

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Emoxenduo 500 mg/20 mg säädellysti vapauttavat tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi säädellysti vapauttava tabletti sisältää 22,8 mg laktoosia. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Säädellysti vapauttava tabletti

Keltainen, pitkänomainen, kaksoiskupera tabletti, jonka molemmat puolet ovat sileät ja joka on 18,5 mm pitkä.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Emoxenduo 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

Suositeltu 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-kiinteäannoksisena 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 Emoxenduo-valmistetta ei ole tarkoitettu akuuttien kiputilojen nopeaan lievitykseen (kuten hammaskipuun). Emoxenduo-valmistetta voidaan kuitenkin käyttää nivelrikon, nivelreuman ja selkärankareuman aktivoitumisen hoitoon.

## Erityisryhmät

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Emoxenduo-valmistetta 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-kiinteäannoksena yhdistelmänä ja lisäksi on arvioitava uudelleen, tarvitseeko ruoansulatuskanavaa suojaavaa hoitoa jatkaa.

Emoxenduo-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*

Emoxenduo-valmistetta 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-kiinteäannoksena yhdistelmänä ja lisäksi on arvioitava uudelleen, tarvitseeko ruoansulatuskanavaa suojaavaa hoitoa jatkaa.

Emoxenduo-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). Pienintä tehokasta annosta on käytettävä. 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-kiinteäannoksena yhdistelmänä ja lisäksi on arvioitava uudelleen, tarvitseeko ruoansulatuskanavaa suojaavaa hoitoa jatkaa.

### *Pediatriset potilaat*

Emoxenduo-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

## Antotapa

Emoxenduo-tabletit niellään kokonaisina veden kera. Niitä ei saa halkaista, pureskella eikä murskata. Säädellysti vapauttavien tablettien farmakokineettiset ominaisuudet voivat muuttua, jos tabletit rikotaan tai pureskellaan.

On suositeltavaa, että Emoxenduo-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
- Asetyyliisilyihapon tai muiden tulehduskipulääkkeiden 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)
- Emoxenduo-valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti atatsanaviirin eikä nelfinaviirin kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

##### Yleistä

Emoxenduo-valmisteen käyttöä yhdistelmänä muiden tulehduskipulääkkeiden, kuten selektiivisten syklo-oksigenaasi 2:n estäjien, kanssa on vältettävä vakavien tulehduskipulääkkeisiin liittyvien haittavaikutusten ilmaantumisen kumulatiivisen riskin vuoksi. Emoxenduo-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 ylempään ruuansulatuskanavan verenvuoto.

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

- Indusoitava porfyria
- Systeeminen 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.

##### 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). Emoxenduo-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 suuretessa 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). Emoxenduo-valmisteen 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 verihituleiden toimintaa estäviä lääkkeitä (mm. asetyylisalisyylihappo) (Emoxenduo-valmisteen ja pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon samanaikainen käyttö, ks. kohta 4.5).

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

Jos Emoxenduo-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, verioksenuksia tai veriulosteita) tai hänellä epäillään tai on todettu mahahaava, pahanlaatuisen sairauden mahdollisuus on suljettava pois, sillä esomepratsolimagnesiumhoito 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 (syanokobalamiinin) 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 keskivaikea 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 valtimotokosten (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 dekompenaation. 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 kreatiinipuhdistuman seuranta on aiheellista näillä potilailla. Emoxenduo on vasta-aiheista potilaille, joilla kreatiinipuhdistuma 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 Emoxenduo-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 Emoxenduo-valmistetta 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 hengenvaarallisia 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. Lääkeainereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS), on raportoitu potilailla, jotka käyttävät tulehduskipulääkkeitä (NSAID). Emoxenduo-valmisteen käyttö pitää lopettaa heti, jos potilaalla ilmenee ihottumaa, limakalvomutoksia tai muita yliherkkyyden merkkejä.

*Esomepratsoli:* Protonipumpun estäjät laukaisevat hyvin harvoin subakuutin kutaanisen lupus erythematosuksen (SCLEn). Jos leesioita ilmaantuu etenkin auringonvalolle altuille ihoalueille ja esiintyy myös nivelkipua, potilaan on hakeuduttava nopeasti lääkäriin, ja terveydenhuollon ammattilaisen on harkittava Emoxenduo-valmisteen käytön lopettamista. Jos protonipumpun estäjien aiempaan käyttöön on liittynyt SCLEn, 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 asetyylisalisyylilihapolle, muille tulehduskipulääkkeille tai naprokseenia sisältävälle valmistelle. Niitä voi esiintyä myös potilailla, joilla on aiemmin ollut angioedeemaa, bronkospastista reaktiviteettia (esim. astmaa), nuhaa tai nenäpolyppejä.

#### Aiemmin todettu astma

*Naprokseeni:* Vaikeita, jopa hengenvaarallisia bronkospasmeja on esiintynyt asetyylisalisyylilihapon käytön yhteydessä potilailla, joilla on asetyylisalisyylilihapolle herkkä astma. Asetyylisalisyylilihapon ja muiden tulehduskipulääkkeiden välillä on ilmoitettu ristireaktioita (mukaan lukien bronkospasmeja) asetyylisalisyylilihapolle herkkillä potilailla. Emoxenduo-valmistetta ei siis pidä antaa potilaille, jotka ovat herkkiä asetyylisalisyylilihapolle (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, Emoxenduo voi heikentää hedelmällisyyttä, eikä sitä suositella naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi. Emoxenduo-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 seuranta (esim. virustaakka) ja atatsanaviiriannoksen suurentamista 400 mg:aan (plus ritonaviiri 100 mg). Esomepratsoliannos ei saa olla yli 20 mg. Emoxenduo-valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti atatsanaviirin kanssa (ks. kohta 4.3).

Esomepratsoli on CYP2C19:n 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 kammiooperäisiä rytmihäiriöitä voi esiintyä, mutta ne saattavat myös alkaa vähitellen ja olla huomaamattomia. Useimmilla potilailla hypomagnesemia korjaantuu magnesiumlisällä ja PPI-lääkityksen lopettamisella.

Plasman magnesiumpitoisuuden 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 laboratoriotutkimuksiin

Kromograniniini A:n (CgA) tason nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksissa. Tämän häiriön välttämiseksi Emoxenduo-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.

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

Emoxenduo sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

### **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)/ritonavirin (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.

Emoxenduo-valmisteen 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 Emoxenduo-valmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

#### Valmisteet, joiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta

##### *Muut kipulääkkeet, mukaan lukien selektiiviset COX-2:n estäjät*

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

##### *Asetyylisalisyylihappo*

Emoxenduo-valmistetta voidaan käyttää samanaikaisesti pieniannoksisen ( $\leq 325$  mg/vrk) asetyylisalisyylihapon kanssa. Kliinisissä tutkimuksissa mahahaavan esiintyvyys ei lisääntynyt Emoxenduo-valmistetta yhdessä pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon kanssa käyttävillä potilailla pelkkää Emoxenduo-valmistetta käyttäviin potilaisiin verrattuna (ks. kohta 5.1). Asetyylisalisyylihapon ja Emoxenduo-valmisteen samanaikainen käyttö voi kuitenkin suurentaa vakavien haittatapahtumien 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 verihiutaleiden 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 (kreatiniinipitoisuutta) on seurattava tehostetusti Emoxenduo-hoidon aikana ja takrolimuusiannosta on tarvittaessa muutettava.

##### *Siklosporiini*

Kuten kaikkia tulehduskipulääkkeitä käytettäessä, siklosporiinin samanaikaisen käytön yhteydessä on noudatettava varovaisuutta suurentuneen munuaistoksisuusriskin 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:n 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:n 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, 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 estäjä 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. Emoxenduo-valmistetta on annettava varoen samanaikaisesti metotreksaatin kanssa. Suuriannoksista metotreksaattia annettaessa on suositeltavaa väliaikaisesti keskeyttää Emoxenduo-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 metaboliitille 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 metaboliitille 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 (Emoxenduo-valmisteen) yhteisvaikutuksista ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia.

Havainnointitutkimuksissa ja kliinisissä tutkimuksissa on saatu epäjohdonmukaisia tietoja esomepratsolin farmakokineettisen ja farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen kliinisestä merkityksestä suurten kardiovaskulaaritapahtumien kohdalla. Emoxenduo-valmisteen 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 kumariinijohdoksen 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, itraakonatsolin, posakonatsolin ja erlotinibin imeytyminen saattaa heikentyä ja esimerkiksi digoksiinin imeytyminen taas tehostua esomepratsolihoiton aikana, kuten muitakin mahan happamuutta vähentäviä lääkkeitä käytettäessä. Posakonatsolin ja erlotinibin samanaikaista käyttöä on vältettävä. Kun terveet henkilöt käyttivät samanaikaisesti omepratsolia (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 amoksisilliinin 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 klaritromysiinin (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:n 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 määrittäessä 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-indolyylisetaatin (SHIAA) määrittäyksiä.

## **4.6 He delmällisyys, 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 %:iin. 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 Emoxenduo-valmistetta yrittäessään tulla raskaaksi eikä ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana, ellei äidille mahdollisesti koituva hyöty ole suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski. Jos nainen käyttää naprokseenia yrittäessään tulla raskaaksi tai ensimmäisen tai toisen raskauskolmanneksen aikana, tulee lääkkeen annoksen olla mahdollisimman pieni ja hoidon keston on oltava mahdollisimman lyhyt.

Kolmannen raskauskolmanneksen aikana kaikki prostaglandiinisynteesin estäjät voivat aiheuttaa sikiölle

- kardiopulmonaarista toksisuutta (valtimotiehyen ennenaikaista supistumista/sulkeutumista ja pulmonaarista hypertensiota)
- munuaistoiminnan häiriöitä, jotka voivat johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja oligohydramnioniin (lapsiveden niukkuus). 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 viivyttää tai pidentää synnytystä.

Tästä syystä Emoxenduo-valmisteen käyttö kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

#### Esomepratsoli:

Esomepratsolin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. 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 ihmisillä äidinmaitoon. Ei tiedetä, erittyykö esomepratsoli ihmisillä äidinmaitoon. Omepratsolia (raseeminen seos) koskeva julkaistu tapauskertomus osoitti, että pieniä määriä erittyy ihmisillä äidinmaitoon (painon mukaan vakioitu annos < 7 %).

Emoxenduo-valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

#### Hedelmällisyys

Tulehduskipulääkkeiden, kuten naprokseenin, käyttö saattaa heikentää naisten hedelmällisyyttä.

Emoxenduo-valmisteen käyttöä ei suositella naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi (ks. kohta 4.4).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Emoxenduo-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, koska jotkin Emoxenduo-valmisteen 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. Emoxenduo-valmisteen on osoitettu vähentävän merkittävästi mahahaavoja ja tulehduskipulääkkeisiin liittyvien yläruuansulatuskanavan haittatapahtumia pelkkään naprokseeniin verrattuna (ks. kohta 5.1).

Emoxenduo-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 ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

#### **Emoxenduo**

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa Emoxenduo-valmistetta saavilla potilailla.

