

Vimovo

MR EF

Grunenthal Sweden

Tablett med modifierad frisättning 500 mg/20 mg
(18 x 9,5 mm oval, bikonvex, gul tablett märkt "500/20" med svart tryck)

Naproxen och esomeprazol

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Esomeprazol

Naproxen

ATC-kod:

M01AE52

Läkemedel från Grunenthal Sweden omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2023-08-02.

Indikationer

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

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll eller mot substituerade bensimidazoler
- Anamnes på astma, urtikaria eller reaktioner av allergisk typ inducerade av administrering av acetylsalicylsyra eller andra NSAID-läkemedel (se avsnitt Varningar och försiktighet)
- Graviditet i tredje trimestern (se avsnitt Graviditet)
- Svårt nedsatt leverfunktion (t.ex. Child-Pugh klass C)
- Svår hjärtsvikt
- Svårt nedsatt njurfunktion:

- Aktivt peptiskt sår (se avsnitt Varningar och försiktighet, gastrointestinala effekter, *Naproxen*)
- Gastrointestinal blödning, cerebrovaskulär blödning eller andra blödningssjukdomar (se avsnitt Varningar och försiktighet, Hematologiska effekter)
- Vimovo får inte användas samtidigt som atazanavir och nelfinavir (se avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner).

Dosering

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 Varningar och försiktighet). 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 skall alternativ behandling med lägre styrka av naproxen eller av andra NSAID-läkemedel som icke-fast kombination användas.

Behandlingen skall 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 Vimovo inte avsett för snabb lindring av akuta smärttillstånd (såsom tandvärk). Skov av artros, reumatoid artrit och Bechterews sjukdom kan dock behandlas med Vimovo.

Speciella patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

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

Vimovo 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 Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Nedsatt leverfunktion

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

Vimovo är kontraindicerat till patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Kontraindikationer och Farmakokinetik).

Äldre (>65 år)

Äldre löper ökad risk för allvarliga följder av biverkningar (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik). 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) skall alternativ behandling med lägre styrka av naproxen eller av andra NSAID-läkemedel som icke-fast kombination användas, och dessutom skall behovet av fortsatt gastroprotektiv behandling utvärderas på nytt.

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Vimovo måste sväljas hela med vatten och får inte delas, tuggas eller krossas.

Det rekommenderas att Vimovo tas minst 30 minuter före födointag (se avsnitt Farmakokinetik).

Varningar och försiktighet

Allmänt

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

Man kan minimera de oönskade effekterna genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga behandlingstid för att få kontroll över symtomen (se avsnitt Dosering 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 skall 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.

Risikfaktorerna för att utveckla NSAID-relaterade gastrointestinala komplikationer inbegriper hög ålder, samtidig användning av antikoagulantia, kortikosteroider, andra NSAID 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 skall naproxen endast användas efter en noggrann bedömning av nytta/risikförhållandet:

- 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.

Vimovo innehåller mycket låga nivåer av metyl- och propylparahydroxibensoat, som kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda). (Se avsnitt 2 och 6.1.)

Äldre

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

Gastrointestinala effekter

Naproxen: GI-blödning, ulceration eller perforation, som kan vara fatala, har rapporterats med samtliga NSAID-preparat 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-preparat 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 Kontraindikationer), och hos äldre. Dessa patienter skall 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 Vimovo är en protonpumpshämmare.

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

Försiktighet skall 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 Vimovo med lågdos acetylsalicylsyra, se avsnitt Interaktioner).

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

Om GI-blödning eller ulceration uppträder hos patienter som tar Vimovo skall behandlingen sättas ut (se avsnitt Kontraindikationer).

NSAID-preparat skall ges med försiktighet till patienter med gastrointestinal blödning i anamnesen (ulcerös kolit, Crohns sjukdom) eftersom dessa sjukdomar kan förvärras (se avsnitt Biverkningar – 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 skall malignitet uteslutas, eftersom behandling med esomeprazolmagnesium kan lindra symtomen och fördröja diagnosen.

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

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

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 (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan vara förenad 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 skall först efter noggrant övervägande behandlas med naproxen. Liknande överväganden skall 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-preparat 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 Dosering och Interaktioner).

Akut tubulointerstitiell nefrit (TIN) har observerats hos patienter som tar läkemedel innehållande esomeprazol och naproxen och kan uppträda när som helst under behandling med Vimovo (se avsnitt Biverkningar). Akut tubulointerstitiell nefrit kan leda till njursvikt.

Behandling med Vimovo ska avslutas vid misstanke om akut tubulointerstitiell nefrit och lämplig behandling ska påbörjas omedelbart.

Användning till patienter med nedsatt njurfunktion

Eftersom naproxen och dess metaboliter i stor utsträckning (95 %) elimineras genom utsöndring i urinen via glomerulär filtration, skall det användas med stor försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion, och monitorering av serumkreatinin och/eller kreatininclearance rekommenderas för dessa patienter. Vimovo är kontraindicerat till patienter som vid tidpunkten för insättande har ett kreatininclearance under 30 ml/minut (se avsnitt Kontraindikationer).

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 Vimovo-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 eventuellt 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.

Leveranomalierna kan eventuellt 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-preparat 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 Interaktioner).

Naproxen minskar trombocyttaggregationen 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 Vimovo skall behandlingen sättas ut.

Effekter på ögonen

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

Dermatologiska effekter

Naproxen: Allvarliga hudreaktioner, varav vissa fatala, 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 Biverkningar). 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. Vimovo skall 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 Vimovo. 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-preparat eller naproxeninnehållande 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-preparat, inklusive bronkospasm, har rapporterats hos sådana acetylsalicylsyrakänsliga patienter, skall Vimovo inte administreras till patienter med denna form av acetylsalicylsyrakänslighet (se avsnitt Kontraindikationer) 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 Vimovo försämra den kvinnliga fertiliteten och rekommenderas inte till kvinnor som försöker bli med barn. För kvinnor som har svårt att bli med barn eller som genomgår infertilitetsutredning bör utsättning av Vimovo övervägas (se avsnitt Graviditet).

Kombination med andra läkemedel:

Samtidig administrering av atazanavir och protonpumpshämmare rekommenderas inte (se avsnitt Interaktioner). 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 Vimovo inte användas samtidigt som atazanavir (se avsnitt Kontraindikationer).

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 klopidoogrel och esomeprazol (se avsnitt Interaktioner). Den kliniska relevansen för denna interaktion är osäker. Som en försiktighetsåtgärd bör man avråda från samtidig användning av esomeprazol och klopidoogrel.

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 utmattnings, tetani, delirium, kramper, yrsel och ventrikulär arytmi 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. Observationella studier 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 Vimovo avbrytas minst fem dagar före CgA-mätningar (se avsnitt Farmakodynamik). 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.

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

Interaktioner

Kontraindikationer för samtidig användning (se avsnitt Kontraindikationer)

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 Vimovo 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 Vimovo är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).

