

10. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Emoxenduo, tabletter med modificeret udløsning**

**0. D.SP.NR.**

33281

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Emoxenduo

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet med modificeret udløsning indeholder 500 mg naproxen og esomeprazol­magnesiumtrihydrat svarende til 20 mg esomeprazol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet med modificeret udløsning indeholder 22,8 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter med modificeret udløsning

Gule, aflange med en længde på 19,4 mm, bikonvekse tabletter, der er glatte på begge sider.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Emoxenduo er indiceret til symptomatisk behandling af osteoartritis, reumatoid artritis og ankyloserende spondylitis hos voksne patienter med risiko for at udvikle ulcus ventriculi og/eller ulcus duodeni i forbindelse med behandling med non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID), og hvor behandling med lavere doser naproxen eller andre NSAID’er ikke anses for at være tilstrækkelig.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Den anbefalede dosis er 1 tablet (500 mg/20 mg) to gange dagligt.

Bivirkningerne af naproxen kan midskes ved anvendelse af den laveste effektive dosis i kortest mulig tid (se pkt. 4.4). Hos patienter, der ikke tidligere er behandlet med et NSAID, bør en lavere daglig dosis af naproxen eller et andet NSAID overvejes. Til dette formål er der tilgængelige præparater uden fast kombination. Når en samlet daglig dosis på 1.000 mg naproxen (500 mg to gange dagligt) ikke er hensigtsmæssig, bør alternativ behandling med en lavere styrke af naproxen eller andre NSAID’er som ikke-kombinationspræparat benyttes.

Behandlingen bør fortsættes indtil de individuelle behandlingsmål er nået, revurderes med jævne mellemrum og seponeres, hvis det ønskede resultat udebliver eller hvis der ses forværring.

På grund af den forsinkede frigivelse af naproxen fra den enteroovertrukne formulering (3‑5 timer), er Emoxenduo ikke beregnet til hurtig lindring af akutte smertetilstande (såsom tandsmerter). Opblussen (flares) af osteoartritis, reumatoid artritis og ankyloserende spondylitis kan imidlertid behandles med Emoxenduo.

Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion*

Emoxenduo bør anvendes med forsigtighed hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion, og nyrefunktionen bør overvåges nøje. Reduktion af den samlede daglige naproxen-dosis bør overvejes (se pkt. 4.4 og 4.5). Når en samlet daglig dosis på 1.000 mg naproxen (500 mg to gange dagligt) ikke er hensigtsmæssig, bør der anvendes alternativ behandling med en lavere styrke af naproxen eller andre NSAID’er som ikke er kombinationspræparat,, og derudover bør behovet for fortsat gastrobeskyttende behandling revurderes.

Emoxenduo er kontraindiceret til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/minut), da der er set akkumulering af naproxen-metabolitter hos patienter med svært nyresvigt og hos patienter i dialyse (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Nedsat leverfunktion*

Emoxenduo bør anvendes med forsigtighed hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion, og leverfunktionen bør overvåges nøje. Reduktion af den samlede daglige naproxen-dosis bør overvejes (se pkt. 4.4 og 5.2). Når en samlet daglig dosis på 1.000 mg naproxen (500 mg to gange dagligt) ikke er hensigtsmæssig, bør der anvendes alternativ behandling med en lavere styrke af naproxen eller andre NSAID’er som ikke er kombinationspræparat, og derudover bør behovet for fortsat gastrobeskyttende behandling revurderes.

Emoxenduo er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 5.2).

*Ældre (> 65 år)*

Ældre personer har øget risiko for at få alvorlige følger af bivirkninger (se pkt. 4.4 og 5.2). Den laveste effektive dosis bør anvendes. Når en samlet daglig dosis på 1.000 mg naproxen (500 mg to gange dagligt) ikke er hensigtsmæssig (f.eks. hos ældre personer med nedsat nyrefunktion eller lav kropsvægt), bør der anvendes alternativ behandling med en lavere styrke af naproxeneller andre NSAID’er som ikke er kombinationspræparat, og derudover bør behovet forfortsat gastrobeskyttende behandling revurderes.

*Pædiatrisk population*

Emoxenduos sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0‑18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Emoxenduo skal synkes hele med vand, og må ikke deles, tygges eller knuses.

De farmakokinetiske egenskaber af tabletterne med modificeret udløsning kan ændres, hvis tabletterne deles, tygges eller knuses.

Det anbefales, at Emoxenduo tages mindst 30 minutter før indtagelse af føde (se pkt. 5.2).

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for substituerede benzimidazoler.
* Anamnese med astma, urticaria eller allergiske reaktioner induceret ved administration af acetylsalicylsyre eller andre NSAID’er (se pkt. 4.4).
* Tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.6).
* Svært nedsat leverfunktion (f.eks. Child-Pugh C).
* Svær hjerteinsufficiens.
* Svært nedsat nyrefunktion.
* Aktivt peptisk ulceration (se pkt. 4.4, Gastrointestinale påvirkninger *Naproxen*).
* Gastrointestinal blødning, cerebrovaskulær blødning eller andre blødningsforstyrrelser (se pkt. 4.4, Hæmatologiske påvirkninger).
* Emoxenduo må ikke anvendes samtidig med atazanavir og nelfinavir (se pkt. 4.4 og 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Generelt

Kombinationen af Emoxenduo og NSAID’er, herunder selektive cyclooxygenase-2-hæmmere, bør undgås på grund af de kumulative risici for inducering af alvorlige NSAID-relaterede bivirkninger. Emoxenduo kan anvendes sammen med lavdosis acetylsalicylsyre (se pkt. 4.5).

Bivirkningerne af naproxen kan mindskes ved at anvende den laveste effektive dosis i kortest mulig tid, der er nødvendig for at kontrollere symptomerne (se pkt. 4.2 og gastrointestinale og kardiovaskulære risici nedenfor).

For at undgå overbehandling bør den ordinerende læge med klinisk relevante intervaller, baseret på individuelle risici samt den underliggende behandlede sygdoms karakteristika og sværhedsgrad, vurdere om tilstrækkelig smertekontrol er muligt med lavere doser af NSAID som ikke-kombinationspræparat.

Når en samlet daglig dosis på 1.000 mg naproxen (500 mg to gange dagligt) ikke er hensigtsmæssig, bør der anvendes alternativ behandling med en lavere styrke af naproxen eller andre NSAID’er som ikke er kombinationspræparat, og derudover bør behovet for fortsat gastrobeskyttende behandling revurderes.

Risikofaktorer for at udvikle NSAID-relaterede gastrointestinale komplikationer omfatter høj alder, samtidig brug af antikoagulantia, kortikosteroider, andre NSAID’er inklusive lavdosis acetylsalicylsyre, svær kardiovaskulær sygdom, Helicobacter pylori-infektion samt anamnese med ulcus ventriculi og/eller ulcus duodeni og øvre gastrointestinal blødning.

Hos patienter med følgende sygdomme bør naproxen kun anvendes efter omhyggelig vurdering af benefit/risk-forholdet:

* Inducerbare porfyrier
* Systemisk lupus erythematosus og MCTD (mixed connective tissue disease), da der er blevet beskrevet sjældne tilfælde af aseptisk meningitis hos disse patienter.