	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset
<b>Infektiot</b>			infektio	divertikuliitti
<b>Veri ja imukudos</b>				eosinofilia, leukopenia
<b>Immuunijärjestelmä</b>				yliherkkyyden reaktiot

<b>Aineenvaihdunta ja ravitus</b>			ruokahalun häiriöt	nesteretentio, hyperkalemia, hyperurikemia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>			ahdistuneisuus, masennus, unettomuus	sekavuus, poikkeavat unet
<b>Hermosto</b>		huimaus, päänsärky, makuaistin häiriöt	parestesiat, pyörtyminen	uneliaisuus, vapina
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>			tinnitus, kierto- ja huimaus	
<b>Sydän</b>			rytmihäiriöt, sydämentykytys	sydäninfarkti, takykardia
<b>Verisuonisto</b>		hypertensio		
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			astma, bronkospasmi, hengenahdistus	
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	dyspepsia	vatsakipu, ummetus, ripuli, esofagiitti, ilmavaivat, maha-/pohjukaissuolihaavat*, gastriitti, pahoinvointi, oksentelu	suun kuivuus, röyhtäily, ruoansulatuskanavan verenvuoto, stomatiitti	kielitulehdus, verioksennuukset, verenvuoto peräsuolesta
<b>Iho ja ihonalainen kudosis</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.

	<b>Yleiset</b>	<b>Melko harvinaiset / harvinaiset</b>
<b>Infektiot</b>	divertikuliitti	aseptinen meningiitti, infektio, sepsis

<b>Veri ja imukudos</b>		agranulosytoosi, aplastinen anemia, eosinofilia, granulositypenia, hemolyyttinen anemia, leukopenia, lymfadenopatia, pansytopenia, trombositypenia
<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	kihtyisyys, ahdistuneisuus, sekavuus, poikkeavat unet, aistiharhat, hermostuneisuus
<b>Hermosto</b>	huimaus, uneliaisuus, päänsärky, pyöritys, kierto huimaus	kognitiivisten toimintojen häiriöt, tajuttomuus, kouristuskohtaukset, keskittymisvaikeudet, näköhermon tulehdus, parestesiat, pyörtäminen, vapina
<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, eosinofiilinen pneumoniitti, keuhkokuume, keuhkoedeema, hengityslama
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	dyspepsia, vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus, närästys, peptiset haavaumat, stomatiitti	suun kuivuus, esofagiitti, mahahaavat, 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 kudos</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, valoyliherkkyysoireyhtymät, mukaan lukien harvinaiset kroonista ihoporfyriaa muistuttavat tapaukset (pseudoporfyria), eksfoliativinen dermatiitti, angioneuroottinen edeema, pustulaariset reaktiot
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		lihasheikkous, lihaskipu
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>		glomerulonefriitti, verivirtsaisuus, interstitiaalinen nefriitti, nefroottinen oireyhtymä, oliguria/polyuria, proteinuria, munuaisten vajaatoiminta, munuaispapillanekroosi, tubulusnekroosi
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>		hedelmättömyys, kuukautishäiriöt
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	väsymys, 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>Tuntematon</b>
<b>Veri ja imukudos</b>			leukopenia, trombosytopenia	agranulosytoosi, pansytopenia	
<b>Immuunijärjestelmä</b>			yliherkkyysoireyhtymät, esim. kuume, angioedeema ja anafylaktinen reaktio/sokki		
<b>Aineenvaihdunta ja ravitus</b>		ääreisosien turvotus	hyponatremia		hypomagnesemia; vaikea hypo-

					magnesemia voi aiheuttaa hypokalsemian. Hypomagnesemian yhteydessä voi esiintyä myös hypokalemiaa.
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		unettomuus	kiihtyneisyys, sekavuus, masennus	aggressiivisuus, aistiharhat	
<b>Hermosto</b>	päänsärky	huimaus, parestesiat, uneliaisuus	makuuain häiriöt		
<b>Silmät</b>			näön hämärtyminen		
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>		kiertohuimaus			
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			bronkospasmi		
<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, valo-yliherkkyys	erythema multiforme, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, lääkeaine-reaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä	Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (ks. kohta 4.4)

				oireita (DRESS)	
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma (ks. kohta 4.4)	nivelkipu, lihaskipu	lihasheikkous	
<b>Munuaiset ja virtsatiet</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 sekä koliitin ja Crohnin taudin pahenemista (ks. kohta 4.4). Gastriittia on havaittu harvemmin.

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

#### Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Emoxenduo-valmisteen yliannostuksesta ei ole kliinistä tietoa.

Emoxenduo-valmisteen 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 maksan toimintakokeissa, 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:n 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 potilaalla on oireita ja hoito alkaa viimeistään neljän tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta tai kun kyseessä on suuri yliannostus. Tehostettu diureesi, virtsan alkalisointi tai hemoperfuusio eivät välttämättä 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

Emoxenduo 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 Emoxenduo-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<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-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 Emoxenduo-valmisteella. Kun Emoxenduo-valmistetta 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:n 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:n 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 rauhaskystia 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 naprokseeni/esomepratsolia käytti 491 potilasta 6 kuukauden ajan ja 135 potilasta 12 kuukauden ajan. Kahdessa satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa maha- ja pohjukaissuolihaavan ilmaantuvuus oli naprokseeni/esomepratsoli-hoidon jälkeen merkitsevästi pienempi kuin hoidettaessa enteropäällysteisellä 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.

Naprokseeni/esomepratsolia käyttäneillä mahahaavan ilmaantuvuus oli 5,6 % ja enteropäällysteistä naprokseeniä käyttäneillä 23,7 % (6 kk:n tulokset kahdesta endoskooppisesta tutkimuksesta). Naprokseeni/esomepratsoli vähensi merkitsevästi myös pohjukaissuolihaavoja enteropäällysteiseen naprokseeniin verrattuna (0,7 % vs. 5,4 %) (6 kk:n tulokset kahdesta endoskooppisesta tutkimuksesta).

Naprokseeni/esomepratsoli vähensi merkitsevästi myös ennalta määritettyjä tulehduskipulääkkeisiin liittyviä yläruuansulatuskanavan haittatapahtumia enteropäällysteiseen naprokseeniin verrattuna (53,3 % vs. 70,4 %) tutkimusten aikana (poolatut tulokset).

Naprokseeni/esomepratsoli-tutkimuksiin otettiin vain potilaita, joilla oli tulehduskipulääkkeisiin liittyvän maha- ja pohjukaissuolihaavan riski (kuten ikä > 50 vuotta tai aiempi komplisoitumaton haava). Myös pieniannoksista asetyylisalisyylihappoa samanaikaisesti käyttävät potilaat saivat osallistua tutkimuksiin. Alaryhmäanalyysit vahvistivat naprokseenin/esomepratsolin ruuansulatuskanavan haavaumien ehkäisytehon, joka oli havaittu koko populaatiossa. Pieniannoksista asetyylisalisyylihappoa käyttävillä potilailla maha- ja pohjukaissuolihaavojen ilmaantuvuus oli 4,0 % (95 % CI 1,1–10,0 %) naprokseeni/esomepratsoli-ryhmässä (n = 99) ja pelkkää enteropäällysteistä 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 %) naprokseeni/esomepratsoli-ryhmässä (n = 212) ja pelkkää enteropäällysteistä naprokseenia käyttävässä ryhmässä (n = 209) 30,1 % (95 % CI 24,0–36,9 %).

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

Kahdessa 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa polvinivelrikkopotilailla naprokseenia/esomepratsolia (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 veloitteesta toimittaa tutkimustulokset naprokseenin/esomepratsolin 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 Emoxenduo-valmistetta annetaan kahdesti vuorokaudessa, naprokseenin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan vakaassa tilassa keskimäärin kolmen tunnin sisällä aamu- ja iltana-annoksen ottamisesta.

Emoxenduo-valmisteen 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 Emoxenduo-valmistetta annetaan kahdesti vuorokaudessa, esomepratsoli imeytyy nopeasti, ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan keskimäärin 0,5–0,75 tunnin kuluessa aamu- ja iltana-annosten ottamisesta sekä ensimmäisenä antopäivänä että vakaassa tilassa. Kun Emoxenduo-valmistetta 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 Emoxenduo-valmisteen (kahdesti vuorokaudessa) AUC-arvojen vaihteluvälit vakaassa tilassa olivat verrattavissa (Nexium 292,0–2 279,0 ng/ml ja Emoxenduo 189,0–2 931,0 ng/ml), Emoxenduo-valmisteen keskimääräinen altistus oli 60 % suurempi (CI: 1,28–1,93). Tämä oli odotettavissa esomepratsolin erilaisen kokonaisannoksen vuoksi (Emoxenduo 40 mg ja Nexium 20 mg). Emoxenduo-valmisteen  $C_{max}$ -arvo oli 60 % suurempi (CI: 1,27–2,02), mikä on tavallista välittömästi vapautuvalle valmisteelle.

#### *Käyttö ruokailun yhteydessä*

Emoxenduo-valmisteen ottaminen ruokailun yhteydessä ei vaikuta imeytyvän naprokseenin määrään, mutta hidastaa imeytymistä merkittävästi (noin 8 tunnilla) ja pienentää huippupitoisuuksia plasmassa noin 12 %:lla.

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

Emoxenduo-valmisteen ottaminen 30 minuuttia ennen ruokailua vaikuttaa vain vähän tai ei ollenkaan naprokseenin imeytymismäärään ja -aikaan, eikä sillä ole merkittävä vaikutusta esomepratsolin imeytymisnopeuteen tai -määrään tyhjän 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 äidinmaidossa 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 induoi metaboloivia entsyymejä. Naprokseeni ja 6-0-desmetyylinaprokseeni metaboloituvat edelleen asyyli-glukuronidikonjugoituneiksi 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 Emoxenduo-valmistetta kahdesti vuorokaudessa naprokseenin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on noin 9 tuntia aamuannoksen jälkeen ja noin 15 tuntia iltannoksen 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 kumuloitua (ks. kohta 4.4).

#### *Esomepratsoli*

Annettaessa Emoxenduo-valmistetta kahdesti vuorokaudessa esomepratsolin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on noin 1 tunti ensimmäisenä päivänä sekä aamuannoksen että iltannoksen 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 Emoxenduo-valmistetta 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 Emoxenduo-annosten yhteydessä on todennäköisesti myös vaikutusta aika-/annosriippuvuuteen (ks. kohta ”Imeytyminen”).

#### Erityisryhmät

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Emoxenduo-valmisteen 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. Emoxenduo-valmisteen 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*

Emoxenduo-valmisteen 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 Emoxenduo-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.

Emoxenduo-valmistetta ei pidä antaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

#### Iäkkäät henkilöt

Erityistietoa Emoxenduo-valmisteen 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 merkitsevästi 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 Emoxenduo-valmisteen annostelun kannalta.

#### Sukupuoli

*Esomepratsoli:* 40 mg:n 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 Emoxenduo-valmisteen 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

Genotoksisuutta, karsinogeenisuutta, alkio- ja sikiötoksisuutta ja hedelmällisyyttä koskevien konventionaalisten 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, genotoksisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten 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

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
Metakryylihapoetyyliakrylaattikopolymeeri (1:1)  
Natriumlauryylisulfaatti  
Polysorbaatti 80  
Glyserolimonostearaatti 40-55  
Trietyylisitraatti  
Laktoosimonohydraatti  
Kroskarmelloosinatrium  
Natriumstearyylifumaraatti  
Selluloosa, mikrokiteinen  
Magnesiumoksidi, kevyt  
Povidoni  
Kalsiumstearaatti

#### Päällyste

Hypromelloosi (E464)  
Makrogoli (E1521)  
Titaanidioksidi (E171)  
Keltainen rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita

Säilytä alkuperäispakkauksessa ja pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Silikageeli-kuivausainetta sisältävät HDPE-purkit, joissa on lapsiturvallinen korkki alumiiniseällä induktiivisteellä. Kuivausainetta sisältävät säiliöt pidetään purkissa, eikä niitä ole tarkoitettu syötäväksi.

