoitettu naprokseenin plasman pitoisuuspinta-alan ja huippupitoisuuden ( $C_{max}$ ) perusteella.

Naprokseeni imeytyy nopeasti ja täydellisesti ruuansulatuskanavasta, ja sen biologinen hyötyosuus *in vivo* on noin 95 %.

Naprokseenin vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 4-5 päivässä.

#### *Esomepratsoli*

Kun Vimovoa annetaan kahdesti vuorokaudessa, esomepratsoli imeytyy nopeasti, ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan keskimäärin 0,5-0,75 tunnin kuluessa aamu- ja ilta-annosten ottamisesta sekä ensimmäisenä antopäivänä että vakaassa tilassa. Kun Vimovoa annettiin toistuvasti kahdesti vuorokaudessa,  $C_{max}$ -arvo oli 2-3 kertaa suurempi ja AUC-arvo 4-5 kertaa suurempi kuin ensimmäisenä antopäivänä. Tämä johtuu todennäköisesti osittain esomepratsolin farmakodynaamisen vaikutuksen aiheuttamasta imeytymisen lisääntymisestä ja mahalaukun suurentuneesta pH-arvosta, jolloin esomepratsolin hajoaminen mahahapon vaikutuksesta vähenee. Esomepratsolin ensikierron metabolian ja systeemisen puhdistuman väheneminen toistuvia annoksia käytettäessä johtaa vakaassa tilassa myös suurempiin pitoisuuksiin plasmassa (ks. kohta Lineaarisuus/ei-lineaarisuus).

Vaikka Nexiumin (20 mg kerran vuorokaudessa) ja Vimovon (kahdesti vuorokaudessa) AUC-arvojen vaihteluvälit vakaassa tilassa olivat verrattavissa (Nexium 292,0-2 279,0 ng/ml ja Vimovo 189,0-2 931,0 ng/ml), Vimovon keskimääräinen altistus oli 60 % suurempi (CI: 1,28-1,93). Tämä oli odotettavissa esomepratsolin erilaisen kokonaisannoksen vuoksi (Vimovo 40 mg ja Nexium 20 mg). Vimovon  $C_{max}$ -arvo oli 60 % suurempi (CI: 1,27-2,02), mikä on tavallista välittömästi vapautuvalle valmisteelle.

#### *Käyttö ruokailun yhteydessä*

Valmisteen ottaminen ruokailun yhteydessä ei vaikuta imeytyvän naprokseenin määrään, mutta hidastaa imeytymistä merkittävästi (noin 8 tunnilla) ja pienentää huippupitoisuuksia plasmassa noin 12 prosentilla.

Valmisteen ottaminen ruokailun yhteydessä ei hidasta esomepratsolin imeytymistä, mutta pienentää merkittävästi imeytymisen määrää, jolloin AUC-arvo pienenee 52 %:lla ja huippupitoisuus plasmassa 75 %:lla.

Valmisteen ottaminen 30 minuuttia ennen ruokailua vaikuttaa vain vähän tai ei ollenkaan naprokseenin imeytymismäärään ja -aikaan, eikä sillä ole merkittävää vaikutusta esomepratsolin imeytymisnopeuteen tai -määrään tyhjään mahaan antoon verrattuna (ks. kohta 4.2).

#### Jakautuminen

##### *Naprokseeni*

Naprokseenin jakautumistilavuus on 0,16 l/kg. Terapeuttisilla annoksilla naprokseenin albumiiniin sitoutumisen aste on yli 99 %. Naprokseenianionia on havaittu rintamaidossa pitoisuuksina, jotka vastaavat noin 1 prosenttia naprokseenin huippupitoisuuksista plasmassa (ks. kohta 4.6).

##### *Esomepratsoli*

Vakaan tilan näennäinen jakautumistilavuus on terveillä henkilöillä noin 0,22 l/kg. Esomepratsoli sitoutuu 97-prosenttisesti plasman proteiineihin.