Patienter i langtidsbehandling (især patienter, der behandles i mere end et år) bør overvåges regelmæssigt.

Ældre

Naproxen: Ældre personer har øget risiko for at få bivirkninger, især gastrointestinal blødning og perforation, som kan være dødelige (se pkt. 4.2 og 5.2). Emoxenduos indhold af esomeprazol reducerede forekomsten af ulcera hos ældre personer.

Gastrointestinale påvirkninger

Naproxen: Gastrointestinal blødning, ulceration eller perforation, som kan være dødelige, er rapporteret ved alle NSAID’er under alle tidspunkter af behandlingen, med eller uden advarselssymptomer eller alvorlige gastrointestinale fortilfælde.

Risikoen for gastrointestinal blødning, ulceration eller perforation er øget ved højere doser af NSAID, hos patienter med ulcus i anamnesen, særligt med samtidig blødning eller perforation (se pkt. 4.3), og hos ældre personer. Disse patienter bør indlede behandlingen med den laveste tilgængelige dosis. Kombinationsbehandling med beskyttende midler (f.eks. misoprostol eller protonpumpehæmmere) bør overvejes til disse patienter samt til patienter med behov for samtidig behandling med lavdosis acetylsalicylsyre eller andre lægemidler, som sandsynligt vil øge risikoen for gastrointestinale bivirkninger (se nedenfor og pkt. 4.5). Esomeprazol er en protonpumpehæmmer.

Patienter, især ældre personer, med gastrointestinal toksicitet i anamnesen bør indberette alle usædvanlige abdominale symptomer (særligt gastrointestinal blødning) og i særdeleshed ved behandlingens begyndelse.

Der bør udvises forsigtighed hos patienter, der får NSAID og samtidig behandling med lægemidler, som øger risikoen for ulceration eller blødning, såsom orale kortikosteroider, antikoagulantia såsom warfarin, selektive serotoningenoptagelseshæmmere eller trombocytfunktionshæmmere såsom acetylsalicylsyre (se pkt. 4.5 vedrørende brug af Emoxenduo og lavdosis acetylsalicylsyre).

Komplikationer fra ulcera, såsom blødning, perforation og obstruktion, blev ikke undersøgt i studierne med Emoxenduo.

Hvis det opstår gastrointestinal blødning eller ulceration hos patienter i behandling med Emoxenduo, skal behandlingen seponeres (se pkt. 4.3).

NSAID’er bør anvendes med forsigtighed til patienter med gastrointestinale sygdomme i anamnesen (colitis ulcerosa, Crohns sygdom), da behandling med NSAID kan forværre disse tilstande (se pkt. 4.8).

Esomeprazol: Ved forekomst af et eller flere alarmerende symptomer (f.eks. betydeligt, utilsigtet vægttab, tilbagevendende opkastning, dysfagi, hæmatemese eller melæna), og ved mistanke om eller forekomst af ulcus ventriculi, bør malignitet udelukkes, da behandling med esomeprazol kan dæmpe symptomerne og forsinke en diagnose.

Der kan stadig forekomme dyspepsi på trods af tilsætning af esomeprazol til kombinationstabletten (se pkt. 5.1).

Behandling med protonpumpehæmmere kan føre til en let forøget risiko for gastrointestinale infektioner, såsom Salmonella og Campylobacter (se pkt. 5.1).

Esomeprazol kan, som alle syreblokerende lægemidler, reducere absorptionen af vitamin B12 (cyancobalamin) som følge af hypo- eller aklorhydri. Dette bør tages i betragtning ved langtidsbehandling af patienter, som lider af vitamin B12-mangel eller har risikofaktorer som kan forårsage nedsat absorption af vitamin B12.

Kardiovaskulære og cerebrovaskulære påvirkninger

Naproxen: Patienter med hypertension og/eller let til moderat kongestiv hjerteinsufficiens i anamnesen, skal have fyldestgørende kontrol og rådgivning, da væskeretention og ødemer er rapporteret i forbindelse med behandling med NSAID.

Kliniske studier og epidemiologiske data tyder på, at der kan være en let forøget risiko for arterielle tromboser (f.eks. myokardieinfarkt og apopleksi) ved brug af coxiber og visse NSAID (specielt i høje doser og ved langtidsbehandling). Selv om data tyder på, at brug af naproxen (1.000 mg dagligt) er forbundet med en lavere risiko, kan risikoen ikke udelukkes helt.

Patienter med ukontrolleret hypertension, kongestiv hjerteinsufficiens, diagnosticeret iskæmisk hjertesygdom, perifer arteriel sygdom og/eller cerebrovaskulær sygdom bør kun behandles med naproxen efter nøje overvejelser. Ligeledes bør langtidsbehandling af patienter med risiko for kardiovaskulære hændelser (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus, rygning) kun ske efter nøje overvejelse.

Renale påvirkninger

*Naproxen:* Langtidsanvendelse af NSAID’er har medført renal papilnekrose og andre nyreskader. Der er også set renal toksicitet hos patienter, hvor renale prostaglandiner har en kompensatorisk rolle i opretholdelsen af den renale perfusion. Administration af NSAID til disse patienter kan medføre en dosisafhængig reduktion i dannelsen af prostaglandin, og, sekundært, i den renale blodgennemstrømning, hvilket kan udløse åbenbar renal dekompensation. Risikoen for disse reaktioner er størst hos ældre personer og patienter med nedsat nyrefunktion, hypovolæmi, hjerteinsufficiens, leverdysfunktion, saltmangel samt patienter, som tager diuretika, angiotensin-konverterende enzym (ACE)-hæmmere eller angiotensin II-receptorantagonister. Seponering af NSAID-behandling medfører normalt en tilbagevenden til tilstanden, som den var før behandlingen (se også nedenfor og pkt. 4.2 og 4.5).

Akut tubulointerstitial nefrit (TIN) er blevet observeret hos patienter, som indtager produkter, der indeholder esomeprazol og naproxen, og kan opstå på et hvilket som helst tidspunkt under behandling med Emoxenduo (se afsnit 4.8). Akut tubulointerstitial nefrit kan udvikle sig til nyresvigt.

Hvis der er formodning om TIN, skal behandlingen med Emoxenduo afbrydes og en egnet behandling igangsættes hurtigst muligt.

Brug til patienter med nedsat nyrefunktion

Da naproxen og dets metabolitter i stor udstrækning (95%) elimineres ved urinudskillelse via glomerulær filtration, bør det anvendes med stor forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion, og overvågning af serumkreatinin og/eller kreatininclearance tilrådes hos disse patienter. Emoxenduo er kontraindiceret hos patienter med en kreatininclearance på mindre end 30 ml/minut ved baseline (se pkt. 4.3).

Hæmodialyse nedsætter ikke plasmakoncentrationen af naproxen på grund af dets høje proteinbinding.