Samtidig användning med försiktighet

Andra analgetika inklusive selektiva cyklooxygenas-2-hämmare

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

Acetylsalicylsyra

Vimovo kan administreras tillsammans med lågdosbehandling med acetylsalicylsyra (≤ 325 mg/dygn). I kliniska prövningar var förekomsten av ventrikelsår inte högre hos patienter som tog Vimovo i kombination med lågdos acetylsalicylsyra än hos patienter som tog enbart Vimovo (se avsnitt Farmakodynamik). Samtidig användning av acetylsalicylsyra och Vimovo kan dock fortfarande öka risken för allvarliga biverkningar (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar).

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 Vimovo 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-preparat 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 skall patienten observeras noggrant, dels med avseende på tecken på njursvikt, dels för att säkerställa diuretisk effekt (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)

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

Kortikosteroider

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

ACE-hämmare/angiotensin II-receptorantagonister

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

Digoxin

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

Litium

NSAID-preparat 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-preparat och litium administreras samtidigt skall 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 Vimovo administreras samtidigt som metotrexat. Vid administrering av höga doser metotrexat rekommenderas en tillfällig utsättning av Vimovo.

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 p.o. 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 (Vimovo) 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 observationella och kliniska studier. Som en försiktighetsåtgärd bör man avråda från samtidig användning av Vimovo och klopidogrel (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Antikoagulantia och trombocyttaggregationshämmande medel

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

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-preparat 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 PPI 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 skall 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-selektivt NSAID) eller rofecoxib (COX-2-selektivt NSAID) påvisade inte någon kliniskt relevant interaktion.

Liksom med andra NSAID-preparat 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 Varningar och försiktighet). 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 laboratorietester

Naproxen kan minska trombocytaggregationen 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-dinitrobensen, 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 skall användas.

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

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 behandlingsdurationen. 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 Prekliniska uppgifter).

Hos kvinnor som försöker bli gravida eller under första och andra graviditetstrimestern skall Vimovo ges endast i fall där den potentiella nyttan för patienten uppväger den potentiella risken för fostret. Från och med den 20:e graviditetsveckan kan användning av Vimovo orsaka oligohydramnios till följd av nedsatt njurfunktion hos fostret. Detta kan inträffa kort tid efter behandlingsstart och är vanligtvis reversibelt efter att behandlingen avbryts. Dessutom har det förekommit rapporter om konstriktion av ductus arteriosus efter behandling under andra trimestern, som i de flesta fall försvann efter avslutad behandling. Om naproxen används av en kvinna som försöker bli gravid, eller under första och andra graviditetstrimestern, skall dosen hållas så låg och behandlingstiden så kort som möjligt.

Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och slutning av ductus arteriosus vid exponering för Vimovo under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Vimovo ska sättas ut om oligohydramnios eller konstriktion av ductus arteriosus upptäcks.

Under tredje graviditetstrimestern kan alla prostaglandinsynteshämmare exponera fostret för:

- kardiopulmonell toxicitet (prematur konstriktion/slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertoni);
- nedsatt njurfunktion (se ovan);

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 Vimovo kontraindicerat under tredje graviditetstrimestern (se avsnitt Kontraindikationer).

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 %). Vimovo skall inte användas under amning.

Fertilitet

Användning av NSAID, såsom naproxen, kan försämra den kvinnliga fertiliteten. Användning av Vimovo rekommenderas inte till kvinnor som försöker bli gravida (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Inga nya säkerhetsfynd identifierades under Vimovo-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)

Vimovo

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

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Infektioner och infestationer			infektioner	divertikulit
Blodet och lymfsystemet				eosinofili, leukopeni
Immunsystemet				överkänslighetsreaktioner
Metabolism och nutrition			aptitstörningar	vätskeretention, hyperkalemi, hyperurikemi
Psykiska störningar			ångest, depression, insomni	förvirring, onormala drömmar
Centrala och perifera nervsystemet		yrsel, huvudvärk, smakstörningar	parestesier, synkope	somnolens, tremor
Öron och balansorgan			tinnitus, vertigo	
Hjärtat			arytmi, palpitationer	hjärtinfarkt, takykardi
Blodkärl		hypertoni		
Andningsvägar, bröstkorg och media stinum			astma, bronkospasm, dyspné	
Magtarmkanalen	dyspepsi	buksmärtor, förstoppning, diarré, esofagit, flatulens, ventrikel-/duodenal sår*, gastrit, illamående, kräkningar	muntorrhet, rapningar, gastrointestinal blödning, stomatit	glossit, hematemes, rektal blödning
Hud och subkutan vävnad		hudutslag	dermatit, hyperhidros, pruritus, urtikaria	alopeci, ekkymoser
Muskuloskeletala systemet och bindväv		artralgi	myalgi	
Njurar och urinvägar				proteinuri, njursvikt
Reproduktions organ och bröstkörtel				menstruationsrubbingar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		ödem	asteni, trötthet, feber	
Undersökningar			onormala leverfunktions-värden, 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.

	Vanliga	Mindre vanliga/Sällsynta
Infektioner och infestationer	divertikulit	aseptisk meningit, infektion, sepsis
Blodet och lymfsystemet		agranulocytos, aplastisk anemi, eosinofili, granulocytopeni, hemolytisk anemi, leukopeni, lymfadenopati, pancytopeni, trombocytopeni
Immunsystemet		anafylaktiska reaktioner, anafylaktoida reaktioner, överkänslighetsreaktioner
Metabolism och nutrition		aptitstörning, vätskeretention, hyperglykemi, hyperkalemi, hyperurikemi, hypoglykemi, viktförändringar
Psykiska störningar	depression, insomni	oro, ångest, förvirring, onormala drömmar, hallucinationer, nervositet
Centrala och perifera nervsystemet	yrsel, dåsigheit, huvudvärk, ortostatisk yrsel, vertigo	kognitiv dysfunktion, koma, kramper, oförmåga att koncentrera sig, optikusneurit, parestesier, synkope, tremor
Ögon	synrubbningar	dimsyn, konjunktivit, hornhinnegrumling, papillödem, papillit
Öron och balansorgan	tinnitus, hörselrubbningar	hörselnedsättning
Hjärtat	palpitationer	arytmi, hjärtsvikt, hjärtinfarkt, takykardi
Blodkärl		hypertoni, hypotoni, vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	dyspné	astma, bronkospasm, eosinofil pneumonit, pneumoni, lungödem, andningsdepression
Magtarmkanalen	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
Lever och gallvägar		gallstas, hepatit, ikterus, leversvikt
Hud och subkutan vävnad	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
Muskuloskeletala systemet och bindväv		muskelsvaghet, myalgi
Njurar och urinvägar		glomerulär nefrit, hematuri, tubulointerstitiell nefrit (med eventuell progression till njursvikt), nefrotiskt syndrom, oliguri/polyuri, proteinuri, njursvikt, njurpapillnekros, tubulär nekros
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		infertilitet, menstruationsrubbningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	trötthet, ödem, svettning, törst	asteni, sjukdomskänsla, feber
Undersökningar		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.