#### Biotransformaatio

##### *Naprokseeni*

Naprokseeni metaboloituu 30-prosenttisesti maksassa CYP450 -entsyymijärjestelmän (pääasiassa CYP2C9-entsyymin) välityksellä 6-0-desmetyylinaprokseeniksi. Kanta-aine ja sen metaboliitit eivät indusoi metaboloivia entsyymejä. Naprokseeni ja 6-0-desmetyylinaprokseeni metaboloituvat edelleen asyyliglukuronidikonjugoituneiksi metaboliiteikseen.

##### *Esomepratsoli*

Esomepratsoli metaboloituu täydellisesti CYP450-entsyymijärjestelmän välityksellä. Esomepratsolin metabolia tapahtuu pääasiassa esomepratsolin hydroksi- ja desmetyylimetaboliittien muodostuksesta vastaavan CYP2C19-isoentsyymin välityksellä. Loppuosa tapahtuu esomepratsolisulfonin muodostuksesta vastaavan CYP3A4-isoentsyymin välityksellä. Esomepratsolisulfoni on esomepratsolin tärkein plasmassa esiintyvä metaboliitti. Esomepratsolin tärkeimmillä metaboliiteilla ei ole vaikutusta mahahapon eritykseen.

#### Eliminaatio

##### *Naprokseeni*

Annettaessa Vimovoa kahdesti vuorokaudessa naprokseenin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on noin 9 tuntia aamuannoksen jälkeen ja noin 15 tuntia ilta-annoksen jälkeen. Tämä pysyy samana toistuvilla annoksilla.

Naprokseenin puhdistuma on 0,13 ml/min/kg. Kaikilla annoksilla noin 95 % naprokseenista erittyy virtsaan, pääasiassa naprokseenina (< 1 %), 6-0-desmetyylinaprokseenina (< 1 %) tai niiden konjugaatteina (66-92 %). Pieniä määriä (3 % tai vähemmän otetusta annoksesta) erittyy ulosteeseen. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla metaboliitit voivat kumuloidua (ks. kohta 4.4).

##### *Esomepratsoli*

Annettaessa Vimovoa kahdesti vuorokaudessa esomepratsolin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on noin 1 tunti ensimmäisenä päivänä sekä aamuannoksen että ilta-annoksen jälkeen. Vakaassa tilassa eliminaation puoliintumisaika on hieman pidempi (1,2-1,5 tuntia).

Esomepratsolin kokonaispuhdistuma plasmasta on kerta-annoksen jälkeen noin 17 l/h ja toistuvan annostelun jälkeen noin 9 l/h.

Lähes 80 % suun kautta otetusta esomepratsoliannoksesta erittyy metaboliitteina virtsaan ja loppu ulosteeseen. Alle 1 % kanta-aineesta erittyy muuttumattomana virtsaan.

#### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

##### *Naprokseeni*

Kun naprokseenia annetaan yli 500 mg vuorokaudessa, havaitaan plasmassa suhteessa pienempi pitoisuuksien suureneminen. Tämä johtuu puhdistuman lisääntymisestä, joka on seurausta plasman proteiineihin sitoutumisen saturaatiosta suurempia annoksia käytettäessä. Keskimääräiset minimipitoisuudet vakaassa tilassa ovat 36,5 mg/l (500 mg:n annos naprokseenia vuorokaudessa), 49,2 mg/l (1 000 mg:n annos naprokseenia vuorokaudessa) ja 56,4 mg/l (1 500 mg:n annos naprokseenia vuorokaudessa).

### *Esomepratsoli*

Plasman esomepratsolin pitoisuus-aikakäyrän alla oleva pinta-ala (AUC) suurenee, kun Vimovoa otetaan toistuvasti. Tämä suureneminen on annosriippuvaista ja johtaa siihen, että AUC on ei-lineaarinen suhteessa annokseen toistuvan annostelun jälkeen. Riippuvuus ajasta ja annoksesta johtuu osittain ensikierron metabolian ja systeemisen puhdistuman pienenemisestä, mikä johtuu todennäköisesti siitä, että esomepratsoli ja/tai sen sulfonimetaboliitti estävät CYP2C19-entsyymin toimintaa. Esomepratsolin lisääntyneellä imeytymisellä toistuvien Vimovo-annosten yhteydessä on todennäköisesti myös vaikutusta aika-/annosriippuvuuteen (ks. kohta Imeytyminen).