Nogle patienter, særligt dem, hvis renale blodgennemstrømning er kompromitteret på grund af ekstracellulær volumendepletion, levercirrose, natriumrestriktion, kongestiv hjerteinsufficiens og eksisterende nyresygdom, bør have vurderet nyrefunktionen før og under behandlingen med Emoxenduo. Nogle ældre patienter, hos hvem der kan forventes nedsat nyrefunktion, samt patienter, der anvender diuretika, ACE-hæmmere eller angiotensin II-receptorantagonister, hører også til i denne kategori. En reduktion i den daglige dosis bør overvejes for at undgå mulig høj akkumulering af naproxen-metabolitter hos disse patienter.

Leverpåvirkninger

Der kan forekomme stigninger i en eller flere levertal hos patienter, der tager NSAID. Leverabnormaliteter kan være forårsaget af overfølsomhed snarere end decideret toksicitet. Der er blevet rapporteret sjældne tilfælde af alvorlige leverreaktioner, herunder gulsot og fatal fulminant hepatitis, levernekrose og leversvigt, som i nogle tilfælde havde dødelig udgang.

*Hepatorenalt syndrom*

Brug af NSAID’er kan være forbundet med akut nyresvigt hos patienter med svær levercirrose. Disse patienter har ofte også samtidig koagulopati relateret til utilstrækkelig syntese af koagulationsfaktorer. Trombocythæmmende virkninger forbundet med naproxen kan øge risikoen for alvorlig blødning yderligere hos disse patienter.

Hæmatologiske påvirkninger

Naproxen: Patienter, der har koagulationsforstyrrelser eller får behandling med lægemidler, som interfererer med hæmostasen, bør observeres nøje, hvis der administreres lægemidler, der indeholder naproxen.

Patienter, der har en høj blødningsrisiko og patienter i fuld antikoagulationsbehandling (f.eks. dicoumarolderivater), kan have øget blødningsrisiko, hvis de samtidig får lægemidler, der indeholder naproxen (se pkt. 4.5).

Naproxen nedsætter trombocytaggregationen og forlænger blødningstiden. Denne virkning skal tages i betragtning, når blødningstiderne bestemmes.

Hvis der opstår aktiv og klinisk signifikant blødning fra et hvilket som helst sted hos patienter, der får Emoxenduo, bør behandlingen seponeres.

Øjenpåvirkninger

*Naproxen:* Da der er set bivirkninger relateret til øjnene i dyrestudier med NSAID, anbefales det, at der udføres en øjenundersøgelse, hvis der opstår en ændring eller forstyrrelse i synet.

Hudpåvirkninger

*Naproxen:* Der er blevet rapporteret alvorlige hudreaktioner, hvoraf nogle var med dødelig udgang eller livstruende, herunder eksfoliativ dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), og lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), i forbindelse med brug af NSAID’er (se pkt. 4.8). Risikoen for sådanne reaktioner synes at være størst tidligt i behandlingen, idet de fleste hudreaktioner indtræder inden for behandlingens første måned. Emoxenduo skal permanent seponeres ved det første tegn på hududslæt, slimhindelæsioner eller andre tegn på en overfølsomhedsreaktion.

*Esomeprazol:* Protonpumpehæmmere er forbundet med meget sjældne tilfælde af subakut kutan lupus erythematosus (SCLE). Hvis sådanne hudreaktioner forekommer, navnlig på hudområder udsat for sol, og er ledsaget af artralgi, bør patienten straks søge læge, og lægen bør overveje at seponere Emoxenduo. SCLE efter tidligere behandling med en protonpumpehæmmer kan øge risikoen for SCLE med andre protonpumpehæmmere.

Anafylaktiske (anafylaktoide) reaktioner

*Naproxen:* Der kan forekomme overfølsomhedsreaktioner hos modtagelige personer. Anafylaktiske (anafylaktoide) reaktioner kan forekomme hos både patienter med og uden tidligere historik af overfølsomhed eller eksponering for acetylsalicylsyre, andre NSAID’er eller lægemidler indeholdende naproxen. De kan også forekomme hos personer med angioødem, bronkospastisk reaktivitet (f.eks. astma), rhinitis og nasalpolypper i anamnesen.

Eksisterende astma

*Naproxen:* Brug af acetylsalicylsyre hos patienter med astma, der er følsomme over for acetylsalicylsyre, er blevet forbundet med svær bronkospasme, som kan være dødelig. Da krydsreaktivitet, herunder bronkospasme, mellem acetylsalicylsyre og andre NSAID’er er blevet rapporteret hos sådanne acetylsalicylsyrefølsomme patienter, bør Emoxenduo ikke administreres til patienter med denne form for acetylsalicylsyrefølsomhed (se pkt. 4.3) og det bør anvendes med forsigtighed hos patienter med eksisterende astma.

Inflammation

*Naproxen:* Naproxens antipyretiske og antiinflammatoriske aktiviteter kan reducere feber og andre tegn på betændelse og derved mindske deres anvendelighed som diagnostiske tegn.

Fertilitet hos kvinder

Ligesom for alle andre lægemidler, der hæmmer cyclooxygenase-/prostaglandinsyntesen, kan brug af Emoxenduo nedsætte fertiliteten hos kvinder og frarådes til kvinder, der forsøger at blive gravide. Hos kvinder, som har svært ved at blive gravide, eller bliver undersøgt for infertilitet, bør seponering af Emoxenduo overvejes (se pkt. 4.6).

Kombination med andre lægemidler

Samtidig administration af atazanavir og protonpumpehæmmere frarådes (se pkt. 4.5). Hvis kombinationen af atazanavir og en protonpumpehæmmer vurderes at være uundgåelig, anbefales tæt klinisk overvågning (f.eks. virusbelastning) samtidig med øgning af atazanavir-dosis til 400 mg med 100 mg ritonavir; esomeprazol 20 mg bør ikke overskrides, og Emoxenduo må derfor ikke anvendes samtidig med atazanavir (se pkt. 4.3).

Esomeprazol er en CYP2C19-hæmmer. Ved start eller afslutning af behandling med esomeprazol bør potentialet for interaktioner med lægemidler, der metaboliseres via CYP2C19, tages med i betragtning. Der er observeret en interaktion mellem clopidogrel og esomeprazol (se pkt. 4.5). Den kliniske relevans af denne interaktion er uafklaret. Som en sikkerhedsforanstaltning frarådes samtidig brug af esomeprazol og clopidogrel.

Hypomagnesiæmi

Der er rapporteret svær hypomagnesiæmi hos patienter, der er blevet behandlet med protonpumpehæmmer som esomeprazol i mindst tre måneder og i de fleste tilfælde i et år. Alvorlige tegn på hypomagnesiæmi, såsom træthed, tetani, delirium, kramper, svimmelhed og ventrikulær arytmi kan forekomme, men kan begynde stille og kan derfor blive overset. Hos de fleste berørte patienter forbedredes hypomagnesiæmi efter magnesiumerstatning og seponering af protonpumpehæmmere.

Det bør overvejes at måle serummagnesium før opstart og herefter regelmæssigt under behandlingen for patienter, der forventes at være i langtidsbehandling eller som tager protonpumpehæmmere med digoxin eller lægemidler der kan forårsage hypomagnesiæmi (f.eks. diuretika).