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			leukopeni, trombocytopeni	agranulocytos, pancytopeni	
Immunsystemet			överkänslighetsreaktioner, t.ex.		

			feber, angioödem och anafylaktisk reaktion/chock		
Metabolism och nutrition		perifert ödem	hyponatremi		Hypomagnesemi; svår hypomagnesemi kan resultera i hypokalcemi. Hypomagnesemi kan också associeras med hypokalemi.
Psykiska störningar		insomni	oro, förvirring, depression	aggressivitet, hallucinationer	
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	yrsel, parestesier, somnolens	smakstörningar		
Ögon			dimsyn		
Öron och balansorgan		vertigo			
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			bronkospasm		
Magtarmkanalen	buksmärtor, diarré, flatulens, illamående/kräkningar, förstoppning, funduskörtelpolyper (godartade)	muntorrhet	stomatit, gastrointestinal candidiasis	mikroskopisk kolit	
Lever och gallvägar		förhöjda leverenzymmer	hepatit med eller utan ikterus	leversvikt, leverencefalopati hos patienter med befintlig leversjukdom	
Hud och subkutan vävnad		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 Varningar och försiktighet).
Muskuloskeletala systemet och bindväv		höft-, handleds- eller kotfrakturer (se avsnitt Varningar)	artralgi, myalgi	muskelsvaghet	

		ngar och försiktighet)			
Njurar och urinvägar				tubulointerstitiell nefrit (med eventuell progression till njursvikt)	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				gynekomasti	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			sjukdomskänsla, ökad svettning		

Beskrivning av utvalda biverkningar

Naproxen

Data från kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av coxiber och vissa NSAID (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 Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet). Illamående, kräkningar, diarré, flatulens, förstoppning, dyspepsi, buksmärtor, melena, hematemes, ulcerativ stomatit, exacerbation av kolit och Crohns sjukdom (se avsnitt Varningar och försiktighet – Varningar och försiktighet) har rapporterats efter administrering. Mindre frekvent har gastrit observerats.

Vimovo har utvecklats med esomeprazol för att minska incidensen av gastrointestinala biverkningar av naproxen och har visat sig 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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Kliniska data för överdosering av Vimovo saknas.

Eventuella effekter av en överdosering av Vimovo 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-preparat, 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 skall hanteras med symtomatisk och understödjande 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 skall behandlingen vara symtomatisk och allmänna understödjande åtgärder vidtagas.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Vimovo 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 Vimovo inte avsett för, och har inte studerats vid, akuta smärttillstånd.

Naproxen är ett NSAID-preparat med analgetiska och antipyretiska egenskaper. I likhet med vad som gäller för andra NSAID-preparat 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 $H^+K^+-ATPase$ – syrapumpen – och hämmar både basal och stimulerad syrasekretion.

Farmakodynamiska effekter

Effekter på magsyrasekretionen

Optimal effekt (bibehållande av högt pH i magsäcken) uppnåddes med den Vimovo-formulering som innehåller 20 mg esomeprazol. Efter 9 dagar med administrering av Vimovo 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 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 PPI-behandling, att återgå till referensintervallet.

Ett ökat antal enterokromaffinlika (ECL) celler, eventuellt relaterat till de förhöjda serumgastrinnivåerna, observerades hos vissa patienter under långtidsbehandling med esomeprazol. Fyndet 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 Vimovo av 491 patienter i 6 månader och av 135 i 12 månader. I två randomiserade, dubbelblinda, aktivt kontrollerade studier var incidensen av ventrikul- och duodenalsår signifikant lägre efter Vimovo-behandling än med enterodragerat naproxen 500 mg två gånger dagligen (utan esomeprazol eller annan PPI) under en behandlingstid på 6 månader. Deltagarna löpte hög risk att utveckla NSAID-relaterade sår, till följd av hög ålder eller anamnes på tidigare ventrikul- eller duodenalsår. Patienter som testade positivt för *H. pylori* exkluderades från dessa studier.

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

Vimovo 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 Vimovo 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 Vimovos preventiva effekt gentemot GI-sår. Hos LDA-användare var incidensen av gastroduodenala sår 4,0 % (95 % CI 1,1-10,0 %) i Vimovo-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 Vimovo-gruppen (n=212) respektive gruppen på enbart enterodragerat naproxen (n=209).

I två kliniska prövningar gav Vimovo 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 Vimovo 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 Vimovo (500 mg/20 mg två gånger dagligen) likvärdig förbättring av smärta och funktion, tid till insättande 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 Vimovo

Farmakokinetik

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 Vimovo två gånger dagligen nås toppkoncentrationer i plasma av naproxen inom en mediantid av 3 timmar efter både morgon- och kvälldosen.

Bioekvivalens har visats mellan Vimovo 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 Vimovo två gånger dagligen absorberas esomeprazol snabbt, och toppkoncentrationen i plasma uppnås inom en mediantid på 0,5-0,75 timmar efter morgon- och kvälldosen både på den första administreringsdagen och vid steady-state. Efter upprepade administrering två gånger dagligen av Vimovo 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 Vimovo två gånger dagligen: 292,0-2 279,0 ng/ml respektive 189,0-2 931,0 ng/ml, var medele exponeringen 60 % högre (CI: 1,28-1,93) för Vimovo. Detta är vad man skulle kunna förvänta beroende på skillnaden i total dos av esomeprazol givet såsom Vimovo eller Nexium (40 mot 20 mg). C_{max} var 60 % högre (CI: 1,27-2,02) för Vimovo, vilket var förväntat för en formulering för omedelbar frisättning.

Samtidig administrering med föda

Administrering av Vimovo 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 Vimovo 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 Vimovo 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 Dosering).

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 Graviditet).

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 naproxenet metaboliseras i levern av cytokrom P450-systemet (CYP), främst CYP2C9, till 6-O-desmetylnaproxen. Varken modersubstansen eller metaboliterna inducerar metaboliseringsenzymmer. 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 desmetylmetaboliterna 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 Vimovo två gånger dagligen är den genomsnittliga eliminationshalveringstiden för naproxen cirka 9 h och 15 h efter morgondos respektive kvälldos, utan någon förändring vid upprepad administrering.

Clearance för naproxen är 0,13 ml/min/kg. Cirka 95 % av naproxenet 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 Varningar och försiktighet).

Esomeprazol

Efter administrering av Vimovo två gånger dagligen är den genomsnittliga eliminationshalveringstiden för esomeprazol cirka 1 timme efter både morgon- och kvälldosen 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 Vimovo. 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 Vimovo bidrar troligen också till tids- och dosberoendet (se Absorption).

Speciella patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för Vimovo 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. Eliminationen av naproxen är sänkt hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion. Vimovo är kontraindicerat för användning till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) (se avsnitt Kontraindikationer).

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 Vimovo 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 Vimovo 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 Vimovo (se avsnitt Kontraindikationer).

Äldre

Specifika data för farmakokinetiken för Vimovo 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 naproxenkoncentrationen. Den kliniska betydelsen av detta fynd är oklar, även om det är möjligt att ökningen av den fria naproxenkoncentrationen 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 Vimovo.

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 Vimovo.

Prekliniska uppgifter

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.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje tablett med modifierad frisättning innehåller 500 mg naproxen och 20 mg esomeprazol (som magnesiumtrihydrat).