Pakkauskoot: 30 tai 60 säädellysti vapauttavaa tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Bausch Health Ireland Limited  
3013 Lake Drive,  
Citywest Business Campus,  
Dublin 24, D24PPT3  
Irlanti

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

41941

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.2.2024

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.12.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Emoxenduo 500 mg/20 mg tabletter med modifierad frisättning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett med modifierad frisättning innehåller 500 mg naproxen och esomeprazol magnesiumtrihydrat motsvarande 20 mg esomeprazol.

Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett med modifierad frisättning innehåller 22,8 mg laktos. För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett med modifierad frisättning

Gula, avlånga, 18,5 mm långa, bikonvexa tabletter, släta på båda sidor.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Emoxenduo är indicerat till vuxna för symptomatisk behandling av artros, reumatoid artrit och Mb Bechterew, till patienter som löper risk att utveckla ventrikelsår och/eller duodenalsår associerade med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) och där behandling med lägre doser av naproxen eller andra NSAID-läkemedel inte bedöms tillräcklig.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Rekommenderad dos är 1 tablett (500 mg/20 mg) två gånger dagligen.

Man kan minimera de oönskade effekterna av naproxen genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga behandlingstid (se avsnitt 4.4). Till patienter som inte tidigare behandlats med NSAID bör man överväga en lägre dygnsdos av naproxen eller av annat NSAID-läkemedel. För detta ändamål finns icke-fasta kombinationsläkemedel. När en total dygnsdos på 1 000 mg naproxen (500 mg två gånger dagligen) inte anses lämplig ska alternativ behandling med lägre styrka av naproxen eller av andra NSAID-läkemedel som icke-fast kombination användas.

Behandlingen ska fortsätta tills man uppnått de individuella behandlingsmålen, ses över med regelbundna intervall och sätts ut om ingen nytta eller om försämring ses.

På grund av den fördröjda frisättningen av naproxen från den enterodragerade formuleringen (3-5 timmar), är Emoxenduo inte avsett för snabb lindring av akuta smärttillstånd (såsom tandvärk). Skov av artros, reumatoid artrit och Bechterews sjukdom kan dock behandlas med Emoxenduo.

##### Speciella patientgrupper

###### *Nedsatt njurfunktion*

Emoxenduo ska användas med försiktighet till patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion, och njurfunktionen ska övervakas noggrant. En reduktion av den totala dygnsdosen av naproxen bör övervägas (se avsnitt 4.4 och 4.5). När en total dygnsdos på 1 000 mg naproxen (500 mg två gånger

dagligen) inte anses lämplig ska alternativ behandling med lägre styrka av naproxen eller av andra NSAID-läkemedel som icke-fast kombination användas, och dessutom ska behovet av fortsatt gastroprotektiv behandling utvärderas på nytt.

Emoxenduo är kontraindicerat till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/minut) eftersom man har sett en ackumulering av naproxenmetaboliter hos patienter med svår njursvikt och patienter på dialys (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Emoxenduo ska användas med försiktighet till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion, och leverfunktionen ska övervakas noggrant. En minskning av den totala dygnsdosen av naproxen bör övervägas (se avsnitt 4.4 och 5.2). När en total dygnsdos på 1 000 mg naproxen (500 mg två gånger dagligen) inte anses lämplig ska alternativ behandling med lägre styrka av naproxen eller av andra NSAID-läkemedel som icke-fast kombination användas, och dessutom ska behovet av fortsatt gastroprotektiv behandling utvärderas på nytt.

Emoxenduo är kontraindicerat till patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2).

#### *Äldre (>65 år)*

Äldre löper ökad risk för allvarliga följder av biverkningar (se avsnitt 4.4 och 5.2). Lägsta effektiva dos ska användas. När en total dygnsdos på 1 000 mg naproxen (500 mg två gånger dagligen) inte anses lämplig (t.ex. till äldre med nedsatt njurfunktion eller låg kroppsvikt) ska alternativ behandling med lägre styrka av naproxen eller av andra NSAID-läkemedel som icke-fast kombination användas, och dessutom ska behovet av fortsatt gastroprotektiv behandling utvärderas på nytt.

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Emoxenduo för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringsätt

Emoxenduo måste sväljas hela med vatten och får inte delas, tuggas eller krossas. De farmakokinetiska egenskaperna hos tablettorna med modifierad frisättning kan ändras om tablettorna bryts eller tuggas.

Det rekommenderas att Emoxenduo tas minst 30 minuter före födointag (se avsnitt 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot substituerade bensimidazoler
- Anamnes på astma, urtikaria eller reaktioner av allergisk typ inducerade av administrering av acetylsalicylsyra eller andra NSAID-läkemedel (se avsnitt 4.4)
- Graviditet i tredje trimestern (se avsnitt 4.6)
- Svårt nedsatt leverfunktion (t.ex. Child-Pugh klass C)
- Svår hjärtsvikt
- Svårt nedsatt njurfunktion
- Aktivt peptiskt sår (se avsnitt 4.4, gastrointestinala effekter *Naproxen*)
- Gastrointestinal blödning, cerebrovasculär blödning eller andra blödningssjukdomar (se avsnitt 4.4, Hematologiska effekter)
- Emoxenduo får inte användas samtidigt som atazanavir och nelfinavir (se avsnitt 4.4 och 4.5).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Allmänt

En kombination av Emoxenduo och NSAID-läkemedel, inklusive selektiva cyklooxygenas-2-hämmare, ska undvikas på grund av de kumulativa riskerna för induktion av allvarliga NSAID-relaterade incidenter. Emoxenduo kan användas tillsammans med lågdos acetylsalicylsyra (se

avsnitt 4.5).

Man kan minimera de oönskade effekterna genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga behandlingstid för att få kontroll över symtomen (se avsnitt 4.2 samt gastrointestinala och kardiovaskulära risker nedan).

För att förhindra överbehandling bör förskrivaren med kliniskt relevanta intervaller baserade på individuella risker och beroende på karakteristika och svårighetsgrad hos den behandlade bakomliggande sjukdomen bedöma huruvida tillräcklig smärtkontroll är möjlig med lägre doser av NSAID-läkemedel som icke-fasta kombinationer.

När en total dygnsdos på 1 000 mg naproxen (500 mg två gånger dagligen) inte anses lämplig ska alternativ behandling med lägre styrka av naproxen eller av andra NSAID-läkemedel som icke-fast kombination användas, och dessutom ska behovet av fortsatt gastroprotektiv behandling utvärderas på nytt.

Riskfaktorerna för att utveckla NSAID-relaterade gastrointestinala komplikationer inbegriper hög ålder, samtidig användning av antikoagulantia, kortikosteroider, andra NSAID-läkemedel inklusive lågdos acetylsalicylsyra, handikappande kardiovaskulär sjukdom, *Helicobacter pylori*-infektion och en anamnes på ventrikel- och/eller duodenalsår och övre gastrointestinal blödning.

Till patienter med följande sjukdomar ska naproxen endast användas efter en noggrann bedömning av nytta/riskförhållandet:

- inducerbara porfyrier
- systemisk lupus erythematosus och blandad bindvävssjukdom, eftersom sällsynta fall av aseptisk meningit har beskrivits hos dessa patienter.

Patienter som står på långtidsbehandling (speciellt de som behandlas under mer än ett år) bör övervakas regelbundet.

#### Äldre

*Naproxen*: Äldre har en högre biverkningsfrekvens, speciellt gastrointestinal blödning och perforation, som kan vara fatala (se avsnitt 4.2 och 5.2). Esomeprazolkomponenten i Emoxenduo minskade incidensen av ulcus hos äldre.

#### Gastrointestinala effekter

*Naproxen*: Gastrointestinal (GI) blödning, ulceration eller perforation, som kan vara fatala, har rapporterats med samtliga NSAID-läkemedel när som helst under behandlingen, med eller utan varningssymtom eller tidigare allvarliga GI-händelser i anamnesen.

Risken för GI-blödning, ulceration eller perforation med NSAID-läkemedel ökar med ökande doser av NSAID hos patienter med ulcus i anamnesen, i synnerhet om det har förekommit komplikationer i form av blödning eller perforation (se avsnitt 4.3), och hos äldre. Dessa patienter ska påbörja behandlingen med den lägsta tillgängliga dosen. Kombinationsbehandling med skyddande medel (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) bör övervägas för dessa patienter, och även för patienter som behöver samtidig behandling med lågdos acetylsalicylsyra eller andra läkemedel som sannolikt ökar den gastrointestinala risken (se nedan och 4.5). Esomeprazolkomponenten i Emoxenduo är en protonpumpshämmare.

Patienter med GI-toxicitet i anamnesen ska, i synnerhet om de är äldre, rapportera alla ovanliga buksymtom (speciellt GI-blödning), särskilt under behandlingens inledningsskede.

Försiktighet ska rekommenderas till patienter som behandlas med NSAID-läkemedel samtidigt med andra läkemedel som skulle kunna öka risken för ulceration eller blödning, t.ex. orala kortikosteroider, antikoagulantia såsom warfarin, selektiva serotoninåterupptagshämmare eller trombocythämmare såsom acetylsalicylsyra (för information om användning av Emoxenduo med lågdos acetylsalicylsyra, se avsnitt 4.5).

Komplikationer från magsår, såsom blödning, perforation och obstruktion, studerades inte i de kliniska prövningarna av Emoxenduo.

Om GI-blödning eller ulceration uppträder hos patienter som tar Emoxenduo ska behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.3).

NSAID-läkemedel ska ges med försiktighet till patienter med gastrointestinal sjukdom i anamnesen (ulcerös kolit, Crohns sjukdom) eftersom dessa sjukdomar kan förvärras (se avsnitt 4.8 – Biverkningar).

*Esomeprazol*: Om det förekommer några alarmerande symtom (t.ex. signifikant oavsiktlig viktnedgång, återkommande kräkningar, dysfagi, hematemes eller melena) och vid misstänkt eller konstaterat ventrikelsår ska malignitet uteslutas, eftersom behandling med esomeprazolmagnesium kan lindra symtomen och fördröja diagnosen.

Dyspepsi kan fortfarande förekomma trots tillsatsen av esomeprazol till kombinationstabletten (se avsnitt 5.1).

Behandling med protonpumpshämmare kan leda till en något förhöjd risk för gastrointestinala infektioner, med t.ex. *Salmonella* och *Campylobacter* (se avsnitt 5.1).

I likhet med alla syrahämmande läkemedel skulle esomeprazol kunna reducera absorptionen av vitamin B12 (cyanokobalamin) till följd av hypo- eller aklorhydri. Detta bör beaktas för patienter med reducerade depåer eller riskfaktorer för minskad vitamin B12-absorption vid långtidsbehandling.

#### Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter

*Naproxen*: Adekvat övervakning och rådgivning krävs för patienter med hypertoni och/eller lätt till måttlig hjärtsvikt i anamnesen, eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Data från kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av coxiber och vissa NSAID-läkemedel (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan vara förenat med en liten förhöjd risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke). Även om data tyder på att användning av naproxen (1 000 mg dagligen) kan vara associerad med en lägre risk, kan viss risk inte uteslutas.

Patienter med okontrollerad hypertoni, hjärtsvikt, konstaterad ischemisk hjärtsjukdom, perifer artärsjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom ska först efter noggrant övervägande behandlas med naproxen. Liknande överväganden ska göras före insättning av mer långsiktig behandling till patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning).