Knoglefraktur

Protonpumpehæmmere kan, især hvis de anvendes i høje doser og over lang tid (> 1 år), i beskedent omfang øge risikoen for hofte-, håndleds- og rygsøjlefraktur, overvejende hos ældre personer eller ved tilstedeværelse af andre anerkendte risikofaktorer. Observationsstudier tyder på, at protonpumpehæmmere kan øge den generelle risiko for fraktur med 10‑40 %. En del af denne forøgelse kan skyldes andre risikofaktorer. Patienter med risiko for osteoporose bør modtage behandling i overensstemmelse med aktuelle, kliniske retningslinjer, og de bør have et tilstrækkeligt indtag af vitamin D og calcium.

Interferens med laboratorieprøver

Forhøjet Chromogranin A (CgA) kan interferere med undersøgelser for neuroendokrine tumorer. For at undgå denne forstyrrelse bør behandlingen med Emoxenduo seponeres mindst 5 dage inden måling af CgA (se pkt. 5.1). Hvis indholdet af CgA og gastrin ikke er returneret til referenceområdet ved den første måling, bør målingen gentages 14 dage efter seponering af behandlingen med protonpumpehæmmeren.

Emoxenduo indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Emoxenduo indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Kontraindikationer ved samtidig brug (se pkt. 4.3)

*Antiretrovirale stoffer*

Det er blevet rapporteret, at omeprazol, racematet af D+S omeprazol (esomeprazol), interagerer med nogle antiretrovirale lægemidler. Den kliniske betydning og mekanismerne bag disse interaktioner er ikke altid kendt. Forhøjet gastrisk pH under omeprazol-behandling kan ændre absorptionen af det antiretrovirale lægemiddel. Andre mulige interaktionsmekanismer er via CYP2C19. For nogle antiretrovirale lægemidler, såsom atazanavir og nelfinavir, er der rapporteret om nedsatte serumniveauer ved samtidig administration af omeprazol. Samtidig administration af omeprazol (40 mg én gang dagligt) med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg til raske forsøgspersoner resulterede i en væsentlig reduktion i atazanavir-eksponering (ca. 75 % fald i AUC, Cmax og Cmin). En forøgelse af atazanavir-dosen til 400 mg kompenserede ikke for indvirkningen af omeprazol på atazanavir-eksponering. Samtidig administration af omeprazol (40 mg dagligt) reducerede nelfinavirs gennemsnitlige AUC, Cmax og Cmin med 36‑39 %, og den gennemsnitlige AUC, Cmax og Cmin af den farmakologisk aktive metabolit M8 blev reduceret med 75‑92 %.

Der er blevet rapporteret forøgede serumniveauer for andre antiretrovirale lægemidler såsom saquinavir. Der er også nogle antiretrovirale lægemidler, for hvem der er blevet rapporteret uændrede serumniveauer, når de blev givet sammen med omeprazol.

Der er ikke udført interaktionsstudier med Emoxenduo og atazanavir. På grund af de lignende farmakodynamiske og farmakokinetiske egenskaber af omeprazol og esomeprazol, frarådes samtidig brug af atazanavir og nelfinavir med esomeprazol imidlertid, og samtidig administration med Emoxenduo er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Forsigtighedsregler ved samtidig brug

*Andre analgetika, herunder selektive cyclooxygenase-2-hæmmere*

Samtidig brug af to eller flere NSAID’er bør undgås, da det kan øge risikoen for bivirkninger, især gastrointestinale ulcera og blødning. Samtidig brug af Emoxenduo og andre NSAID’er, med undtagelse af lavdosis acetylsalicylsyre (≤ 325 mg/dag), frarådes (se pkt. 4.4).

*Acetylsalicylsyre*

Emoxenduo kan administreres ved behandling med lavdosis acetylsalicylsyre (≤ 325 mg/dag). I kliniske studier havde patienter, der tog Emoxenduo i kombination med lavdosis acetylsalicylsyre, ikke en øget forekomst af ulcus ventriculi sammenlignet med patienter, der tog Emoxenduo alene (se pkt. 5.1). Dog kan samtidig brug af acetylsalicylsyre og Emoxenduo stadig øge risikoen for alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.4 og 4.8).

Kliniske farmakodynamiske data tyder på, at samtidig brug af naproxen i mere end én dag i træk kan hæmme virkningen af lavdosis acetylsalicylsyre på trombocytaktiviteten, og denne hæmning kan fortsætte i op til flere dage efter seponering af naproxen-behandlingen. Den kliniske relevans af denne interaktion er ikke kendt.

*Tacrolimus*

Som med alle NSAID’er er der en mulig risiko for nefrotoksicitet, når naproxen administreres samtidig med tacrolimus. Det er blevet rapporteret, at samtidig administration af esomeprazol øger serumniveauerne for tacrolimus. Der skal udføres øget overvågning af tacrolimus-koncentrationen samt nyrefunktionen (kreatininclearance) under behandlingen med Emoxenduo, og doseringen af tacrolimus skal justeres, hvis det er nødvendigt.

*Ciclosporin*

Som med alle NSAID’er skal der udvises forsigtighed ved samtidig administration med ciclosporin på grund af den øgede risiko for nefrotoksicitet.

*Diuretika*

Kliniske studier samt observationer efter markedsføring har vist, at NSAID’er kan reducere den natriuretiske virkning af furosemid og thiazider hos nogle patienter. Dette respons er blevet tilskrevet hæmning af renal prostaglandinsyntese. Ved samtidig behandling med NSAID’er bør patienten observeres nøje for tegn på nyresvigt, samt for at sikre diuretisk virkning (se pkt. 4.4).

*Selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI’er)*

Samtidig brug af NSAID’er, herunder selektive COX-2-hæmmere og SSRI’er øger risikoen for gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4).

*Kortikosteroider*

Der er en øget risiko for gastrointestinal blødning, når kortikosteroider kombineres med NSAID’er, herunder selektive COX-2-hæmmere. Der bør udvises forsigtighed, når NSAID’er administreres samtidig med kortikosteroider (se pkt. 4.4).

*ACE-hæmmere/angiotensin II-receptorantagonister*

Rapporter tyder på, at NSAID’er kan mindske den antihypertensive virkning af ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister. NSAID’er kan også øge risikoen for nedsat nyrefunktion forbundet med brugen af ACE-hæmmere eller angiotensin II-receptorantagonister. Kombinationen af NSAID’er og ACE-hæmmere eller angiotensin II-receptorantagonister bør gives med forsigtighed til patienter, der er ældre, volumendepleterede eller har nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

*Digoxin*

NSAID’er kan øge plasmaniveauerne af hjerteglykosider, når de administreres sammen med hjerteglykosider såsom digoxin.

*Lithium*

NSAID’er har medført en stigning i plasmaniveauerne af lithium og en reduktion i renal clearance af lithium. Disse virkninger er blevet tilskrevet hæmning af renal prostaglandinsyntese forårsaget af NSAID. Når NSAID’er og lithium administreres samtidigt, skal patienterne derfor observeres nøje for tegn på lithiumtoksicitet.