Hjälpämne(n) med känd effekt

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat

Povidon K90

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Dragering

Karnaubavax

Glycerolmonostearat 40-55

Hypromellos, typ 2910 (3 mPas, 6 mPas och 50 mPas)

Järnoxid E172 (gul)

Makrogol 8000

Metakrylsyra-etylakrylat-sampolymer (1:1) dispersion 30 %

Metylparahydroxibensoat E218*

Polydextros

Polysorbat 80

Propylparahydroxibensoat E216*

Natriumlaurylsulfat

Titandioxid E171

Trietylcitrat

Tryckfärg

Hypromellos, typ 2910 (6 mPas)

Järnoxid E172 (svart)

Propylenglykol

*Dessa konserveringsmedel ingår i en blandning för filmdrageringen och överförs till den färdiga produkten i mycket låga, icke-funktionella nivåer.

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Esomeprazol

Miljörisk: Användning av esomeprazol har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Esomeprazol bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: Esomeprazol har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

$$PEC/PNEC = 0.724 \mu\text{g/L}/100 \mu\text{g/L} = 0.0072$$

$$PEC/PNEC \leq 0.1$$

Environmental Risk Classification

Total sales of esomeprazole and omeprazole are included in the calculation of the Predicted Environmental Concentration (PEC), as a worst case, as esomeprazole is the S-enantiomer of the racemate omeprazole and the toxicity is assumed to be very similar.

Only short-term (acute) toxicity data are available for omeprazole (A2E303_Pharmaceutical in the environment_A4_Final_V4.pdf (astrazeneca.com)). Therefore, in the absence of comprehensive environmental data for omeprazole, the more scientifically robust long-term data set for esomeprazole has been used to generate the Predicted No Effect Concentration (PNEC). These data are in accordance with the EU European Medicines Agency (EMA) guideline (ref. 1).

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$PEC = 0.724 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 5287.85 kg (total sold amount API in Sweden year 2020, data from IQVIA). This figure is based on sales figures (142.85 kg esomeprazole magnesium + 867.24 kg esomeprazole magnesiumdihydrate + 38.29 kg esomeprazole magnesiumtrihydrate + 73.89 kg esomeprazole sodium + 4134.06 kg omeprazole + 31.52 kg omeprazolmagnesium).

R = X % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available.

$$P = \text{number of inhabitants in Sweden} = 10 \cdot 10^6$$

$$V (\text{L/day}) = \text{volume of wastewater per capita and day} = 200 \text{ (ECHA default) (Ref. I)}$$

$$D = \text{factor for dilution of waste water by surface water flow} = 10 \text{ (ECHA default) (Ref. I)}$$

(Note: The factor 109 converts the quantity used from kg to μg).

Metabolism

After administration, esomeprazole and omeprazole are almost completely metabolised, with <1% found in urine as the parent compound. Approximately 80% of the metabolites are excreted by urine and approximately 20% via faeces. The two main excreted human metabolites are both excreted via urine, and are considerably less pharmacologically active than the parent compounds (ref. 3). The total residue approach considered here is considered worst-case in terms of environmental risk.

Ecotoxicity data - Esomeprazole

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Ref.
NOEC - Based on Biomass	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> (formerly known as <i>Selenastrum capricornutum</i>)	Green Alga	OECD 201	72 h	3.9 mg/L Note 1	4
LOEC - Based on Biomass					8.4 mg/L Note 1	
NOEC - Based on Logarithmic Growth Rate					8.4 mg/L Note 1	
LOEC - Based on Logarithmic Growth Rate					19 mg/L Note 1	
E _r C50 - Based on Logarithmic Growth Rate					85 mg/L Note 1	
E _b C50 - Based on Biomass					19 mg/L Note 1	
NOEC - Overall Note 2	<i>Daphnia magna</i>	Giant Water Flea	OECD 211	21 d	10 mg/L Note 3	5
LOEC - Overall Note 5	<i>Pimephales promelas</i>	Fathead Minnow	OECD 210	32 d	3.2 mg/L Note 3	6
NOEC - Overall Note 5					1.0 mg/L Note 3	
EC50 - Based on Activated Sludge Respiration Inhibition	-	-	OECD 209	3 h	>100 mg/L Note 6	7
NOEC - Based on Activated Sludge Respiration Inhibition					100 mg/L Note 6	
NOEC - Based on overall endpoints Note 4	<i>Chironomus riparius</i>	Midge	OECD 218	28 d	400 mg/kg Note 3	8

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Ref.
LOEC - Based on emergence, development rate and sex ratio					1000 mg/kg dry sediment	

Ecotoxicity data - Omeprazole

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Ref.
EbC50 - Based on Biomass Note 7	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> (formerly known as <i>Selenastrum capricornutum</i>)	Green Alga	OECD 201	72 h	30.1 mg/L Note 1	9
ErC50 - Based on Growth Rate Note 7					>75.9 mg/L Note 1	
NOEC - Based on Biomass Note 7					<1.81 mg/L Note 1	
NOEC - Based on Growth Rate Note 7					1.81 mg/L Note 1	
EC50 - Based on Immobilisation Note 7	<i>Daphnia magna</i>	Giant Water Flea	OECD 202	48 h	>100 mg/L Note 3	10
LC50 Note 7	<i>Danio rerio</i> (formerly known as <i>Brachydanio rerio</i>)	Zebra fish	OECD 203	96 h	41.9 mg/L Note 1	11
NOEC - Based on Activated Sludge Respiration Inhibition	-	-	OECD 209	3 h	100 mg/L	12
EC50 - Based on Activated Sludge Respiration Inhibition Note 8					>100 mg/L	

Note 1: Results are expressed as mean measured concentrations.

Note 2: The population relevant endpoints measured were survival, fecundity and adult length.

Note 3: Concentrations were confirmed by analysis, and results expressed as nominal.

Note 4: The population relevant endpoints measured were total number of emerged adult insects, sex ratio and replicate mean plus individual emergence times (development rates).

Note 5: The population relevant endpoints measured were hatch, survival, length and dry weight.

Note 6: Results are expressed as nominal concentrations.

Note 7: Data from studies on omeprazole sodium.

Note 8: Data from studies on omeprazole.

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Long-term tests of esomeprazole have been undertaken for species from three trophic levels, based on internationally accepted guidelines. The most sensitive species of these is the fathead minnow. Therefore, the PNEC is based on the results from the fathead minnow early life stage test, and an assessment factor of 10 is applied, in accordance with ECHA guidance (ref. 2).

$$\text{PNEC} = 1000/10 \mu\text{g/L} = 100 \mu\text{g/L}$$

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$$\text{PEC/PNEC} = 0.942 \mu\text{g/L}/100 \mu\text{g/L} = 0.0094,$$

i.e. $\text{PEC/PNEC} \leq 0.1$ which justifies the phrase "Use of esomeprazole has been considered to result in insignificant environmental risk".

In Swedish: "Användning av esomeprazol har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan" under the heading "Miljörisk".