### Erityisryhmät

#### Munuaisten vajaatoiminta

Vimovon farmakokinetiikkaa ei ole määritetty munuaisten vajaatoimintapotilailla.

*Naprokseeni:* Naprokseenin farmakokinetiikkaa ei ole määritetty munuaisten vajaatoimintapotilailla.

Koska naprokseeni, sen metaboliitit ja konjugaatit eliminoituvat pääasiassa munuaisten kautta, on mahdollista, että naprokseenin metaboliitit voivat kumuloitua munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Naprokseenin eliminaatio heikkenee potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Vimovon käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.3).

*Esomepratsoli:* Esomepratsolin käyttöä ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintapotilailla. Munuaiset vastaavat esomepratsolin metaboliittien eliminaatiosta, mutta eivät kanta-aineen eliminaatiosta, joten munuaisten vajaatoiminta ei todennäköisesti vaikuta esomepratsolin metaboliaan.

#### Maksan vajaatoiminta

Vimovon farmakokinetiikkaa ei ole määritetty maksan vajaatoimintapotilailla.

*Naprokseeni:* Naprokseenin farmakokinetiikkaa ei ole määritetty maksan vajaatoimintapotilailla.

Alkoholin aiheuttama krooninen maksasairaus ja todennäköisesti myös muut kirroosin muodot pienentävät naprokseenin kokonaispitoisuutta plasmassa, mutta suurentavat sitoutumattoman naprokseenin pitoisuuksia. Tämän löydöksen merkitystä Vimovo-annostuksen naprokseenikomponentille ei tunneta, mutta pienintä tehokasta annosta on aiheellista käyttää.

*Esomepratsoli:* Esomepratsolin metabolia voi olla heikentynyt, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Metabolia on tavallista hitaampaa potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ja esomepratsolin pitoisuuspinta-ala suurenee tällöin kaksinkertaiseksi.

Vimovoa ei pidä antaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

### Iäkkäät henkilöt

Erityistietoa Vimovon farmakokinetiikasta yli 65-vuotiailla potilailla ei ole.

*Naprokseeni:* Tutkimukset osoittavat, että vaikka naprokseenin kokonaispitoisuus plasmassa pysyy muuttumattomana, sitoutumattoman naprokseenin osuus plasmassa suurenee iäkkäillä henkilöillä.



Sitoutumattoman lääkkeen osuus jää kuitenkin alle 1 prosentin naprokseenin kokonaispitoisuudesta. Tämän havainnon kliininen merkitys on epäselvä, vaikka on mahdollista, että vapaan naprokseenin pitoisuuden suureneminen voi liittyä joillakin iäkkäillä henkilöillä havaittuun, annoksesta riippuvaan haittatapahtumien esiintymisen lisääntymiseen.

*Esomepratsoli:* Esomepratsolin metabolia ei muutu merkittävästi iäkkäillä henkilöillä (ikä 71–80 vuotta).

#### Hitaat CYP2C19-metaboloijat

*Esomepratsoli:* Noin 3 %:lla väestöstä ei ole toimivaa CYP2C19-entsyymiä (ns. hitaat metaboloijat). Näillä henkilöillä esomepratsolin metabolia tapahtuu todennäköisesti lähinnä CYP3A4-välitteisesti. Kun esomepratsolia otetaan toistuvasti 40 mg kerran vuorokaudessa, plasman pitoisuuspinta-alan keskiarvo oli hitailla metaboloijilla noin 100 % suurempi kuin henkilöillä, joilla oli toimiva CYP2C19-entsyymi (nopeat metaboloijat). Plasman huippupitoisuuksien keskiarvo suureni noin 60 %.

Löydöksillä ei ole merkitystä Vimovon annostelun kannalta.