*Methotrexat*

Ved samtidig administration med protonpumpehæmmere er der rapporteret en stigning i methotrexat-niveauerne hos nogle patienter. Det er blevet rapporteret, at NSAID’er reducerer den tubulære sekretion af methotrexat i en dyremodel. Dette kan tyde på, at både esomeprazol og naproxen kan øge toksiciteten af methotrexat. Den kliniske relevans er sandsynligvis større hos patienter, der får høje doser methotrexat, og hos patienter med renal dysfunktion. Der skal udvises forsigtighed, når Emoxenduo administreres samtidig med methotrexat. Ved administration af højdosis methotrexat anbefales midlertidig seponering af Emoxenduo.

*Sulfonylurinstoffer, hydantoiner*

Naproxen er kraftigt bundet til plasmaalbumin. Det har således et teoretisk potentiale for interaktion med andre albuminbundne lægemidler såsom sulfonylurinstoffer og hydantoiner. Patienter, der får samtidig behandling med naproxen og et hydantoin, sulfonamid eller sulfonylurinstof, bør observeres med henblik på dosisjustering efter behov.

*Clopidogrel*

Resultater fra studier med raske forsøgspersoner har vist en farmakokinetisk (PK)/farmakodynamisk (PD) interaktion mellem clopidogrel (300 mg mætningsdosis/75 mg daglig vedligeholdelsesdosis) og esomeprazol (40 mg oralt dagligt), hvilket resulterede i nedsat eksponering for den aktive metabolit af clopidogrel med gennemsnitligt 40 % og resulterede i nedsat maksimal hæmning af (ADP‑induceret) trombocytaggregering med gennemsnitligt 14 %.

I et studie med raske forsøgspersoner var der en nedsat eksponering på næsten 40 % af den aktive metabolit af clopidogrel, når der blev givet en fast dosiskombination med esomeprazol 20 mg og acetylsalicylsyre 81 mg samtidigt med clopidogrel, sammenlignet med clopidogrel alene. De maksimale niveauer for hæmning af (ADP-induceret) trombocytaggregering hos disse forsøgspersoner var imidlertid ens i begge grupper.

Der er ikke udført kliniske interaktionsstudier mellem clopidogrel og fast dosiskombinationen af naproxen + esomeprazol (Emoxenduo).

Inkonsistente data vedrørende kliniske implikationer af en PK-/PD-interaktion af esomeprazol, hvad angår større kardiovaskulære hændelser, er rapporteret fra både observationsstudier og kliniske studier. Som sikkerhedsforanstaltning bør samtidig brug af Emoxenduo og clopidogrel frarådes (se pkt. 4.4).

*Antikoagulantia og trombocytfunktionshæmmere*

NSAID’er kan forstærke virkningen af orale antikoagulantia (f.eks. warfarin, dicoumarol), hepariner og trombocytaggregationshæmmere (se pkt. 4.4).

Samtidig administration af 40 mg esomeprazol til warfarin-behandlede patienter viste, at koagulationstiderne lå inden for det accepterede interval på trods af en let stigning i dalplasmakoncentrationen af den mindre potente R-isomer af warfarin. Efter markedsføring er der imidlertid indberettet tilfælde af forhøjet INR af klinisk betydning under samtidig behandling med warfarin. Der anbefales nøje overvågning, når behandling med warfarin eller andre coumarinderivater påbegyndes og afsluttes.

*Beta-receptorblokkere*

Naproxen og andre NSAID’er kan reducere den antihypertensive virkning af propranolol og andre betablokkere.

*Probenecid*

Samtidig brug af probenecid øger plasmaniveauerne af naproxen-anionen og forlænger plasmahalveringstiden betydeligt.

*Lægemidler med gastrisk pH-afhængig absorption*

Den mavesyrehæmmende virkning under behandlingen med esomeprazol og andre protonpumpehæmmere kan nedsætte eller øge absorptionen af lægemidler med gastrisk pH-afhængig absorption. Som med andre lægemidler, der nedsætter den intragastriske surhedsgrad, kan absorptionen af lægemidler såsom ketoconazol, itraconazol, posaconazol og erlotinib nedsættes under behandling med esomeprazol, mens absorptionen af lægemidler, såsom digoxin, kan øges under behandling med esomeprazol. Samtidig brug med posaconazol og erlotinib bør undgås. Samtidig behandling med omeprazol (20 mg dagligt) og digoxin hos raske forsøgspersoner øgede biotilgængeligheden af digoxin med 10 % (op til 30 % hos to ud af ti forsøgspersoner).

Andre oplysninger vedrørende lægemiddelinteraktioner

Studier som evaluerede samtidig administration af esomeprazol og enten naproxen (non-selektivt NSAID) eller rofecoxib (selektivt COX-2 NSAID), identificerede ingen klinisk relevante interaktioner.

Som med andre NSAID’er kan samtidig administration af cholestyramin forsinke absorptionen af naproxen.

Hos raske forsøgspersoner resulterede samtidig administration af 40 mg esomeprazol i en stigning på 32 % i arealet under plasmakoncentrationstidskurven (AUC) og en forlængelse af eliminationshalveringstiden (t1/2) på 31 %, men det resulterede ikke i en signifikant stigning i de maksimale plasmaniveauer af cisaprid. Det let forlængede QTc-interval, der blev observeret efter administration af cisaprid alene, blev ikke yderligere forlænget, når cisaprid blev givet i kombination med esomeprazol (se også pkt. 4.4).

Esomeprazol har vist sig ikke at have nogen klinisk relevante virkninger på farmakokinetikken af amoxicillin eller quinidin.

Esomeprazol hæmmer CYP2C19, det vigtigste esomeprazol-metaboliserende enzym. Esomeprazol metaboliseres også af CYP3A4. Følgende er blevet observeret i forhold til disse enzymer:

* Samtidig administration af 30 mg esomeprazol resulterede i et fald på 45 % i clearance af CYP2C19-substratet diazepam. Det er usandsynligt, at denne interaktion er af klinisk relevans.
* Samtidig administration af 40 mg esomeprazol resulterede i en stigning på 13 % i dalplasmaniveauer af phenytoin hos epileptiske patienter.
* Samtidig administration af esomeprazol og en kombineret hæmmer af CYP2C19 og CYP3A4, såsom voriconazol, kan resultere i mere end en fordobling af eksponeringen for esomeprazol.
* Samtidig administration af esomeprazol og en CYP3A4-hæmmer, clarithromycin (500 mg to gange dagligt), resulterede i en fordobling af eksponeringen (AUC) for esomeprazol.

Dosisjustering af esomeprazol er ikke nødvendig i nogen af disse tilfælde.

Lægemidler, der vides at inducere CYP2C19 eller CYP3A4 eller begge (såsom rifampicin og prikbladet perikum), kan føre til nedsatte serumniveauer af esomeprazol ved at øge metabolismen af esomeprazol.