#### Renala effekter

*Naproxen*: Långtidsadministrering av NSAID-läkemedel har resulterat i njurpapillnekros och annan njurskada. Njurtoxicitet har även observerats hos patienter där renala prostaglandiner har en kompensatorisk roll för upprätthållandet av njurperfusionen. Hos dessa patienter kan administrering av ett NSAID orsaka en dosberoende reduktion av bildningen av prostaglandin och, sekundärt, av blodflödet i njurarna, vilket kan framkalla overt njursvikt. Risken för denna reaktion är störst hos patienter med nedsatt njurfunktion, hypovolemi, hjärtsvikt, leverdysfunktion, saltförlust, patienter som använder diuretika och ACE-hämmare (angiotensin converting enzyme-hämmare) eller angiotensin II-receptorantagonister, samt äldre. Utsättning av NSAID-behandling följs vanligen av en återgång till status före behandling (se även nedan, samt avsnitt 4.2 och 4.5).

#### Användning till patienter med nedsatt njurfunktion

Eftersom naproxen och dess metaboliter i stor utsträckning (95 %) elimineras genom utsöndring i urinen via glomerulär filtration, ska det användas med stor försiktighet till patienter med nedsatt

njurfunktion, och monitorering av serumkreatinin och/eller kreatininclearance rekommenderas för dessa patienter. Emoxenduo är kontraindicerat till patienter som vid tidpunkten för insättning har ett kreatininclearance under 30 ml/minut (se avsnitt 4.3).

Hemodialys sänker inte plasmakoncentrationen av naproxen, till följd av den höga graden av proteinbindning.

Hos vissa patienter, i synnerhet de med nedsatt renalt blodflöde till följd av förlust av extracellulärvolym, levercirros, begränsat natriumintag, hjärtsvikt och befintlig njursjukdom, bör njurfunktionen bedömas före och under Emoxenduo-behandling. Vissa äldre patienter, där man kan förvänta sig nedsatt njurfunktion, liksom även patienter som står på diuretika, ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorantagonister, kan också hänföras till denna kategori. En minskning av dygnsdosen bör övervägas för att undvika risken för en alltför omfattande ackumulering av naproxenmetaboliter hos dessa patienter.

#### Levereffekter

Borderlinestegringar av ett eller flera levertester kan uppträda hos patienter som tar NSAID-läkemedel. Leveranomalierna kan snarare bero på överkänslighet än direkt toxicitet. Sällsynta fall av svåra leverreaktioner, inklusive ikterus och fatal fulminant hepatit, levernekros och leversvikt, vissa av dem med dödlig utgång, har rapporterats.

#### *Hepatorenalt syndrom*

Användning av NSAID-läkemedel kan vara associerat med akut njursvikt hos patienter med svår levercirros. Dessa patienter har ofta även konkomitant koagulopati relaterad till inadekvat syntes av koagulationsfaktorer. Trombocythämmande effekter associerade med naproxen skulle ytterligare kunna öka risken för svår blödning hos dessa patienter.

#### Hematologiska effekter

*Naproxen:* Patienter med koagulationsrubbningar eller som behandlas med läkemedel som interfererar med hemostasen måste hållas under noggrann observation vid administrering av naproxen-innehållande läkemedel.

Patienter med hög blödningsrisk och patienter som står på full antikoagulationsbehandling (t.ex. dikumarolderivat) kan ha en förhöjd blödningsrisk om de får naproxen-innehållande läkemedel samtidigt (se avsnitt 4.5).

Naproxen minskar trombocytaggregationen och förlänger blödningstiden. Man måste ha denna effekt i åtanke när man bestämmer blödningstider.

Om en aktiv och kliniskt signifikant blödning från någon källa uppträder hos en patient som står på Emoxenduo ska behandlingen sättas ut.

#### Effekter på ögonen

*Naproxen:* På grund av ögonfynd av negativ art i djurstudier med NSAID-läkemedel rekommenderas att man gör en oftalmologisk undersökning om någon synförändring eller synstörning uppträder.

#### Dermatologiska effekter

*Naproxen:* Allvarliga hudreaktioner, varav vissa fatale, inklusive exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, har i mycket sällsynta fall rapporterats i samband med användning av NSAID-läkemedel (se avsnitt 4.8). Patienterna tycks löpa störst risk för dessa reaktioner tidigt under behandlingen, varvid reaktionen i en majoritet av fallen debuterar under den första behandlingsmånaden. Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats hos patienter som tar NSAID-läkemedel. Emoxenduo ska sättas ut omedelbart om hudutslag, slemhinnelesioner eller några andra tecken på överkänslighet uppträder.

*Esomeprazol:* Protonpumpshämmare är förknippade med mycket sällsynta fall av subakut kutan lupus erythematosus (SCLE). Om lesioner uppstår, särskilt på solexponerade hudområden, och om dessa

åtföljs av artralgi, ska patienten söka vård snarast och läkaren ska överväga att sätta ut Emoxenduo. SCLE efter föregående behandling med en protonpumpshämmare kan öka risken för SCLE med andra protonpumpshämmare.

#### Anafylaktiska (anafylaktoida) reaktioner

*Naproxen*: Överkänslighetsreaktioner kan förekomma hos känsliga personer. Anafylaktiska (anafylaktoida) reaktioner kan förekomma hos patienter både med och utan anamnes på överkänslighet mot eller exponering för acetylsalicylsyra, andra NSAID-läkemedel eller naproxen-innehållande läkemedel. De kan även förekomma hos personer med en anamnes på angioödem, bronkospastisk reaktivitet (t.ex. astma), rinit och näspolyper.

#### Befintlig astma

*Naproxen*: Användning av acetylsalicylsyra till patienter med acetylsalicylsyrakänslig astma har associerats med svår bronkospasm, som kan vara fatal. Eftersom korsreaktivitet mellan acetylsalicylsyra och andra NSAID-läkemedel, inklusive bronkospasm, har rapporterats hos sådana acetylsalicylsyrakänsliga patienter, ska Emoxenduo inte administreras till patienter med denna form av acetylsalicylsyrakänslighet (se avsnitt 4.3) och bör användas med försiktighet till patienter med känd astma.

#### Inflammation

*Naproxen*: De antipyretiska och antiinflammatoriska effekterna hos naproxen kan dämpa feber och andra tecken på inflammation och på så sätt minska deras användbarhet som diagnostiska tecken.

#### Kvinnlig fertilitet

Liksom alla läkemedel som är kända att hämma cyklooxygenas-/prostaglandinsyntesen kan Emoxenduo försämra den kvinnliga fertiliteten och rekommenderas inte till kvinnor som försöker bli gravida. För kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår infertilitetsutredning bör utsättning av Emoxenduo övervägas (se avsnitt 4.6).

#### Kombination med andra läkemedel

Samtidig administrering av atazanavir och protonpumpshämmare rekommenderas inte (se avsnitt 4.5). Om det bedöms som omöjligt att undvika en kombination av atazanavir och en protonpumpshämmare rekommenderas noggrann klinisk övervakning (t.ex. virusbelastning) tillsammans med en ökning av dosen atazanavir till 400 mg med 100 mg ritonavir; esomeprazol 20 mg bör inte överskridas och därför får Emoxenduo inte användas samtidigt som atazanavir (se avsnitt 4.3).

Esomeprazol är en CYP2C19-hämmare. När behandling med esomeprazol inleds eller avslutas bör risken för interaktioner med läkemedel som metaboliseras av CYP2C19 beaktas. Interaktion har observerats mellan klopidogrel och esomeprazol (se avsnitt 4.5). Den kliniska relevansen för denna interaktion är osäker. Som en försiktighetsåtgärd bör man avråda från samtidig användning av esomeprazol och klopidogrel.

#### Hypomagnesemi

Allvarlig hypomagnesemi har rapporterats hos patienter som behandlats med protonpumpshämmare såsom esomeprazol. Patienterna hade behandlats under minst tre månader och i de flesta fall under ett år. Allvarliga tecken på hypomagnesemi såsom utmattning, tetani, delirium, kramper, yrsel och ventrikulär arytm kan förekomma, men symtomen kan komma smygande och kan därför förbises. De flesta patienter med hypomagnesemi, förbättrades efter substitutionsbehandling med magnesium och genom att avbryta behandlingen med protonpumpshämmare.

När patienter förväntas behandlas med protonpumpshämmare under längre tid eller när patienter tar protonpumpshämmare i kombination med digoxin eller andra läkemedel som kan orsaka hypomagnesemi (t.ex. diuretika) bör magnesiumnivåerna mätas innan behandling med protonpumpshämmare påbörjas och följas under behandlingen.

#### Frakturer

Protonpumpshämmare, särskilt om de används i höga doser och under längre tid (över 1 år) kan leda till en något ökad risk för höft-, handleds- och kotfrakturer, framför allt hos äldre eller hos patienter

med andra kända riskfaktorer. Observationsstudier tyder på att protonpumpshämmare kan öka den totala risken för frakturer med 10-40 %. Denna ökning kan delvis bero på andra riskfaktorer. Patienter med risk för osteoporos ska behandlas enligt gällande kliniska riktlinjer och ett adekvat intag av vitamin D och kalcium ska tillgodoses.

#### Interferens med laboratorietester

Ökad kromogranin A (CgA)-nivå kan störa undersökningar för neuroendokrina tumörer. För att undvika denna störning ska behandling med Emoxenduo avbrytas minst fem dagar före CgA-mätningar (se avsnitt 5.1). Om nivåerna av CgA och gastrin inte har återgått till referensintervallet efter den första mätningen ska mätningarna upprepas 14 dagar efter att behandlingen med protonpumpshämmare avbröts.

Emoxenduo innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Emoxenduo innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Kontraindikationer för samtidig användning (se avsnitt 4.3)

##### *Antiretrovirala läkemedel*

Omeprazol, som är racematet av D+S-omeprazol (esomeprazol) har rapporterats interagera med vissa antiretrovirala läkemedel. Den kliniska betydelsen och mekanismerna bakom dessa interaktioner är inte alltid kända. Förhöjt pH i magsäcken under omeprazolbehandling kan eventuellt förändra absorptionen av det antiretrovirala läkemedlet. Andra möjliga interaktionsmekanismer är via CYP2C19. För vissa antiretrovirala läkemedel, såsom atazanavir och nelfinavir, har sänkta serumnivåer rapporterats när de ges tillsammans med omeprazol. Samtidig administrering av omeprazol (40 mg en gång dagligen) och atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg till friska frivilliga ledde till en avsevärd minskning av atazanavirexponeringen (cirka 75 % minskning av AUC,  $C_{max}$  och  $C_{min}$ ). En ökning av atazanavirdosen till 400 mg kompenserade inte för omeprazols påverkan på atazanavirexponeringen. Samtidig administrering av omeprazol (40 mg fyra gånger dagligen) minskade medelvärdena för AUC,  $C_{max}$  och  $C_{min}$  för nelfinavir med 36-39 % och medelvärdena för AUC,  $C_{max}$  och  $C_{min}$  för den farmakologiskt aktiva metaboliten M8 med 75-92 %.

För andra antiretrovirala läkemedel, såsom saquinavir, har förhöjda serumnivåer rapporterats. Det finns även vissa antiretrovirala läkemedel för vilka oförändrade serumnivåer har rapporterats när de ges tillsammans med omeprazol.