Environmental Fate Data - Esomeprazole

Endpoint	Method	Test Substance Concentration	Time	Result	Ref.
Partition Coefficient Octanol Water	OECD 117	10 and 20 mg/L	-	Log Dow = 1.65 @ pH 5 Log Dow = 1.58 @ pH 7 Log Dow = 1.53 @ pH 9	13
Percentage Anaerobic Mineralisation	OECD 308	0.42 mg/L in high organic matter	95 d	<2 % Mineralisation	14
Percentage Aerobic Mineralisation				<2 % Mineralisation	
Degradation Half-life				T1/2 = 20 h @ 25 °C, pH 7	15
		0.1 mg/L in sediment with high organic matter content		3.1 d in total system	

Endpoint	Method	Test Substance Concentration	Time	Result	Ref.
DT50	OECD 308	0.1 mg/L in sediment with low organic matter content	-	6.3 d in total system	16
		0.1 mg/L in sediment with high organic matter content		2.2 d in water compartment	
		0.1 mg/L in sediment with low organic matter content		3.0 d in water compartment	

Environmental Fate Data - Omeprazole

Endpoint	Method	Test Substance Concentration	Time	Result	Ref.
Half-life	Unknown	In aqueous solution	-	T1/2 @ 20 °C: pH 4 = 15 mins pH 7 = 30 h pH 9 = > week T1/2 = 10 h @ 37 °C, pH 7	17

Degradation

Biotic degradation

Neither esomeprazole nor omeprazole are readily biodegradable in biodegradability studies. However, esomeprazole is rapidly degraded in aquatic sediment systems. The biological degradation of esomeprazole in aquatic sediments was assessed according to the OECD 308 Test Guideline (ref 12). In this test two different sediments were used, one with high and one with low organic matter content. Radiolabelled test substance was dosed into the overlying water and the subsequent dissipation from the water phase and partitioning and/or degradation in the sediment was observed over a 100 day test period, leaving less than 7 % of the parent substance in the sediment-water system. In both the high organic matter (HOM) and low organic matter (LOM) test vessels, esomeprazole was observed to be rapidly dissipated from the water phase and total system, with half-lives <14 days. Greater than 90 % of the partitioned radioactivity was extractable from the sediment using 3 solvent extractions of acetonitrile plus 0.5% ammonium hydroxide. HPLC analysis of the extracts showed that >95% of the 14C was associated with the parent test substance peak.

Adsorption to sludge

The adsorption and desorption of esomeprazole to sludge was assessed according to the OPPTS guideline 835.1110 (ref 13). The Kd(ads) was 48, indicating that esomeprazole is likely to partition into the aqueous phase during wastewater treatment.

The substance has hence been assigned the phrase: "Esomeprazole is slowly degraded in the environment".

In Swedish: "Esomeprazol bryts ned långsamt i miljön." under the heading "Nedbrytning".

Bioaccumulation

Since Log Dow < 4, esomeprazole has low potential to bioaccumulate and the phrase "Esomeprazole has low potential for bioaccumulation" is assigned.

In Swedish: "Esomeprazol har låg potential att bioackumuleras" under the heading "Bioackumulering".

Physical Chemistry Data - Esomeprazole

Endpoint	Method	Test Substance Concentration	Result	Ref.
Adsorption Coefficient Note 1	OPPTS 835.1110	40 mg/L Note 5	K_d (Adsorption) = 48	18
Solubility Water	Note 8	-	340 mg/L	19
Dissociation Constant	Note 8	-	pKa(1) = 4 (Pyridinium ion)	19
Dissociation Constant			pKa(2) = 8.8 (Benzimidazole)	

Physical Chemistry Data- Omeprazole

Endpoint	Method	Test Substance Conditions	Result	Ref.
Distribution Coefficient Octanol Water	Unknown	-	Log D (experimental) = 2.24	17
Solubility Water	Note 8	22°C	130 mg/L	
Dissociation Constant Note 8	Unknown	-	pKa(1) = 4 (Pyridinium ion)	
Dissociation Constant			pKa(2) = 8.8 (Benzimidazole ion)	

Note 1: Results are expressed as mean measured concentrations.

Note 5: The population relevant endpoints measured were hatch, survival, length and dry weight.

Note 8: This study predates current ERA regulatory requirements and may not have been undertaken to standardised test guidelines.

References

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use. 1 June 2006, Ref EMEA/CPMP/SWP/4447/00.
2. [ECHA] European Chemicals Agency. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.16: Environmental exposure assessment (version 3.0). February 2016.

3. AstraZeneca, access June 2019. <<https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/our-company/Sustainability/2017/esomeprazole%20>
4. Esomeprazole Na: Toxicity to the green alga *Selenastrum capricornutum*. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL8021 March 2005
5. Esomeprazole sodium: Chronic toxicity to *Daphnia magna*. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL8555 February 2008
6. Esomeprazole Sodium: Determination of Effects on the Early-Life Stage of Fathead Minnow (*Pimephales promelas*). Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL8452 July 2007
7. Esomeprazole sodium: Effect on the Respiration Rate of Activated Sludge. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BR0162 March 2010
8. [14C]Esomeprazole sodium: Effects in sediment on emergence of the midge, *Chironomus riparius*. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL8557 March 2008
9. H 168/68 Na salt: acute Toxicity to *Pseudokirchneriella sucapitata*. Document No. T3355, Corning Hazelton, Harrogate, England. June 1996.
10. H 168/68 Na salt: acute Toxicity to *Daphnia Magna*. Document No. T3353, Corning Hazelton, Harrogate, England. June 1996.
11. H 168/68 Na salt: acute Toxicity to *Brachydanio rerio*. Document No. T3354, Corning Hazelton, Harrogate, England. June 1996.
12. IVL Swedish Environmental Research Institute Commissioned Report; Investigation of the 'ready biodegradability' of A001 drug substance, Report BD3984. June 1991.
13. Esomeprazole sodium: Partition Coefficient (n-octanol-water), HPLC correlation. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BR0547 October 2011.
14. Esomeprazole sodium: OECD 308 Screening Test. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BLS3431 June 2008.
15. AstraZeneca Existing Product Review: Omeprazole and Esomeprazole Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL7930 September 2007.
16. Esomeprazole sodium: Aerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL8602 May 2008.
17. Marketing. S1-03 (pre-CTD) Physicochemical Data, APCD 23075, Omeprazole p.wd. August 1985.
18. Esomeprazole Sodium: Adsorption and desorption to sewage sludge. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL8468 February 2008.
19. Marketing. S1-03 General Properties: Esomeprazole Sodium. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BD4174. Doc ID-002134457, document status date: January 2015.