#### Sukupuoli

*Esomepratsoli:* 40 mg esomepratsolikerta-annoksen jälkeen pitoisuuspinta-alan keskiarvo on naisilla noin 30 % suurempi kuin miehillä. Kun lääkettä otetaan toistuvasti kerran vuorokaudessa, sukupuolten välillä ei havaita eroja. Löydöksillä ei ole merkitystä Vimovon annostelun kannalta.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Vaikuttavien aineiden yhdistelmää koskevia ei-kliinisiä tietoja ei ole saatavilla. Tiedossa ei ole sellaisia naprokseenin ja esomepratsolin yhteisvaikutuksia, joiden perusteella niiden yhdistelmä aiheuttaisi uusia tai synergistisiä farmakologisia tai farmako/toksikokineettisiä haittavaikutuksia, toksisuutta, fysikaalisia/kemiallisia yhteisvaikutuksia tai siedettävyysongelmia.

#### Naprokseeni

Geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta, alkio- ja sikiötoksisuutta ja hedelmällisyyttä koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Tärkeimmät löydökset suun kautta annettujen suurten toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa eläimillä olivat ruuansulatuskanavan ärsytys ja munuaisvauriot, jotka molemmat johtuvat prostaglandiinisynteesin estymisestä. Peri- ja postnataalitutkimuksissa tiineille rotille tiineysajan viimeisellä kolmanneksella suun kautta annettu naprokseeni aiheutti vaikean synnytyksen. Tämä on lääkeryhmän tunnettu luokkavaikutus.

#### Esomepratsoli

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä reproduktiotoksisuutta koskevien tavanomaisten lisätutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Raseemisella seoksella tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa rotalla on todettu mahan ECL-solujen hyperplasiaa ja karsinoideja. Nämä rotan mahaan kohdistuvat vaikutukset johtuvat pitkäaikaisesta, voimakkaasta hypergastrinemiasta, jonka syynä on mahahapon erityksen väheneminen. Niitä esiintyy rotalla pitkäaikaisen mahahapon eritystä estävän lääkityksen jälkeen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Kroskarmellosoinatrium

Magnesiumstearaatti  
Povidoni K90  
Vedetön kolloidinen piidioksidi

#### Päällyste

Karnaubavaha  
Glyserolimonostearaatti 40–55  
Hypromelloosi, tyyppi 2910 (3 mPas, 6 mPas ja 50 mPas)  
Rautaoksidi E172 (keltainen)  
Makrogoli 8000  
Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1) hajonta 30 %  
Metyyli parahydroksibentsoaatti E218\*  
Polydekstroosi  
Polysorbaatti 80  
Propyyli parahydroksibentsoaatti E216\*  
Natriumlauryylisulfaatti  
Titaanidioksidi E171  
Trietyylisitraatti

#### Painomuste

Hypromelloosi, tyyppi 2910 (6 mPas)  
Rautaoksidi E172 (musta)  
Propyleeniglykoli

\*Kalvopäällysteseos sisältää näitä säilöntäaineita, ja niitä on valmisteessa hyvin pieninä pitoisuuksia, jotka eivät vaikuta säilyvyyteen.

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

Purkki: Säilytä alkuperäispakkauksessa tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Läpipainopakkaus: Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

Kuivausainetta sisältävät HDPE-purkit, joissa on lapsiturvallinen polypropeenikierrekorkki ilman induktiotiivistettä tai kuivausainetta sisältävät HDPE-purkit, joissa on lapsiturvallinen tai tavallinen (annostelupakkaus) polypropeenikierrekorkki induktiotiivisteellä. Kuivausainetta sisältävää pussia ei ole tarkoitettu syötäväksi.

Pakkaus koot: 6, 10, 20, 30, 60, 100, 180 tai 500 säädellysti vapauttava tablettia.

Al/Al-läpipainopakkaus.

Pakkauskoot: 10, 20, 30, 60 tai 100 säädellysti vapauttava tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi**

Ei erityisvaatimuksia.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Grünenthal GmbH  
Zieglerstrasse 6  
D-52078 Aachen  
Saksa

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

28063

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. joulukuuta 2010

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

08.07.2021