Det har inte utförts någon interaktionsstudie med Emoxenduo och atazanavir. På grund av de likartade farmakodynamiska och farmakokinetiska egenskaperna hos omeprazol och esomeprazol rekommenderas dock inte användning av atazanavir och nelfinavir samtidigt med esomeprazol, och samtidig administrering med Emoxenduo är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

#### Samtidig användning med försiktighet

##### *Andra analgetika inklusive selektiva cyklooxygenas-2-hämmare*

Samtidig användning av två eller flera NSAID-läkemedel bör undvikas, eftersom detta kan öka risken för biverkningar, speciellt gastrointestinala sår och blödningar. Samtidig användning av Emoxenduo och andra NSAID-läkemedel, utom lågdos acetylsalicylsyra ( $\leq 325$  mg/dygn), rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

##### *Acetylsalicylsyra*

Emoxenduo kan administreras tillsammans med lågdosbehandling med acetylsalicylsyra ( $\leq 325$  mg/dygn). I kliniska prövningar var förekomsten av ventrikelsår inte högre hos patienter som tog Emoxenduo i kombination med lågdos acetylsalicylsyra än hos patienter som tog enbart Emoxenduo (se avsnitt 5.1). Samtidig användning av acetylsalicylsyra och Emoxenduo kan dock fortfarande öka risken för allvarliga biverkningar (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Kliniska farmakodynamiska data tyder på att samtidig användning av naproxen under mer än en dag i följd kan hämma effekten av lågdos acetylsalicylsyra på trombocytaktiviteten. Denna hämning kan kvarstå i upp till flera dagar efter avslutad behandling med naproxen. Den kliniska betydelsen av denna interaktion är okänd.

#### *Takrolimus*

Liksom med alla NSAID-läkemedel finns det en möjlig risk för njurtoxicitet när naproxen administreras samtidigt som takrolimus. Samtidig administrering av esomeprazol har rapporterats öka serumnivåerna av takrolimus. Vid behandling med Emoxenduo måste övervakningen av såväl takrolimuskoncentrationerna som njurfunktionen (kreatininclearance) förstärkas och doseringen av takrolimus vid behov justeras.

#### *Ciklosporin*

Liksom med alla NSAID-läkemedel rekommenderas försiktighet vid samtidig administrering av ciklosporin, eftersom det föreligger en förhöjd risk för njurtoxicitet.

#### *Diuretika*

Såväl kliniska studier som observationer efter lansering har visat att NSAID-läkemedel kan reducera den natriuretiska effekten av furosemid och tiazider hos vissa patienter. Detta svar har tillskrivits en hämning av prostaglandinsyntesen i njurarna. Vid samtidig behandling med NSAID-läkemedel ska patienten observeras noggrant, dels med avseende på tecken på njursvikt, dels för att säkerställa diuretisk effekt (se avsnitt 4.4).

#### *Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)*

Samtidig användning av NSAID, inklusive selektiva COX-2-hämmare, och SSRI ökar risken för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4).

#### *Kortikosteroider*

Det finns en ökad risk för gastrointestinal blödning när kortikosteroider kombineras med NSAID, inklusive selektiva COX-2-hämmare. Försiktighet bör iaktas när NSAID-läkemedel administreras samtidigt som kortikosteroider (se avsnitt 4.4).

#### *ACE-hämmare/angiotensin II-receptorantagonister*

Vissa rapporter tyder på att NSAID-läkemedel kan sänka den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister. NSAID-läkemedel kan även öka den risk för nedsatt njurfunktion som är kopplad till användning av ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorantagonister. Kombinationen av NSAID-läkemedel och ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorantagonister ska därför ges med försiktighet till patienter som är äldre, har förlorat volym eller har nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

#### *Digoxin*

NSAID-läkemedel kan höja plasmanivåerna av hjärtglykosider när de administreras samtidigt med hjärtglykosider som digoxin.

#### *Litium*

NSAID-läkemedel har givit en höjning av plasmanivåerna av litium och en sänkning av renalt clearance av litium. Dessa effekter har tillskrivits en hämning av prostaglandinsyntesen i njurarna orsakad av NSAID. När NSAID-läkemedel och litium administreras samtidigt ska patienterna därför observeras noggrant med avseende på tecken på litiumtoxicitet.

#### *Metotrexat*

När metotrexat ges tillsammans med protonpumpshämmare, har metotrexatnivåerna rapporterats stiga hos vissa patienter. NSAID-läkemedel har rapporterats minska den tubulära sekretionen av metotrexat i en djurmodell. Detta tyder eventuellt på att både esomeprazol och naproxen skulle kunna öka toxiciteten hos metotrexat. Den kliniska relevansen är sannolikt högre för patienter som får höga doser metotrexat och hos patienter med renal dysfunktion. Försiktighet bör iaktas när Emoxenduo

administreras samtidigt som metotrexat. Vid administrering av höga doser metotrexat rekommenderas en tillfällig utsättning av Emoxenduo.

#### *Sulfonureider, hydantoiner*

Naproxen binds i hög grad till plasmaalbumin och har således en teoretisk potential att interagera med andra albuminbundna läkemedel, såsom sulfonureider och hydantoiner. Patienter som samtidigt får naproxen och en hydantoin, sulfonamid eller sulfonureid måste observeras och dosen vid behov justeras.

#### *Klopidogrel*

Resultat från studier på friska försökspersoner har visat en farmakokinetisk/farmakodynamisk interaktion (PK/PD-interaktion) mellan klopidogrel (300 mg laddningsdos/75 mg daglig underhållsdos) och esomeprazol (40 mg per oralt dagligen) som resulterade i en minskning av exponeringen för den aktiva metaboliten av klopidogrel på i genomsnitt 40 % och en minskning av den maximala hämningen av (ADP-inducerad) trombocyttaggregation på i genomsnitt 14 %.

I en studie på friska försökspersoner förelåg en minskning av exponeringen för den aktiva metaboliten av klopidogrel på nästan 40 %, när en fast doskombination av esomeprazol 20 mg och acetylsalicylsyra 81 mg gavs tillsammans med klopidogrel, jämfört med klopidogrel enbart. Dock var den maximala hämningen av (ADP-inducerad) trombocyttaggregation hos dessa försökspersoner densamma i båda grupperna.

Inga kliniska studier av interaktionen mellan klopidogrel och den fasta doskombinationen naproxen+esomeprazol (Emoxenduo) har utförts.

Motsägelsefulla data rörande de kliniska implikationerna av en PK/PD-interaktion från esomeprazol i termer av större kardiovaskulära händelser har rapporterats från både observations- och kliniska studier. Som en försiktighetsåtgärd bör man avråda från samtidig användning av Emoxenduo och klopidogrel (se avsnitt 4.4).

#### *Antikoagulantia och trombocyttaggregationshämmande medel*

NSAID-läkemedel kan förstärka effekterna av orala antikoagulantia (t.ex. warfarin, dikumarol), hepariner och trombocyttaggregationshämmande medel (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av 40 mg esomeprazol till warfarinbehandlade patienter visade att koagulationstiderna låg inom det acceptabla intervallet trots en lätt höjning av dalkoncentrationen i plasma av den mindre potenta R-isomeren av warfarin. Från användning efter lansering har dock fall med kliniskt signifikant förhöjda INR-värden rapporterats vid samtidig behandling med warfarin. Noggrann uppföljning rekommenderas när behandling med warfarin eller andra kumarinderivat inleds eller avslutas.

#### *Betablockerare*

Naproxen och andra NSAID-läkemedel kan minska den antihypertensiva effekten av propranolol och andra betablockerare.

#### *Probenecid*

Probenecid som ges samtidigt med naproxen ökar plasmanivåerna av naproxenanjonen och förlänger signifikant dess halveringstid i plasma.

#### *Läkemedel vilkas absorption är beroende av pH i magsäcken*

Minskningen av mängden magsyra vid behandling med esomeprazol och andra protonpumpshämmare skulle kunna minska eller öka absorptionen av läkemedel vilkas absorption är beroende av pH i magsäcken. I likhet med vad som gäller för andra läkemedel som sänker pH i magsäcken kan absorptionen av läkemedel som ketokonazol, itraconazol, posakonazol och erlotinib minska, medan absorptionen av läkemedel som digoxin däremot kan öka vid behandling med esomeprazol. Samtidig användning med posakonazol och erlotinib ska undvikas. Samtidig behandling med omeprazol (20 mg

dagligen) och digoxin till friska försökspersoner ökade biotillgängligheten för digoxin med 10 % (upp till 30 % hos 2 av 10 försökspersoner).

#### Övrig information avseende läkemedelsinteraktioner

Studier som utvärderade samtidig administrering av esomeprazol och antingen naproxen (icke-selektiv NSAID) eller rofecoxib (COX-2-selektiv NSAID) påvisade inte någon kliniskt relevant interaktion.

Liksom med andra NSAID-läkemedel kan samtidig administrering av kolestyramin fördröja absorptionen av naproxen.

Hos friska frivilliga resulterade samtidig administrering av 40 mg esomeprazol i en 32-procentig ökning av arean under plasmakoncentrations-tidskurvan (AUC) och en 31-procentig förlängning av eliminationshalveringstiden ( $t_{1/2}$ ) men ingen signifikant ökning av toppkoncentrationerna av cisaprid i plasma. Det något förlängda QTc-intervall som ses efter administrering av enbart cisaprid förlängdes inte ytterligare när cisaprid gavs i kombination med esomeprazol (se även avsnitt 4.4). Man har visat att esomeprazol inte har några kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken för amoxicillin och kinidin.

Esomeprazol hämmar CYP2C19, som är det viktigaste esomeprazolmetaboliserande enzymet. Esomeprazol metaboliseras även av CYP3A4. Följande har observerats i samband med dessa enzymer:

- Samtidig administrering av 30 mg esomeprazol ledde till en 45-procentig minskning av clearance för CYP2C19-substratet diazepam. Det är osannolikt att denna interaktion har någon klinisk relevans.
- Samtidig administrering av 40 mg esomeprazol ledde till en 13-procentig ökning av dalnivåerna av fenytoin i plasma hos epilepsipatienter.
- Samtidig administrering av esomeprazol och en kombinerad CYP2C19- och CYP3A4-hämmare, såsom vorikonazol, kan leda till en mer än fördubblad esomeprazolexponering.
- Samtidig administrering av esomeprazol och en CYP3A4-hämmare, klaritromycin (500 mg två gånger dagligen), ledde till en fördubbling av exponeringen (AUC) för esomeprazol.

Dosjustering av esomeprazol behövs inte i något av dessa fall.

Läkemedel som är kända för att inducera CYP2C19 eller CYP3A4 eller båda (såsom rifampicin och johannesört) kan leda till sänkta esomeprazolnivåer i serum genom att de ökar metabolismen av esomeprazol.

Såväl omeprazol som esomeprazol är hämmare av CYP2C19. Omeprazol, givet i doser på 40 mg till friska försökspersoner i en crossover-studie, ökade  $C_{max}$  och AUC för cilostazol med 18 % respektive 26 %, och för en av dess aktiva metaboliter med 29 % respektive 69 %.

Data från djur tyder på att NSAID-läkemedel kan öka risken för kramper som är associerad med kinolonantibiotika. Patienter som tar kinoloner kan löpa en ökad risk att utveckla kramper.

#### Interaktion mellan läkemedel och laborietester

Naproxen kan minska trombocyttaggregationen och förlänga blödningstiden. Man måste ha denna effekt i åtanke när man bestämmer blödningstider.

Administrering av naproxen kan leda till förhöjda värden för 17-ketogena steroider i urin, på grund av en interaktion mellan läkemedlet och/eller dess metaboliter med m-dinitrobenzen, som används i denna analys. Även om mätningar av 17-hydroxikortikosteroider (Porter-Silber-test) inte förefaller påverkas artefaktiskt, rekommenderas att behandlingen med naproxen avbryts tillfälligt 72 timmar innan man utför binjurefunktionstester, om Porter-Silber-testet ska användas.