Naproxen

Miljörisk: Användning av naproxen har bedömts medföra låg risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Naproxen bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: Naproxen har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

PEC = 3.6 µg/L

PNEC = 15 µg/L

PEC/PNEC = 0.24

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

The PEC is based on the following data:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)$$

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

Where;

A (kg/year) = total sold amount API in Sweden year 2016, data from QuintilesIMS. There were sales of both naproxen (23980.4 kg) and naproxen sodium (0.0132 kg) in Sweden in 2016. Based on molecular weight the naproxen sodium sales are equivalent to 0.012 kg of naproxen, the values for naproxen are summed to calculate the total naproxen sales; A = 23980.412 kg

R (%) = removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilisation, hydrolysis or biodegradation). R = 0

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 L/day (ECHA default)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default)

(Note: The factor 10^9 converts the quantity used from kg to μg)

$$\text{PEC} = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot 23980.412 \cdot (100 - R) = 3.6 \mu\text{g/L}$$

Metabolism and excretion

Naproxen is primarily metabolized in humans to form two main metabolites naproxen acyl glucuronide and 6-O-desmethyl-naproxen. 6-O-desmethyl-naproxen is excreted unchanged as well as conjugated with sulphate and glucuronic acid (Ref. 1). After oral administration, nearly all of the dose (>95%) has been reported to be excreted in the urine (Ref. 2). Only about 1% of the dose is excreted as naproxen and 6-O-desmethyl-naproxen, respectively (Ref. 3). 6-O-desmethyl-naproxen sulphate (DM-naproxen -O-sulphate) has been suggested to account for approximately 11% of the dose (Ref. 4), but is less than 1% as active as naproxen in animal models (Ref. 5). As such both 6-O-desmethyl naproxen and its conjugates are considered to be inactive.

Ecotoxicity Data for Naproxen Acid^a and Naproxen Sodium^b

Study Type	Method	Result	Ref
Toxicity to the cyanobacteria, <i>Anabaena flos-aquae</i> , growth inhibition test	OECD 201	72 hour NOEC _(growth rate) = 4.0 mg/L ^a 72 hour LOEC _(growth rate) = 8.7 mg/L ^a 72 hour EC50 _(growth rate) = 27 mg/L ^a 72 hour NOEC _(auc) = 1.1 mg/L ^a 72 hour LOEC _(auc) = 1.7 mg/L ^a	6

Study Type	Method	Result	Ref
		72 hour EC50 _(auc) = 12.3 mg/L ^a	
Toxicity to green algae, <i>Pseudokirchinella subcapitata</i> , growth inhibition test	ISO 8692	72 hour EC50 _(growth rate) = 39 mg/L ^b	7
	OECD 201	72 hour NOEC _(growth rate) = 6.2 mg/L ^a 72 hour LOEC _(growth rate) = 12 mg/L ^a 72 hour EC50 _(growth rate) > 35 mg/L ^a 72 hour NOEC _(yield) = 2.8 mg/L ^a 72 hour LOEC _(yield) = 6.2 mg/L ^a 72 hour EC50 _(yield) = 14.5 mg/L ^a	8
Toxicity to green algae, <i>Desmodesmus subspicatus</i> , growth inhibition test	OECD 201	72 hour EC50 _(growth rate) = 39 mg/L ^a 72 hour EC50 _(yield) = 21 mg/L ^a	9
	92/69/EEC C.3	72 hour EC50 _(growth rate) = 656 mg/L ^b	10
		72 hour EC50 _(growth rate) > 320 mg/L ^b	11
Toxicity to the duck weed, <i>Lemna minor</i>	ISO 20079	7 day EC50 _(growth rate) = 24 mg/L ^b	11
Acute toxicity to the oligochaete, <i>Lumbriculus variegatus</i>	Non-standard method	96 hour NOEC _(symptoms of toxicity) = 3.2 mg/L ^a 96 hour LC50 _(mortality) = 68 mg/L ^a	12
Acute toxicity to the freshwater shrimp, <i>Gammarus pulex</i>	Non-standard method	96 hour NOEC _(mortality and symptoms of toxicity) = 12 mg/L ^a 96 hour LC50 _(mortality) = 110 mg/L ^a	13
Acute toxicity to the freshwater shrimp, <i>Hyalella azteca</i>	Non-standard method	96 hour LC50 _(mortality) = 383 mg/L ^b	9
	Non-standard method		14

Study Type	Method	Result	Ref
Acute toxicity to the sediment dwelling midge, <i>Chironomus riparius</i>		48 hour NOEC _(mortality) = 9.7 mg/L ^a 48 hour LC50 _(mortality) = 110 mg/L ^a	
Acute toxicity to the rotifer, <i>Brachionus calyciflorus</i>	ASTM E1440/91	24 hour LC50 _(mortality) = 62 mg/L ^a	7
		24 hour LC50 _(mortality) = 55 mg/L ^b	
Acute toxicity to the Beavertail fairy shrimp, <i>Thamnocephalus platyurus</i>	Thamno-toxkit	24 hour LC50 _(mortality) = 84 mg/L ^a	
		24 hour LC50 _(mortality) = 44 mg/L ^b	
Acute toxicity to the giant water flea, <i>Daphnia magna</i>	OECD 202	48 hour EC50 _(immobilisation) = 37 mg/L ^a	9
	EPS1/RM/11	48 hour EC50 _(immobilisation) > 0.032 mg/L ^a	15
	92/69/EEC C.2	48 hour EC50 _(immobilisation) = 174 mg/L ^b	11
		48 hour EC50 _(immobilisation) = 166 mg/L ^b	10
Acute toxicity to the water flea, <i>Ceriodaphnia dubia</i>	EPA600/4-90/027	48 hour EC50 _(immobilisation) = 66 mg/L ^a	7
		48 hour EC50 _(immobilisation) = 45 mg/L ^a	
Acute toxicity to the fresh-water polyp, <i>Hydra attenuata</i>	Non-standard method	96 hour LC50 _(mortality) = 22 mg/L ^a	16
Acute toxicity to rainbow trout, <i>Oncorhynchus mykiss</i>	OECD 203	96 hour LC50 _(mortality) = 52 mg/L ^a	17
	Not specified	96 hour LC50 _(mortality) = 690 mg/L ^b	9
Acute toxicity to bluegill sunfish, <i>Lepomis macrochirus</i>	Not specified	96 hour LC50 _(mortality) = 560 mg/L ^b	
Chronic toxicity to the rotifer, <i>Brachionus calyciflorus</i>	ISO 20666	48 hour EC50 _(population growth) = 0.56 mg/L ^a	7
	EPS1/RM/12		

Study Type	Method	Result	Ref
Chronic toxicity to the water flea, <i>Ceriodaphnia dubia</i>		7 day NOEC _(survival, reproduction) = 0.68 mg/L ^b	
		7 day NOEC _(survival, reproduction) > 0.032 mg/L ^a	15
	ISO20665	7 day NOEC _(survival, reproduction) = 0.33 mg/L ^a	7
Chronic toxicity to the giant water flea, <i>Daphnia magna</i>	OECD 211	21 day LOEC _(survival, reproduction, growth) = 0.47 mg/L ^a 21 day NOEC _(survival, reproduction, growth) = 0.15 mg/L ^a	18
Fish Early-Life Stage Toxicity with fathead minnow, <i>Pimephales promelas</i>	OECD 210	32 day LOEC _(hatch, survival, growth) > 1.0 mg/L ^a 32 day NOEC _(hatch, survival, growth) = 1.0 mg/L ^a	19
Activated sludge, respiration inhibition test	OECD 209	3 hour NOEC = 32 mg/L ^a 3 hour EC50 > 100 mg/L ^a	20
Toxicity to the sediment dwelling midge, <i>Chironomus riparius</i>	OECD 218	28 day NOEC _(total emergence, development rate, sex ratio) = 25 mg/kg ^a dry weight 28 day LOEC _(total emergence, development rate, sex ratio) = 50 mg/kg ^a dry weight	21