Omeprazol såvel som esomeprazol virker som hæmmere af CYP2C19. Omeprazol, givet i 40 mg doser til raske forsøgspersoner i et crossover-studie, øgede Cmax og AUC for cilostazol med henholdsvis 18 % og 26 %, og øgede den aktive metabolit med henholdsvis 29 % og 69 %.

Data fra dyrestudier tyder på, at NSAID’er kan øge risikoen for konvulsioner forbundet med antibiotika i form af quinoloner. Patienter, der tager quinoloner, kan have en øget risiko for at udvikle konvulsioner.

Interaktion mellem lægemidler/laboratorieprøver

Naproxen kan nedsætte trombocytaggregationen og forlænge blødningstiden. Denne virkning skal tages i betragtning, når blødningstiderne bestemmes.

Administrationen af naproxen kan resultere i øgede urinværdier for 17-ketogene steroider som følge af en interaktion mellem lægemidlet og/eller dets metabolitter med m-di-nitrobenzen, som anvendes i denne analyse. Selvom 17-hydroxy-kortikosteroidmålinger (Porter-Silber-test) ikke ser ud til at være artefaktuelt ændrede, foreslås det, at behandlingen med naproxen afbrydes midlertidigt 72 timer før der udføres binyrefunktionstest, hvis Porter-Silber-testen skal anvendes.

Naproxen kan påvirke med nogle urinanalyser af 5-hydroxyindoleddikesyre (5HIAA).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

*Naproxen:*

Hæmning af prostaglandinsyntese kan have en skadelig indvirkning på graviditeten og/eller embryonal/føtal udvikling. Data fra epidemiologiske studier tyder på, at der er en øget risiko for spontan abort og hjertemisdannelser samt gastroschise efter brug af en prostaglandinsyntesehæmmer tidligt i graviditeten. Den absolutte risiko for kardiovaskulær misdannelse var øget fra mindre end 1 % til ca. 1,5 %. Risikoen antages at stige med øget dosis og behandlingsvarighed. Hos dyr har administration af en prostaglandinsyntese­hæmmer vist sig at medføre øget hyppighed af fostertab før og efter implantation samt embryoføtal død. Endvidere er der blevet rapporteret om en øget forekomst af forskellige misdannelser, herunder kardiovaskulære, hos dyr, der har fået en prostaglandin­syntesehæmmer under den organogenetiske periode (se pkt. 5.3).

Emoxenduo bør ikke gives til kvinder, der forsøger at blive gravide, eller under graviditetens første og andet trimester, medmindre den potentielle fordel for patienten opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Fra uge 20 af graviditeten og fremefter kan anvendelse af Emoxenduo forårsage oligo-hydroamnios som følge af renal dysfunktion hos fosteret. Dette kan forekomme kort efter behandlingsstart og er oftest reversibelt ved seponering. Der er yderligere rapporteret om ductus arteriosus‑forsnævring ved behandling i andet semester, hvoraf de fleste tilfælde gik over ved efter seponering af behandling.

Hvis naproxen anvendes af en kvinde, der forsøger at blive gravid, eller under graviditetens første og andet trimester, bør dosis være så lav og behandlingstiden så kort som mulig.

Antenatal overvågning for oligo-hydroamnios og ductus arteriosus‑forsnævring bør overvejes ved flere dages eksponering for Emoxenduo fra gestationsuge 20 og frem. Emoxenduo bør seponeres hvis oligo-hydroamnios eller ductus arteriosus‑forsnævring forekommer.

Under graviditetens tredje trimester kan alle prostaglandinsyntesehæmmere udsætte fosteret for:

* kardiopulmonal toksicitet (med for tidlig forsnævring/lukning af ductus arteriosus og pulmonal hypertension)
* renal dysfunktion (se ovenstående)

Ved slutningen af graviditeten kan moderen og den nyfødte udsættes for:

* mulig forlængelse af blødningstiden, en antiaggregerende virkning, som kan forekomme selv ved meget lave doser
* hæmning af uteruskontraktioner, hvilket forhaler eller forlænger fødslen.

Derfor er Emoxenduo kontraindiceret under graviditetens tredje trimester (se pkt. 4.3).

*Esomeprazol:*

Der er begrænsede data fra brugen af esomeprazol til gravide kvinder. Data fra epidemiologiske studier, med et større antal eksponerede graviditeter med den racemiske blanding omeprazol, tyder ikke på misdannelser eller føtotoksiske virkninger. Dyrestudier med esomeprazol indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår embryonal/føtal udvikling. Dyrestudier med den racemiske blanding indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditet, fødsel eller postnatal udvikling.

Amning

Naproxen udskilles i små mængder i human modermælk. Det er ukendt, om esomeprazol udskilles i human modermælk. En publiceret case-rapport omhandlende den racemiske blanding omeprazol indikerede udskillelse af små mængder i human modermælk (vægtjusteret dosis < 7 %). Emoxenduo bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Brugen af NSAID’er såsom naproxen kan forringe fertiliteten hos kvinder. Brugen af Emoxenduo frarådes til kvinder, der forsøger at blive gravide (se pkt. 4.4).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning

Emoxenduo påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Dette er baseret på, at nogle af de bivirkninger, der er rapporteret efter brug af Emoxenduo, kan nedsætte reaktionsevnen.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af bivirkningsprofilen

Tabletformuleringen indeholder esomeprazol med øjeblikkelig frigivelse for at mindske forekomsten af gastrointestinale bivirkninger forårsaget af naproxen. Det er blevet påvist, at naproxen/esomeprazol, sammenlignet med naproxen alene, signifikant reducerer forekomsten af ulcus ventriculi samt øvre gastrointestinale bivirkninger associeret med NSAID (se pkt. 5.1).

Der blev ikke identificeret nye sikkerhedsrelaterede fund i den samlede studiepopulation (n = 1.157) under behandling med naproxen/esomeprazol sammenlignet med de veletablerede sikkerhedsprofiler for de individuelle aktive stoffer naproxen og esomeprazol.

Bivirkningstabel

Bivirkningerne er klassificeret efter hyppighed og systemorganklasse. Hyppighedskategorierne er defineret i henhold til følgende konvention: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data).