Naproxen kan interferera med vissa urinanalyser av 5-hydroxiindolättiksyra (5HIAA).

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

#### *Naproxen:*

Hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller embryots/fostrets utveckling negativt. Data från epidemiologiska studier tyder på en förhöjd risk för missfall och för hjärtmissbildningar och gastroschis efter användning av en prostaglandinsynteshämmare tidigt i graviditeten. Den absoluta risken för hjärtmissbildningar ökade från under 1 % upp till cirka 1,5 %. Risken tros öka med dosen och behandlingstiden. Hos djur har administrering av en prostaglandinsynteshämmare visat sig medföra en förhöjd förlust före och efter implantation och förhöjd embryofetal dödlighet. Dessutom har förhöjda incidenser av olika missbildningar, inklusive hjärtkärlmissbildningar, rapporterats hos djur som fick prostaglandinsynteshämmare under den organogenetiska perioden (se avsnitt 5.3).

Hos kvinnor som försöker bli gravida eller under första och andra graviditetstrimestern ska Emoxenduo ges endast i fall där den potentiella nyttan för patienten uppväger den potentiella risken för fostret. Om naproxen används av en kvinna som försöker bli gravid, eller under första och andra graviditetstrimestern, ska dosen hållas så låg och behandlingstiden så kort som möjligt.

Under tredje graviditetstrimestern kan alla prostaglandinsynteshämmare exponera fostret för:

- kardiopulmonell toxicitet (med prematur slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertoni);
- nedsatt njurfunktion, som kan utvecklas till njursvikt med oligohydramnios; moder och nyfödd, vid graviditetens slut, för:
- möjlig förlängning av blödningstid, en antiaggregerande effekt som kan uppträda även vid mycket låga doser.
- hämning av uteruskontraktioner som leder till fördröjd eller utsträckt förlossning.

Följaktligen är Emoxenduo kontraindicerat under tredje graviditetstrimestern (se avsnitt 4.3).

#### *Esomeprazol:*

Det finns begränsad mängd data från användningen av esomeprazol i gravida kvinnor. För den racemiska blandningen omeprazol tyder data som härrör från epidemiologiska studier av ett stort antal exponerade graviditeter ej på några teratogena eller fetotoxiska effekter. Djurstudier av esomeprazol tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller embryonal-/fosterutveckling. Djurstudier av den racemiska blandningen tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, förlossning eller utveckling efter födsel.

### Amning

Naproxen passerar över i bröstmjolk i små mängder. Det är inte känt om esomeprazol passerar över i bröstmjolk. En publicerad fallrapport om den racemiska blandningen omeprazol tydde på utsöndring av små mängder i human bröstmjolk (viktjusterad dos <7 %). Emoxenduo ska inte användas under amning.

### Fertilitet

Användning av NSAID-läkemedel, såsom naproxen, kan försämra den kvinnliga fertiliteten.

Användning av Emoxenduo rekommenderas inte till kvinnor som försöker bli gravida (se avsnitt 4.4).

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Emoxenduo har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner; baserat på att vissa biverkningar (t.ex. yrsel), som rapporterats vid användning av Emoxenduo kan försämra reaktionsförmågan.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Esomeprazol med omedelbar frisättning har inkluderats i tablettformuleringen för att minska incidensen av gastrointestinala biverkningar av naproxen. Emoxenduo har visats signifikant minska uppkomsten av ventrikelsår och NSAID-associerade biverkningar i övre magtarmkanalen jämfört med naproxen enbart (se avsnitt 5.1).

Inga nya säkerhetsfynd identifierades under Emoxenduo-behandling i den totala studiepopulationen (n=1157) jämfört med de väletablerade säkerhetsprofilerna för de enskilda aktiva substanserna naproxen och esomeprazol.

### Sammanfattning av biverkningarna i tabellform

Biverkningarna klassificeras enligt frekvens och organsystemklass. Frekvenskategorierna är definierade enligt följande konvention: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

### *Emoxenduo*

Följande biverkningar rapporterades av patienter som tog Emoxenduo under de kliniska prövningarna.

	<b>Mycket vanliga</b>	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Sällsynta</b>
<b>Infektioner och infestationer</b>			infektioner	divertikulit
<b>Blodet och lymfsystemet</b>				eosinofili, leukopeni
<b>Immunsystemet</b>				överkänslighetsreaktioner
<b>Metabolism och nutrition</b>			aptitstörningar	vätskeretention, hyperkalemi, hyperurikemi
<b>Psykiatriska tillstånd</b>			ångest, depression, insomni	förvirring, onormala drömmar
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		yrsel, huvudvärk, smakstörningar	parestesier, synkope	somnolens, tremor
<b>Öron och balansorgan</b>			tinnitus, vertigo	
<b>Hjärtat</b>			arytmi, palpitationer	hjärtinfarkt, takykardi
<b>Blodkärl</b>		hypertoni		
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>			astma, bronkospasm, dyspné	

	<b>Mycket vanliga</b>	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Sällsynta</b>
<b>Magtarmkanalen</b>	dyspepsi	buksmärtor, förstoppning, diarré, esofagit, flatulens, ventrikel-/duodenalsår*, gastrit, illamående, kräkningar	muntorrhet, rapningar, gastrointestinal blödning, stomatit	glossit, hematemes, rektal blödning
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		hudutslag	dermatit, hyperhidros, pruritus, urtikaria	alopeci, ekkymoser
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>		artralgi	myalgi	
<b>Njurar och urinvägar</b>				proteinuri, njursvikt
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>				menstruationsrubbnings
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>		ödem	asteni, trötthet, feber	
<b>Undersökningar och provtagningar</b>			onormala leverfunktionsvärden, förhöjt serumkreatinin	

\*påvisat genom rutinmässig schemalagd endoskopi

### *Naproxen*

Följande biverkningar rapporterades av patienter som tog naproxen under de kliniska prövningarna och genom rapporter efter lansering.

	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga/Sällsynta</b>
<b>Infektioner och infestationer</b>	divertikulit	aseptisk meningit, infektion, sepsis
<b>Blodet och lymfsystemet</b>		agranulocytos, aplastisk anemi, eosinofili, granulocytopeni, hemolytisk anemi, leukopeni, lymfadenopati, pancytopeni, trombocytopeni
<b>Immunsystemet</b>		anafylaktiska reaktioner, anafylaktoida reaktioner, överkänslighetsreaktioner
<b>Metabolism och nutrition</b>		aptitstörning, vätskeretention, hyperglykemi, hyperkalemi, hyperurikemi, hypoglykemi, viktförändringar
<b>Psykiatriska tillstånd</b>	depression, insomni	oro, ångest, förvirring, onormala drömmar, hallucinationer, nervositet

	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga/Sällsynta</b>
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	yrsel, dåsighet, huvudvärk, ortostatisk yrsel, vertigo	kognitiv dysfunktion, koma, kramper, oförmåga att koncentrera sig, optikusneurit, parestesier, synkope, tremor
<b>Ögon</b>	synrubbningar	dimsyn, konjunktivit, hornhinnegrumling, papillödem, papillit
<b>Öron och balansorgan</b>	tinnitus, hörselrubbningar	hörselnedsättning
<b>Hjärtat</b>	palpitationer	arytmi, hjärtsvikt, hjärtinfarkt, takykardi
<b>Blodkärl</b>		hypertoni, hypotoni, vaskulit
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	dyspné	astma, bronkospasm, eosinofil pneumonit, pneumoni, lungödem, andningsdepression
<b>Magtarmkanalen</b>	dyspepsi, buksmärtor, illamående, kräkningar, diarré, förstoppning, halsbränna, peptiskt sår, stomatit	muntorrhet, esofagit, ventrikelsår, gastrit, glossit, rapningar, flatulens, ventrikel-/duodenalsår, gastrointestinal blödning och/eller perforation, melena, hematemes, pankreatit, kolit, exacerbation av inflammatorisk tarmsjukdom (ulcerös kolit, Crohns sjukdom), icke-peptisk gastrointestinal ulceration, rektal blödning, ulcerös stomatit
<b>Lever och gallvägar</b>		gallstas, hepatit, ikterus, leversvikt
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	klåda, ekkymoser, purpura, hudutslag	alopeci, exantem, urtikaria, bullösa reaktioner inklusive Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (TEN), erythema multiforme, erythema nodosum, fixed drug eruption, lichen planus, systemisk lupus erythematosus, fotosensitiv dermatit, fotosensitivitetsreaktioner, inklusive sällsynta fall som liknar porfyria cutanea tarda (pseudoporfyri), exfoliativ dermatit, angioneurotiskt ödem, pustulösa reaktioner
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>		muskelsvaghet, myalgi
<b>Njurar och urinvägar</b>		glomerulär nefrit, hematuri, interstitiell nefrit, nefrotiskt syndrom, oliguri/polyuri, proteinuri, njursvikt, njurpapillnekros, tubulär nekros
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>		infertilitet, menstruationsrubbningar

	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga/Sällsynta</b>
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	trötthet, ödem, svettning, törst	asteni, sjukdomskänsla, feber
<b>Undersökningar och provtagningar</b>		onormala leverfunktionsvärden, ökad blödningstid, höjt serumkreatinin

**Esomeprazol:**

Följande biverkningar har identifierats eller misstänkts i det kliniska prövningsprogrammet för enterodragerat esomeprazol och/eller från användning efter lansering. Inga visade sig vara dosrelaterade.

	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Sällsynta</b>	<b>Mycket sällsynta</b>	<b>Ingen känd frekvens</b>
<b>Blodet och lymfsystemet</b>			leukopeni, trombocytopeni	agranulocytos, pancytopeni	
<b>Immunsystemet</b>			överkänslighetsreaktioner, t.ex. feber, angioödem och anafylaktisk reaktion/chock		
<b>Metabolism och nutrition</b>		perifert ödem	hyponatremi		Hypomagneseми; svår hypomagneseми kan resultera i hypokalcemi. Hypomagneseми kan också associeras med hypokalemi.
<b>Psykiatriska tillstånd</b>		insomni	oro, förvirring, depression	aggressivitet, hallucinationer	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	huvudvärk	yrsel, parestesier, somnolens	smakstörningar		
<b>Ögon</b>			dimsyn		
<b>Öron och balansorgan</b>		vertigo			
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>			bronkospasm		
<b>Magtarmkanalen</b>	buksmärtor, diarré, flatulens, illamående/kräkningar, förstoppning, funduskörtelpolyper	muntorrhet	stomatit, gastrointestinal candidiasis	mikroskopisk kolit	

	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Sällsynta</b>	<b>Mycket sällsynta</b>	<b>Ingen känd frekvens</b>
	(godartade)				
<b>Lever och gallvägar</b>		förhöjda lever- enzymer	hepatit med eller utan ikterus	leversvikt, leverencefalopati hos patienter med befintlig leversjukdom	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		dermatit, klåda, urtikaria, utslag	alopeci, fotosensitivitet	erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)	Subakut kutan lupus erythematosus (se avsnitt 4.4).
<b>Muskulo-skeletala systemet och bindväv</b>		höft-, handleds- eller kotfrakturer (se avsnitt 4.4)	artralgi, myalgi	muskelsvaghet	
<b>Njurar och urinvägar</b>				interstitiell nefrit	
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>				gynekomasti	
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>			sjukdomskänsla, ökad svettning		

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### Naproxen

Data från kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av coxiber och vissa NSAID-läkemedel (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan vara förenad med en liten förhöjd risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke). Även om data tyder på att användning av naproxen (1 000 mg dagligen) kan vara förenad med en lägre risk, kan viss risk inte uteslutas (se avsnitt 4.4).