^a Exposure conducted with Naproxen Acid

^b Exposure conducted with Naproxen Sodium

NOEC No Observed Effect Concentration

LOEC Lowest Observed Effect Concentration

EC50 the concentration of the test substance that results in a 50% effect

ECx the concentration of the test substance that results in a x% (e.g. EC50 = 50%) effect

LC50 the concentration of the test substance that results in a 50% mortality

Auc Area under curve

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Long-term tests have been undertaken for species from three trophic levels, based on internationally accepted guidelines. Therefore, the PNEC is based on the lowest No Observed Effect Concentration (NOEC). The lowest NOEC from a long-term test is 0.15 mg/L (equivalent to 150 µg/L) which was reported for *Daphnia magna* from an exposure to Naproxen acid. An assessment factor of 10 is applied, in accordance with ECHA guidance (Ref 22).

$$\text{PNEC} = 150 \mu\text{g/L} / 10 = 15 \mu\text{g/L}$$

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC ratio)

$$\text{PEC} = 3.6 \mu\text{g/L}$$

$$\text{PNEC} = 15 \mu\text{g/L}$$

$$\text{PEC/PNEC} = 0.24$$

In accordance with the fass.se guidance (Ref 23), the PEC/PNEC ratio decides the wording of the aquatic environmental risk phrase, and the risk phrase for PEC/PNEC = 0.24 reads as follows; "Use of naproxen has been considered to result in low environmental risk" has been assigned.

In Swedish: Användning av naproxen har bedömts medföra låg risk för miljöpåverkan.

Environmental Fate Data for Naproxen Acid^a and Naproxen Sodium^b

Study Type	Method	Result	Ref
Hydrolysis	OECD 111	<10% hydrolysis after 5 days at pH 3, 7 & 9 Estimated half-life ≥ 1 year ^a	24
Ready biodegradation	OECD 301B - CO ₂ Evolution (Modified Sturm Test)	Low test concentration (0.10 mg/L) Half-life =10 days ^a 65% mineralisation (¹⁴CO₂) after 28 days ^a High test concentration (0.50 mg/L) Half-life =9.8 days ^a 69% mineralisation (¹⁴CO₂) after 28 days ^a Naproxen is biodegradable, but cannot be classified as "readily biodegradable" ^a	25
			26

Study Type	Method	Result	Ref
	OECD 301F - Manometric Respirometry	>91 % removal based on removal of parent compound within 7 days ^a	
Inherent biodegradation	OECD 302C	Inherently biodegradable (mineralization rates as BOD/ThOD) long lag phase ^a : 0 - 13 days = ≤ 4 % Day 14 = 24 % Day 16 = 59 % Day 18 = 73 % Day 28 = 98 %	9
Aerobic Mineralisation in Surface Water - Simulation Biodegradation Test	OECD 309 - suspended sediment test (1 g/L)	High organic matter sediment: Half-life =794 days at 0.010 mg/L ^a Half-life =836 days at 0.10 mg/L ^a Low organic matter sediment: Half-life =120 days at 0.010 mg/L ^a Half-life =709 days at 0.10 mg/L ^a	27
Preliminary Screening Test for Aerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems	OECD 308	High organic matter sediment: 40% mineralisation (¹⁴ CO ₂) after 14 days ^a Low organic matter sediment: 3% mineralisation (¹⁴ CO ₂) after 14 days ^a	28
Degradation Half-life	Field study, Lake Greifensee, Switzerland	Estimated half-life = 14 days ^a	29
Soil Adsorption Coefficient	Batch Equilibrium Method	Loamy sand soil pH 7.54, Log Koc = 2.45 ^a Sandy loam soil pH 7.06, Log Koc = 2.48 ^a Silty clay soil pH 7.48, Log Koc = 2.69 ^a Silt loam soil pH 7.14, Log Koc = 2.72 ^a	30
	OPPTS 835.1110		31

Study Type	Method	Result	Ref
Sludge Adsorption Coefficient		$K_d < 10$ at 0.11 mg/L in activated sludge ^a	
Bioconcentration Factor (Blood Plasma) in Rainbow Trout, <i>Oncorhynchus mykiss</i>	Non-standard method	BCF = 22 - 28 L/Kg after 14 days uptake ^a	32

^a Exposure conducted with Naproxen Acid

^b Exposure conducted with Naproxen Sodium

BCF Bioconcentration Factor

BOD Biological oxygen demand

ThOD Theoretical oxygen demand

K_d Distribution coefficient for adsorption

K_{oc} Organic carbon normalized adsorption coefficient

Biodegradation

Naproxen is classified as not readily biodegradable; however, results show that after a lag phase in an OECD 301B and OECD 301F (Refs. 32, 35) naproxen undergoes almost complete primary biodegradation in the presence of sewage sludge. Naproxen was also rapidly degraded in aquatic sediments in an OECD 308 preliminary test (up to 40% mineralisation after 14 days, Ref. 33) but in comparison was relatively stable in water in an OECD 309 test (Ref. 31). Overall the weight of evidence suggests that the presence of sludge and sediment plays an important role in the biotransformation of naproxen in the environment, and the phrase 'Naproxen is slowly degraded in the environment' reasonably reflects the available data.

In Swedish: Naproxen bryts ned långsamt i miljön.

Bioaccumulation Data

The octanol-water partition coefficient for naproxen, measured across the environmentally relevant pH range, are low (< 4) therefore, naproxen has low potential for bioaccumulation.

In Swedish: Naproxen *har låg potential att bioackumuleras*.

Physical Chemistry Data for Naproxen Acid^a and Naproxen Sodium^b

Study Type	Method	Result	Ref
Water solubility	Not specified	250 g/L ^b	33
	Not specified	15.9 mg/L at 25°C ^a	34
	Potentiometric Titration	14 mg/L at 25°C ^a	35
Dissociation Constant	Not specified	pK _a = 4.15 ^a	36
Distribution Coefficient Octanol Water	OECD 107	pH 3, Log D = >1.34 ^a pH 7, Log D = 0.639 ^a pH 9, Log D = -1.16 ^a	37
	Not specified	pH < 2.18, Log P = 3.18 ^a	38
	Not specified	Log P = 3.24 ^a	35