***Emoxenduo***

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret hos patienter, der tog naproxen/esomeprazol under kliniske studier.

|  | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  |  | infektion | diverticulitis |
| **Blod og lymfesystem** |  |  |  | eosinofili, leukopeni |
| **Immunsystemet** |  |  |  | overfølsomhedsreaktioner |
| **Metabolisme og ernæring** |  |  | appetitforstyrrelser | væskeretention, hyperkaliæmi, hyperurikæmi |
| **Psykiske forstyrrelser** |  |  | angst, depression, insomni | konfusion, unormale drømme |
| **Nervesystemet** |  | svimmelhed, hovedpine, smagsforstyrrelser | paræstesi, synkope | somnolens, tremor |
| **Øre og labyrint** |  |  | tinnitus, vertigo |  |
| **Hjerte** |  |  | arytmi, palpitationer | myokardieinfarkt, takykardi |
| **Vaskulære sygdomme** |  | hypertension |  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |  | astma, bronkospasme, dyspnø |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | dyspepsi | abdominalsmerter, obstipation, diarré, øsofagitis, flatulens, ulcus ventriculi/ulcus duodeni\*, gastritis, kvalme, opkastning | mundtørhed, ructus, gastrointestinal blødning, stomatitis | glossitis, hæmatemese, rektal blødning |
| **Hud og subkutane væv** |  | hududslæt | dermatitis, hyperhidrose, pruritus, urticaria | alopeci, ekkymose |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | artralgi | myalgi |  |
| **Nyrer og urinveje** |  |  |  | proteinuri, nyresvigt |
| **Det reproduktive system og mammae** |  |  |  | menstruationsforstyrrelser |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations­stedet** |  | ødem | asteni, træthed, pyreksi |  |
| **Undersøgelser** |  |  | unormale levertal, forhøjet serumkreatinin |  |

\* påvist ved planlagt rutinemæssig endoskopi

***Naproxen***

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret hos patienter, der tog naproxen under kliniske studier, og fra rapporter efter markedsføring.

|  | **Almindelig** | **Ikke almindelig/sjælden** | **Ikke kendt** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | diverticulitis | aseptisk meningitis, infektion, sepsis |  |
| **Blod og lymfesystem** |  | agranulocytose, aplastisk anæmi, eosinofili, granulocytopeni, hæmolytisk anæmi, leukopeni, lymfadenopati, pancytopeni, trombocytopeni |  |
| **Immunsystemet** |  | anafylaktiske reaktioner, anafylaktoide reaktioner, overfølsomhedsreaktioner |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  | appetitforstyrrelser, væskeretention, hyperglykæmi, hyperkaliæmi, hyperurikæmi, hypoglykæmi, vægtændringer |  |
| **Psykiske forstyrrelser** | depression, insomni | agitation, angst, konfusion, unormale drømme, hallucinationer, nervøsitet |  |
| **Nervesystemet** | Svimmelhed, døsighed, hovedpine, uklarhed, vertigo | kognitiv dysfunktion, koma, kramper, manglende koncentrationsevne, opticusneuritis, paræstesi, synkope, tremor |  |
| **Øjne** | synsforstyrrelser | sløret syn, konjunktivitis, cornea-uklarhed, papilødem, papillitis |  |
| **Øre og labyrint** | tinnitus, høreforstyrrelser | nedsat hørelse |  |
| **Hjerte** | palpitationer | arytmi, kongestivt hjerteinsufficiens, myokardieinfarkt, takykardi |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  | hypertension, hypotension, vaskulitis |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | dyspnø | astma, bronkospasme, eosinofil pneumoni, pneumoni, lungeødem, respirationsdepression |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | dyspepsi, abdominalsmerter, kvalme, opkastning, diarré, obstipation, halsbrand, peptiske ulcera, stomatitis | mundtørhed, øsofagitis, ulcus ventriculi, gastritis, glossitis, ructus, flatulens, ulcus ventriculi/ulcus duodeni, gastrointestinal blødning og/eller perforation, melæna, hæmatemese, pankreatitis, colitis, forværring af inflammatorisk tarmsygdom (colitis ulcerosa, Crohns sygdom), ikke-peptisk gastrointestinal ulceration, rektal blødning, ulcerøsstomatitis |  |
| **Lever og galdeveje** |  | kolestase, hepatitis, ikterus, leversvigt |  |
| **Hud og subkutane væv** | pruritus, ekkymose, purpura, hududslæt | alopeci, eksantem, urticaria, bulløse reaktioner herunder Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), erythema multiforme, erythema nodosum, fikseret lægemiddeludslæt (fixed drug eruption), lichen planus, systemisk lupus erythematosus, dermatitis pga. lysfølsomhed, lysfølsomheds reaktioner herunder sjældne tilfælde der minder om porfyria cutanea tarda (pseudoporfyri), eksfoliativ dermatitis, angioneurotisk ødem, pustulær reaktion | lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (se pkt. 4.4) |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | muskelsvaghed, myalgi |  |
| **Nyrer og urinveje** |  | glomerulær nefritis, hæmaturi, tubulointerstitial nefrit (som muligvis kan udvikle sig til nyresvigt), nefrotisk syndrom, oliguri/polyuri, proteinuri, nyresvigt, renal papillær nekrose, tubulær nekrose |  |
| **Det reproduktive system og mammae** |  | infertilitet, menstruationsforstyrrelser |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | træthed, ødem, svedtendens, tørst | asteni, utilpashed, pyreksi |  |
| **Undersøgelser** |  | unormale levertal, forlænget blødningstid, forhøjet serumkreatinin |  |

***Esomeprazol***

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret eller mistænkt i kliniske studier med esomeprazol som enteroformulering og/eller brug efter markedsføring. Ingen bivirkninger blev vurderet som værende dosisrelaterede.

|  | **Almindelig** | **Ikke-almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Blod og lymfesystem** |  |  | leukopeni, trombocytopeni | agranulocytose, pancytopeni |  |
| **Immun-systemet** |  |  | Overfølsomheds­reaktioner f.eks. feber, angioødem og anafylaktisk reaktion/shock |  |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  | perifert ødem | hyponatriæmi |  | hypomagnesiæmi; svær hypomagnesiæmi kan resultere i hypocalcæmi; hypomagnesiæmi kan også være forbundet med hypokaliæmi |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | insomni | agitation, konfusion, depression | aggression, hallucinationer |  |
| **Nervesystemet** | hovedpine | svimmelhed, paræstesi, somnolens | smagsforstyrrelser |  |  |
| **Øjne** |  |  | sløret syn |  |  |
| **Øre og labyrint** |  | vertigo |  |  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |  | bronkospasme |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | abdominal-smerter, diarré, flatulens, kvalme/ opkastning, obstipation, funduskirtelpolypper (benign) | mundtørhed | stomatitis, gastrointestinal candidiasis | mikroskopisk kolitis |  |
| **Lever og galdeveje** |  | forhøjede leverenzymer | hepatitis med eller uden ikterus | leversvigt, hepatisk encefalopati hos patienter med eksisterende leversygdom |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | dermatitis, pruritus, urticaria, udslæt | alopeci, lysfølsomhed | erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddel-reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) | subakut kutan lupus erythematosus (SCLE) (se pkt. 4.4) |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | fraktur på hofte, håndled eller rygsøjle (se pkt. 4.4) | artralgi, myalgi | muskelsvaghed |  |
| **Nyrer og urinveje** |  |  |  | tubulointerstitial nefrit (som muligvis kan udvikle sig til nyresvigt) |  |
| **Det reproduktive system og mammae** |  |  |  | gynækomasti |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations­stedet** |  |  | utilpashed, øget svedtendens |  |  |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Naproxen*

Kliniske studier og epidemiologiske data tyder på, at brug af coxiber og nogle NSAID’er (specielt i høje doser og ved langtidsbehandling) kan være forbundet med en let forøget risiko for arterielle trombotiske hændelser (f.eks. myokardieinfarkt eller apopleksi). Selvom data tyder på, at brug af naproxen (1.000 mg dagligt) kan være forbundet med en lavere risiko, kan risikoen ikke udelukkes helt (se pkt. 4.4).