Ödem, hypertoni och hjärtsvikt har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

De vanligaste observerade biverkningarna är av gastrointestinal natur. Peptiska sår, perforation eller GI-blödning, ibland fatal, speciellt hos äldre, kan uppträda (se avsnitt 4.4). Illamående, kräkningar, diarré, flatulens, förstoppning, dyspepsi, buksmärta, melena, hematemes, ulcerativ stomatit,

exacerbation av kolit och Crohns sjukdom (se avsnitt 4.4 – Varningar och försiktighet) har rapporterats efter administrering. Mindre frekvent har gastrit observerats.

Emoxenduo har utvecklats med esomeprazol för att minska incidensen av gastrointestinala biverkningar av naproxen och har visats signifikant minska förekomsten av ventrikel- och/eller duodenalsår och NSAID-associerade biverkningar i övre magtarmkanalen jämfört med naproxen enbart.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Kliniska data för överdosering av Emoxenduo saknas.

Eventuella effekter av en överdosering av Emoxenduo skulle förväntas att främst återspegla effekterna av en överdosering av naproxen.

#### Symtom

##### *Relaterade till överdosering av naproxen*

Signifikant överdosering av naproxen kan kännetecknas av letargi, yrsel, dåsighet, smärta i epigastriet, obehagskänsla i buken, halsbränna, matsmältningsbesvär, illamående, övergående förändringar av leverfunktionen, hypoprotrombinemi, renal dysfunktion, metabolisk acidosis, apné, desorientering eller kräkningar.

Gastrointestinal blödning kan förekomma. Hypertoni, akut njursvikt, andningsdepression och koma kan förekomma, men är sällsynta. Anafylaktoida reaktioner har rapporterats vid terapeutiskt intag av NSAID-läkemedel, och kan förekomma efter en överdosering. Några patienter hade kramper, men det är oklart om dessa var läkemedelsrelaterade. Det är inte känt vilken dos av läkemedlet som skulle vara livshotande.

##### *Relaterade till överdosering av esomeprazol*

De symtom som beskrivs i samband med avsiktlig överdosering av esomeprazol (begränsad erfarenhet av doser överstigande 240 mg/dygn) är övergående. Singeldoser på 80 mg esomeprazol gav inte upphov till några negativa följder.

#### Hantering

##### *Relaterad till naproxen*

Patienterna ska hanteras med symtomatisk och understödande vård efter överdosering av NSAID, i synnerhet med hänsyn till GI-effekter och njurskada. Specifika antidoter saknas.

Hemodialys sänker inte plasmakoncentrationen av naproxen, till följd av den höga graden av proteinbindning. Kräkning och/eller aktivt kol (60-100 g till vuxna, 1-2 g/kg till barn) och/eller osmotiska laxermedel kan vara indicerade till patienter som söker läkare inom 4 timmar efter intag med symtom eller efter en stor överdos. Forcerad diures, alkalisering av urinen eller hemoperfusion kan vara utan effekt, på grund av den höga proteinbindningen.

### *Relaterad till esomeprazol*

Ingen specifik antidot är känd. Esomeprazol binds i hög utsträckning till plasmaproteiner och är därför inte lätt dialyserbart. Liksom vid alla fall av överdosering ska behandlingen vara symtomatisk och allmänna understödande åtgärder vidtagas.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: naproxen och esomeprazol, ATC-kod: M01AE52

#### Verkningsmekanism

Emoxenduo har utvecklats som en tablettberedning med sekventiell frisättning där ett esomeprazolmagnesiumskikt med omedelbar frisättning kombineras med en enterodragerad naproxenkärna med fördröjd frisättning. Resultatet blir att esomeprazol frisätts i magsäcken innan naproxen löses upp i tunntarmen. Enterodrageringen förhindrar frisättning av naproxen vid pH-nivåer under 5 vilket skyddar mot en eventuell lokal toxicitet av naproxen i magsäcken.

På grund av den fördröjda frisättningen av naproxen är Emoxenduo inte avsett för, och har inte studerats vid, akuta smärttillstånd.

Naproxen är ett NSAID-läkemedel med analgetiska och antipyretiska egenskaper. I likhet med vad som gäller för andra NSAID-läkemedel är verkningsmekanismen för naproxenanjonen inte fullständigt känd, men kan vara kopplad till en hämning av prostaglandinsyntetas.

Esomeprazol är *S*-enantiomeren av omeprazol och minskar magsyrasekretionen genom en specifik riktad verkningsmekanism. Esomeprazol är en svag bas och koncentreras och överförs till den aktiva formen i den ytterst sura miljön i parietalcellens sekretoriska canaliculi, där den hämmar enzymet H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPas – syrapumpen – och hämmar både basal och stimulerad syrasekretion.

#### Farmakodynamiska effekter

##### *Effekter på magsyrasekretionen*

Optimal effekt (bibehållande av högt pH i magsäcken) uppnåddes med den Emoxenduo-formulering som innehåller 20 mg esomeprazol. Efter 9 dagar med administrering av Emoxenduo två gånger dagligen bibehölls ett pH i magsäcken på över 4 under en genomsnittlig tid av 17,1 timmar (SD 3,1) hos friska frivilliga. Motsvarande värde för Nexium 20 mg var 13,6 timmar (SD 2,4).

##### *Andra effekter relaterade till syrahämning*

Under behandling med sekretionshämmande läkemedel ökar gastrin i serum som svar på den minskade syrasekretionen. Dessutom ökar kromogranin A (CgA) på grund av en sänkt gastrisk surhetsgrad. Den ökade CgA-nivån kan störa undersökningar för neuroendokrina tumörer. Tillgängliga publicerade data tyder på att behandling med protonpumpshämmare ska avbrytas mellan 5 dagar och 2 veckor före CgA-mätningar. Detta gör det möjligt för CgA-nivåerna, som kan vara falskt förhöjda efter behandling med protonpumpshämmare, att återgå till referensintervallet.

Ett ökat antal enterokromaffinlika (ECL) celler, eventuellt relaterat till de förhöjda serumgastrinnivåerna, observerades hos vissa patienter under långtidsbehandling med esomeprazol. Fynden anses sakna klinisk betydelse.

Under långtidsbehandling med antisekretoriska läkemedel har glandulära cystor i magsäcken rapporterats uppträda i en något förhöjd frekvens. Dessa förändringar är en fysiologisk följd av en uttalad hämning av syrasekretionen, är godartade och tycks vara reversibla.

Om pH i magsäcken höjs på något sätt, inbegripet med protonpumpshämmare, ökar de bakterier som normalt är närvarande i magtarmkanalen i antal i magsäcken. Behandling med protonpumpshämmare

kan leda till en något förhöjd risk för gastrointestinala infektioner, med t.ex. *Salmonella* och *Campylobacter*, och hos inlagda patienter möjligen även *Clostridium difficile*.

### Klinisk effekt och säkerhet

I samtliga kliniska studier togs naproxen/esomeprazol av 491 patienter i 6 månader och av 135 i 12 månader. I två randomiserade, dubbelblinda, aktivt kontrollerade studier var incidensen av ventrikel- och duodenalsår signifikant lägre efter behandling med naproxen/esomeprazol än med enterodragerat naproxen 500 mg två gånger dagligen (utan esomeprazol eller annan protonpumpshämmare) under en behandlingstid på 6 månader. Deltagarna löpte hög risk att utveckla NSAID-relaterade sår, till följd av hög ålder eller anamnes på tidigare ventrikel- eller duodenalsår. Patienter som testade positivt för *H pylori* exkluderades från dessa studier.

Incidensen av ventrikelsår var 5,6 % för naproxen/esomeprazol och 23,7 % för naproxen (6-månadersdata från 2 endoskopiska studier). Naproxen/esomeprazol reducerade också signifikant förekomsten av duodenalsår jämfört med enterodragerat naproxen (0,7 % gentemot 5,4 % (6-månadersdata från 2 endoskopiska studier).

Naproxen/esomeprazol reducerade i dessa studier även signifikant förekomsten av i förväg specificerade NSAID-relaterade biverkningar i övre magtarmkanalen jämfört med enterodragerat naproxen (53,3 % gentemot 70,4 % (poolade data).

I de kliniska prövningarna av naproxen/esomeprazol inkluderades endast patienter som löpte risk att utveckla NSAID-relaterade gastroduodenala sår, såsom >50 års ålder eller tidigare okomplicerat sår; samtidig användning av lågdos acetylsalicylsyra (LDA) medgavs. Undergruppsanalyser bekräftade samma tendens som observerades för totalpopulationen vad gäller naproxen/esomeprazols preventiva effekt gentemot GI-sår. Hos LDA-användare var incidensen av gastroduodenala sår 4,0 % (95 % CI 1,1-10,0 %) i naproxen/esomeprazol-gruppen (n=99) gentemot 32,4 % (95 % CI 23,4-42,3 %) i gruppen på enbart enterodragerat naproxen (n=102). Hos äldre >60 års ålder var incidensen av gastroduodenala sår 3,3 % (95 % CI 1,3-6,7 %) gentemot 30,1 % (95 % CI 24,0-36,9 %) i naproxen/esomeprazol-gruppen (n=212) respektive gruppen på enbart enterodragerat naproxen (n=209).

I två kliniska prövningar gav naproxen/esomeprazol mindre obehagskänsla i övre delen av buken under en 6-månadersperiod än enterodragerat naproxen, mätt såsom dyspepsisymtom. En signifikant lägre andel av patienterna som tog naproxen/esomeprazol avbröt studierna i förtid på grund av biverkningar jämfört med de patienter som tog enbart enterodragerat naproxen (7,9 % gentemot 12,5 %); 4,0 % respektive 12,0 % av avbrotten berodde på biverkningar relaterade till övre magtarmkanalen, inklusive duodenalsår).

I två 12-veckorsstudier på patienter med knäartros hade naproxen/esomeprazol (500 mg/20 mg två gånger dagligen) likvärdig förbättring av smärta och funktion, tid till insättning av smärtlindring och avbrytande till följd av biverkningar jämfört med celecoxib 200 mg en gång dagligen.

### Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för naproxen/esomeprazol.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

#### *Naproxen*

Efter applicering av en engångsdos uppnås maximal plasmakoncentration efter 3 till 5 timmar, men födointag resulterar i ytterligare fördröjning på upp till 8 timmar eller mer. Vid steady-state efter administrering av Emoxenduo två gånger dagligen nås toppkoncentrationer i plasma av naproxen inom en mediantid av 3 timmar efter både morgon- och kvällsdosen.

Bioekvivalens har visats mellan Emoxenduo och enterodragerat naproxen, baserat både på arean under plasmakoncentrations-tidskurvan (AUC) och den maximala plasmakoncentrationen ( $C_{\max}$ ) av naproxen.

Naproxen absorberas snabbt och fullständigt från magtarmkanalen med en biotillgänglighet *in vivo* på 95 %.

Steady-state-nivåer av naproxen uppnås på 4-5 dygn.

#### *Esomeprazol*

Efter administrering av Emoxenduo två gånger dagligen absorberas esomeprazol snabbt, och toppkoncentrationen i plasma uppnås inom en mediantid på 0,5-0,75 timmar efter morgon- och kvällsdosen både på den första administreringsdagen och vid steady-state. Efter upprepad administrering två gånger dagligen av Emoxenduo var  $C_{\max}$  2-3 gånger högre och AUC 4-5 gånger högre jämfört med den första administreringsdagen. Detta är sannolikt delvis ett resultat av en ökad absorption på grund av den farmakodynamiska effekten av esomeprazol med en höjning av pH i magsäcken, vilket leder till en minskad syranedbrytning av esomeprazol i magsäcken. En minskning av first-pass-metabolismen och systemiskt clearance av esomeprazol vid upprepad administrering bidrar också till de högre plasmakoncentrationerna vid steady-state (se Linjäritet/icke-linjäritet).