^a Exposure conducted with Naproxen Acid

^b Exposure conducted with Naproxen Sodium

References

1. Simultaneous quantitative determination of naproxen, its metabolite 6-O-desmethylnaproxen and their five conjugates in plasma and urine samples by high-performance liquid chromatography on dynamically modified silica. Andersen J.V.; Hansen S.H. J Chromatogr. 1992 v10 n577 p325-33.
2. Naproxen-metabolism, excretion and comparative pharmacokinetics. Runkel R.; Forchielli E.; Boost G.; Chaplin M.; Hill R.; Sevelius H.; Thompson G.; Segre E. Scand J Rheumatol. Suppl 1973 v 2 p24-36.
3. The pharmacokinetics of naproxen, its metabolite O-desmethylnaproxen, and their acyl glucuronides in humans. Vree T. B.; Van Den Biggelaar-Martea M.; Verwey-Van Wissen C. P.; Vree M. L.; Guelen P. J. Br J Clin Pharmacol. 1993 v35 n5 p467-72.
4. Isolation and identification of 6-desmethylnaproxen sulfate as a new metabolite of naproxen in human plasma. Kiang C. H.; Lee C.; Kushinsky S. DrugMetab Dispos. 1989 v17 n1 p43-8
5. Carrageenan induced edema in the hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs. Winter C. A.; Risley E. A.; Nuss G. W. Proc Soc Exp Biol Med 1962 v111 p544-9
6. Naproxen Acid: Toxicity to the Blue Green Alga, Anabaena flos-aquae. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BL8098. June 2005.
7. Ecotoxicity of Naproxen and its Phototransformation Products. Isidori M.; Lavorgna M.; Nardelli A.; Parrella A.; Previtera L.; Rubino M. Sci. Total Environ. 2005 v348 p93-101.
8. Naproxen: Toxicity to the Green Alga Pseudokirchneriella subcapitata. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BR0042. August 2009.
9. Deterministic and Probabilistic Acute-Based Environmental Risk Assessment for Naproxen for Western Europe. Straub J.O.; Stewart K.M. Environ. Toxicol. Chem. 2007 v26 n4 p795-806.
10. Mixture Toxicity of the Anti-inflammatory Drugs Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen and Acetylsalicylic Acid. Cleuvers M. Ecotox. Environ. Safety 2004 v59 p309-315.
11. Aquatic Ecotoxicity of Pharmaceuticals Including the Assessment of Combination Effects. Cleuvers M. Toxicol. Lett. 2003 v142 n3 p185-194.
12. Naproxen Acid: Acute Toxicity to Lumbriculus variegatus. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BL8101. June 2005.
13. Naproxen Acid: Acute Toxicity to Gammarus pulex. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BL8099. June 2005.

14. Naproxen Acid: Acute Toxicity to Larvae of *Chironomus riparius*. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BL8100. June 2005.
15. Pharmaceutically Active Compounds in Atlantic Canadian Sewage Treatment Plant Effluents and Receiving Waters, and Potential for Environmental Effects as Measured by Acute and Chronic Aquatic Toxicity. Brun G.L.; Bernier M.; Losier R.; Doe K.; Jackman P.; Lee H-B. Environ. Toxicol. Chem. 2006 v25 n8 p2163-2176
16. An Investigation into the Acute and Chronic Toxicity of Eleven Pharmaceuticals (and their Solvents) Found in Wastewater Effluent on the Cnidarian, *Hydra attenuata*. Quinn B.; Gagne F.; Blaise C. Sci. Total Environ. 2008 v389 n2-3 p306-14
17. Naproxen Acid: Acute Toxicity to Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*). Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BL8097. June 2005.
18. Naproxen: Chronic Toxicity to *Daphnia magna*. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BR0012. July 2009.
19. Naproxen: Determination of the Effect on the Early-Life Stage of the Fathead Minnow (*Pimephales promelas*). Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BR0041. July 2009.
20. Naproxen: Effect on the Respiration Rate of Activated Sludge. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BL8635. November 2008.
21. [¹⁴C]Naproxen: Determination of the Effects in a Sediment-Water System on the Emergence of *Chironomus riparius* using Spiked Sediment. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BR0067. November 2009.
22. ECHA, European Chemicals Agency. May 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.10: Characterisation of dose [concentration]-response for environment. https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r10_en.pdf/bb902be7-a503-4;
23. Fass.se (2012). Environmental classification of pharmaceuticals at www.fass.se: Guidance for pharmaceutical companies https://www.fass.se/pdf/Environmental_classification_of_pharmaceuticals-120816.pdf
24. Naproxen: Hydrolysis as a Function of pH - Preliminary Results Summary. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BLS3474. January 2009.
25. [¹⁴C]Naproxen: 28 Day Ready Biodegradation. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BR0001. May 2009.
26. Naproxen: Determination of 28 Day Ready Biodegradability. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BL8662. December 2008.
27. [¹⁴C]Naproxen: Aerobic Mineralisation in Fresh Surface Water. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BR0058. November 2009.
28. [¹⁴C]Naproxen: Preliminary Screening Test for Aerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BL8695. July 2009.
29. Occurrence and Fate of Carbamazepine, Clofibric Acid, Diclofenac, Ibuprofen, Ketoprofen, and Naproxen in Surface Waters. Tixier C.; Singer H.P.; Oellers S.; Muller S.R. Environ. Sci. Technol. 2003 v37 n6 p1061-1068.
30. Degradation and Adsorption of Selected Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs) in Agricultural Soils. Xu J.; Wu L.; Chang A.C. Chemosphere 2009 v77 n10 p1299-1305.
31. Naproxen: Activated Sludge Sorption Isotherm. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BR0044. July 2009.
32. Therapeutic Levels of Levonorgestrel Detected in Blood Plasma of Fish: Results from Screening Rainbow Trout Exposed to Treated Sewage Effluents. Fick J.; Lindberg R.H.; Parkkonen J.; Arvidsson B.; Tysklind M.; Joakim Larsson D.G. Environ. Sci. Technol. 2010 v44 n7 p2661-2666.
33. Safety Data Sheet for Naproxen Sodium, Hoffmann-La Roche 2011. P
34. hysProp Database, Syracuse Research Corporation.
35. pH-Metric Solubility 2: Correlation Between the Acid-Base Titration and the Saturation Shake-Flask Solubility pH Methods. Avdeef A.; Berger C.M.; Brownell C. Pharm Res. 2000 v17 p85-89.

36. American Hospital Formulary Service - Drug Information 93. p1188-1193 Naproxen, Naproxen Sodium. McEvoy G.K. (Editor), Amer. Soc. Hosp. Pharm. Inc. 1993.
37. Naproxen: Determination of n-Octanol-Water Partition Coefficient. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BR0033. July 2009.
38. Aquatic Environmental Assessment of the Top 25 English Prescription Pharmaceuticals. Jones O.A.H.; Voulvoulis N.; Lester J.N. Water Res. 2002 v36 p5013-5022.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Burk: Förvaras i originalförpackningen i tätt försluten flaska. Fuktkänsligt.

Blisters: Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar

Egenskaper hos läkemedelsformen

Tablett med modifierad frisättning som innehåller enterodragerat (magsaftresistent) naproxen och filmdragerat esomeprazol.

18 x 9,5 mm oval, bikonvex, gul tablett märkt "500/20" med svart tryck

Förpackningsinformation

Tablett med modifierad frisättning 500 mg/20 mg 18 x 9,5 mm oval, bikonvex, gul tablett märkt "500/20" med svart tryck

60 styck burk (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: tandläkare