Fastän AUC-intervallet vid steady-state var jämförbart för Nexium 20 mg en gång dagligen och Emoxenduo två gånger dagligen: 292,0-2 279,0 ng/ml respektive 189,0-2 931,0 ng/ml, var medelxponeringen 60 % högre (CI: 1,28-1,93) för Emoxenduo. Detta är vad man skulle kunna förvänta beroende på skillnaden i total dos av esomeprazol givet såsom Emoxenduo eller Nexium (40 mot 20 mg).  $C_{\max}$  var 60 % högre (CI: 1,27-2,02) för Emoxenduo, vilket var förväntat för en formulering för omedelbar frisättning.

#### *Samtidig administrering med föda*

Administrering av Emoxenduo tillsammans med föda påverkar inte absorptionsgraden för naproxen, men fördröjer absorptionen signifikant med cirka 8 timmar och sänker toppkoncentrationen i plasma med cirka 12 %.

Administrering av Emoxenduo tillsammans med föda fördröjer inte absorptionen av esomeprazol, men minskar absorptionsgraden signifikant, vilket leder till en minskning med 52 % av arean under kurvan med plasmakoncentration avsatt mot tiden och en sänkning av toppkoncentrationen i plasma med 75 %.

Administrering av Emoxenduo 30 minuter före födointag har endast minimal eller ingen effekt på graden av absorption av naproxen och tiden till denna, och har ingen signifikant effekt på hastigheten eller graden av absorption av esomeprazol jämfört med administrering under fasta (se avsnitt 4.2).

#### Distribution

##### *Naproxen*

Naproxen har en distributionsvolym på 0,16 l/kg. Vid terapeutiska nivåer är naproxen albuminbundet till mer än 99 %. Naproxenanjonen har påträffats i mjölk från ammande kvinnor i en koncentration motsvarande cirka 1 % av den maximala naproxenkoncentrationen i plasma (se avsnitt 4.6).

##### *Esomeprazol*

Den skenbara distributionsvolymen vid steady-state hos friska försökspersoner är cirka 0,22 l/kg kroppsvikt. Esomeprazol är plasmaproteinbundet till 97 %.

#### Metabolism

##### *Naproxen*

30 % av naproxen metaboliseras i levern av cytokrom P450-systemet (CYP), främst CYP2C9, till 6-O-desmetylnaproxen. Varken moderssubstanten eller metaboliterna inducerar metaboliseringsenzymer. Både naproxen och 6-O-desmetylnaproxen metaboliseras vidare till sina respektive acylglukuronidkonjugerade metaboliter.

### *Esomeprazol*

Esomeprazol metaboliseras fullständigt av CYP-systemet. Esomeprazolmetabolismen är till största delen beroende av det polymorfa CYP2C19 som ligger bakom bildningen av hydroxi- och desmetylmeteroliter av esomeprazol. Återstoden är beroende av en annan specifik isoform, CYP3A4, som ligger bakom bildningen av esomeprazolsulfon, den huvudsakliga metaboliten i plasma. De dominerande esomeprazolmetaboliterna påverkar inte magsyrasekretionen.

### Eliminering

#### *Naproxen*

Efter administrering av Emoxenduo två gånger dagligen är den genomsnittliga eliminationshalveringstiden för naproxen cirka 9 h och 15 h efter morgondos respektive kvällsdos, utan någon förändring vid upprepad administrering.

Clearance för naproxen är 0,13 ml/min/kg. Cirka 95 % av naproxen i en godtycklig dos utsöndras i urinen, främst som naproxen (<1 %), 6-O-desmetylnaproxen (<1 %) eller konjugat av dessa (66-92 %). Små mängder, 3 % eller mindre av den administrerade dosen, utsöndras i avföringen. Hos patienter med njursvikt kan metaboliter ackumuleras (se avsnitt 4.4).

### *Esomeprazol*

Efter administrering av Emoxenduo två gånger dagligen är den genomsnittliga eliminationshalveringstiden för esomeprazol cirka 1 timme efter både morgon- och kvällsdosen på dag 1, med en något längre eliminationshalveringstid vid steady-state (1,2-1,5 timmar).

Total plasmaclearance för esomeprazol är cirka 17 l/h efter en singeldos och cirka 9 l/h efter upprepad administrering.

Nästan 80 % av en oral dos av esomeprazol utsöndras som metaboliter i urinen, återstoden i avföringen. Mindre än 1 % av modersubstansen påträffas i urinen.

### Linjäritet/icke-linjäritet

#### *Naproxen*

Vid naproxendoser över 500 mg/dygn är ökningen av plasmanivåerna mindre än proportionell till följd av ett ökat clearance beroende på att plasmaproteinbindningen mätas vid högre doser (medel-dal-Css på 36,5; 49,2 respektive 56,4 mg/l vid dygnsdoser på 500, 1 000 och 1 500 mg naproxen).

### *Esomeprazol*

Arean under plasmakoncentrations-tidskurvan för esomeprazol ökar vid upprepad administrering av Emoxenduo. Ökningen är dosberoende och leder till ett icke-linjärt förhållande mellan dos och AUC vid upprepad administrering. Detta tids- och dosberoende beror delvis på en minskning av first-pass-metabolismen och systemiskt clearance, som troligen orsakas av att esomeprazol och/eller dess sulfonmetabolit hämmar CYP2C19-enzymet. En ökad absorption av esomeprazol vid upprepad administrering av Emoxenduo bidrar troligen också till tids- och dosberoendet (se Absorption).

### Speciella patientgrupper

#### Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för Emoxenduo har inte fastställts hos patienter med nedsatt njurfunktion.

*Naproxen:* Farmakokinetiken för naproxen har inte fastställts hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Mot bakgrund av att naproxen, dess metaboliter och konjugat främst utsöndras av njurarna, finns det en potential för naproxenmetaboliter att ackumuleras vid njurinsufficiens. Elimineringen av naproxen är sänkt hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion. Emoxenduo är kontraindicerat för användning till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) (se avsnitt 4.3).

*Esomeprazol*: Inga studier har utförts med esomeprazol till patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom njuren ansvarar för utsöndringen av esomeprazolmetaboliterna men inte för eliminationen av modersubstansen, förväntas esomeprazolmetabolismen ej vara förändrad hos patienter med nedsatt njurfunktion.

#### Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för Emoxenduo har inte fastställts hos patienter med nedsatt leverfunktion.

*Naproxen*: Farmakokinetiken för naproxen har inte fastställts hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Kronisk alkoholinducerad leversjukdom och troligen även andra former av cirros sänker den totala plasmakoncentrationen av naproxen, men plasmakoncentrationen av obundet naproxen ökar. Betydelsen av detta fynd för naproxenkomponenten vid administrering av Emoxenduo är okänd, men det är klokt att använda den lägsta effektiva dosen.

*Esomeprazol*: Metaboliseringen av esomeprazol kan vara nedsatt hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Metaboliseringshastigheten är sänkt hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion vilket leder till en fördubbling av arean under plasmakoncentrations-tidskurvan för esomeprazol.

Patienter med svår leverinsufficiens bör ej få Emoxenduo (se avsnitt 4.3).

#### Äldre

Specifika data för farmakokinetiken för Emoxenduo hos patienter över 65 års ålder saknas.

*Naproxen*: Studier tyder på att även om den totala plasmakoncentrationen för naproxen är oförändrad så är den obundna plasmafraktionen av naproxen förhöjd hos äldre. Den obundna fraktionen är dock <1 % av den totala naproxenkonzentrationen. Den kliniska betydelsen av detta fynd är oklar, även om det är möjligt att ökningen av den fria naproxenkonzentrationen hos vissa äldre patienter skulle kunna vara associerad med en ökning av biverkningsfrekvensen vid en given dosering.

*Esomeprazol*: Esomeprazolmetabolismen förändras inte signifikant hos äldre patienter (71-80 år).

#### Långsamma CYP2C19-metaboliserare

*Esomeprazol*: Cirka 3 % av befolkningen saknar ett funktionellt CYP2C19-enzym och kallas långsamma metaboliserare. Hos dessa personer katalyseras esomeprazolmetaboliseringen troligen främst av CYP3A4. Efter upprepad administrering en gång dagligen av 40 mg esomeprazol var medelarean under plasmakoncentrations-tidskurvan cirka 100 % större hos långsamma metaboliserare än hos patienter med ett funktionellt CYP2C19-enzym (snabba metaboliserare). De genomsnittliga toppkoncentrationerna i plasma var cirka 60 % högre.

Dessa fynd saknar betydelse för doseringen av Emoxenduo.

#### Kön

*Esomeprazol*: Efter en singeldos på 40 mg esomeprazol är medelarean under plasmakoncentrations-tidskurvan cirka 30 % större hos kvinnor än hos män. Inga könsskillnader observeras efter upprepad administrering en gång dagligen. Dessa fynd saknar betydelse för doseringen av Emoxenduo.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Inga prekliniska data för kombinationen av de aktiva substanserna är tillgängliga. Det finns inga kända interaktioner mellan naproxen och esomeprazol som skulle tyda på några nya eller synergistiska problem avseende farmakologi, farmako-/toxikokinetik, toxicitet, fysikalisk/kemisk interaktion eller tolerabilitet som en följd av att dessa substanser kombineras.

### Naproxen

Gångse studier avseende gentoxicitet, karcinogenicitet, embryofetal toxicitet och fertilitet visade inte några särskilda risker för människa. De viktigaste fynden vid toxicitetsstudier på djur med höga orala upprepade doser var gastrointestinal irritation och njurskada, vilka båda tillskrevs hämning av prostaglandinsyntesen. Oral administrering i peri- och postnatale studier av naproxen till dräktiga råttor under den tredje graviditetstrimestern ledde till svår förlossning. Detta är en känd effekt för denna klass av föreningar.

### Esomeprazol

Prekliniska ”bridging studies” baserade på gångse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa. Karcinogenicitetsstudier på råttor med den racemiska blandningen visade ECL-hyperplasi och karcinoider i magsäcken. Dessa effekter i magsäcken hos råttor är resultatet av en ihållande, uttalad hypergastrinemi sekundär till sänkt magsyraproduktion och observeras efter långtidsbehandling av råttor med magsyrasekretionshämmare.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri  
Metakrylsyra - etylakrylatsampolymer (1:1)  
Natriumlaurilsulfat  
Polysorbat 80  
Glycerolmonostearat 40-55  
Trietylcitrat  
Laktosmonohydrat  
Kroskarmellosnatrium  
Natriumstearylfumarat  
Cellulosa, mikrokristallin  
Magnesiumoxid, lätt  
Povidon  
Kalciumstearat

#### Dragering

Hypromellos (E464)  
Makrogol (E1521)  
Titandioxid (E171)  
Järnoxid, gul (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

HDPE-burkar innehållande torkmedel av kiselgel med barnskyddande lock med aluminium induktionsförsegling. Lämna kvar behållaren med torkmedel i burken, den är inte avsedd att förtäras.

Förpackningsstorlekar: 30 eller 60 tabletter med modifierad frisättning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bausch Health Ireland Limited  
3013 Lake Drive,  
Citywest Business Campus,  
Dublin 24, D24PPT3  
Irland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

41941

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 5.2.2024

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

27.12.2023