Der er blevet rapporteret ødem, hypertension og hjertesvigt i forbindelse med NSAID-behandling.

De mest almindeligt observerede bivirkninger er gastrointestinale. Peptiske ulcera, perforation eller gastrointestinal blødning, som kan være dødelige, især hos ældre personer, kan forekomme (se pkt. 4.4). Kvalme, opkastning, diarré, flatulens, obstipation, dyspepsi, abdominalsmerter, melæna, hæmatemese, ulcerøsstomatitis, forværring af colitis og Crohns sygdom (se pkt. 4.4) er blevet rapporteret efter administration. Gastritis er blevet observeret mindre hyppigt.

Emoxenduo er blevet udviklet med esomeprazol for at reducere forekomsten af gastrointestinale bivirkninger forårsaget af naproxen, og det er påvist at Emoxenduo, sammenlignet med naproxen alene, reducerer forekomsten af ulcus ventriculi og/eller ulcus duodeni samt øvre gastrointestinale bivirkninger forårsaget af NSAID signifikant.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der foreligger ingen kliniske data vedrørende overdosering med Emoxenduo.

Eventuelle virkninger af overdosering med Emoxenduo forventes hovedsageligt at afspejle virkningerne af overdosering med naproxen.

*Symptomer*

*Relateret til overdosering med naproxen*

Betydelig overdosering med naproxen kan være karakteriseret ved letargi, svimmelhed, døsighed, smerter i epigastriet, abdominalt ubehag, halsbrand, fordøjelsesbesvær, kvalme, forbigående ændringer i leverfunktionen, hypoprotrombinæmi, renal dysfunktion, metabolisk acidose, apnø, desorientering eller opkastning.

Gastrointestinal blødning kan forekomme. Hypertension, akut nyresvigt, respirationsdepression og koma kan forekomme, men er sjældne. Der er blevet rapporteret anafylaktoide reaktioner ved terapeutisk indtag af NSAID’er, og dette kan forekomme efter overdosering. Nogle få patienter har oplevet konvulsioner, men det er uklart, om dette var relateret til lægemidlet eller ej. Det vides ikke, hvilken dosis af lægemidlet der vil være livstruende.

*Relateret til overdosering med esomeprazol*

De symptomer, der er beskrevet i forbindelse med bevidst overdosering med esomeprazol (begrænset erfaring med doser på over 240 mg/dag), er forbigående. Enkeltdoser på 80 mg esomeprazol gav ikke anledning til hændelser.

*Behandling*

*Relateret til naproxen*

Patienterne bør have symptomatisk og understøttende behandling efter overdosering med NSAID, dette gælder især med hensyn til gastrointestinale påvirkninger og nyreskade. Der findes ingen specifikke antidoter.

Hæmodialyse nedsætter ikke plasmakoncentrationen af naproxen på grund af den høje grad af proteinbinding. Emesis og/eller aktivt kul (60-100 g hos voksne, 1-2 g/kg hos børn) og/eller osmotisk laksantia kan være indiceret hos patienter, der tilses inden for 4 timer efter indtagelse med symptomer eller efter en stor overdosis. Forceret diurese, alkalinisering af urin eller hæmoperfusion kan muligvis ikke anvendes på grund af den høje proteinbinding.

*Relateret til esomeprazol*

Der kendes ingen specifik antidot. Esomeprazol bindes i udstrakt grad til plasmaproteiner og er derfor vanskeligt at fjerne ved dialyse. Som ved alle tilfælde af overdosering bør behandlingen være symptomatisk, og der bør indledes almindelig understøttende behandling.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Non-steroide antiinflammatoriske og antirheumatiske midler, propionsyre-derivater, ATC-kode: M01AE52.

Virkningsmekanisme

Emoxenduo er udviklet som en tabletformulering med sekventiel frigivelse, hvor et lag af esomeprazolmagnesium med øjeblikkelig frigivelse er kombineret med en enteroovertrukket naproxenkerne med forsinket frigivelse. Som følge heraf frigives først esomeprazol i maven, hvorefter naproxen opløses i tyndtarmen. Enteroovertrækket forhindrer frigivelse af naproxen ved pH-værdier under 5, hvilket beskytter mod eventuel lokal toksicitet af naproxen i mavesækken.

På grund af den forsinkede frigivelse af naproxen er Emoxenduo ikke beregnet til akutte smerter, og derfor forelægger der ingen undersøgelser heraf.

Naproxen er et NSAID med analgetiske og antipyretiske egenskaber. Ligesom for andre NSAID’er er virkningsmekanismen for naproxen-anionen ikke fuldstændigt klarlagt, men den kan være relateret til hæmning af prostaglandinsyntesen.

Esomeprazol er *S*-enantiomeren af omeprazol og reducerer mavesyresekretion gennem en selektiv virkningsmekanisme. Esomeprazol er en svag base, der koncentreres og omdannes til den aktive form i det stærkt sure miljø i parietalcellens sekretoriske canaliculi, hvor den hæmmer enzymet H+K+-ATPase, syrepumpen, hvilket hæmmer både basal og stimuleret syresekretion.

Farmakodynamisk virkning

*Påvirkning af sekretionen af mavesyre*

Optimal effekt (vedligeholdelse af høj gastrisk pH) blev opnået med Emoxenduo-formulering indeholdende 20 mg esomeprazol. Efter 9 dages dosering to gange dagligt med Emoxenduo blev der opretholdt en intragastrisk pH-værdi over 4 i gennemsnitligt 17,1 timer (SD 3,1) hos raske forsøgspersoner. Den tilsvarende værdi for Nexium 20 mg var 13,6 timer (SD 2,4).

*Andre påvirkninger relateret til syrehæmning*

Under behandling med sekretionshæmmende lægemidler øges serumgastrin som følge af den nedsatte syresekretion. Derudover stiger chromogranin A (CgA) som følge af nedsat surhed i maven. Det øgede CgA-niveau kan interferere med undersøgelser for neuroendokrine tumorer. Publiceret evidens tyder på, at protonpumpehæmmere bør seponeres mellem 5 dage og 2 uger før CgA-målinger. Dette muliggør, at CgA-niveauer, der kan være falsk forhøjede efter behandling med protonpumpehæmmere, kan vende tilbage til referenceområdet.

Et øget antal enterochromaffin-lignende (ECL) celler, muligvis relateret til de øgede serumgastrin-niveauer, er blevet observeret hos nogle patienter under langtidsbehandling med esomeprazol. Resultaterne anses for at være uden klinisk betydning.

Under langtidsbehandling med antisekretoriske lægemidler er det rapporteret, at gastriske kirtelcyster forekommer med en let øget hyppighed. Disse ændringer er en fysiologisk konsekvens af udtalt hæmning af syresekretion, er godartede og ser ud til at være reversible.

Generelt forårsager nedsat gastrisk surhedsgrad, også som følge af protonpumpehæmmere, et øget antal af de normalt forekommende bakterier i mave-tarm-kanalen. Behandling med protonpumpehæmmere kan derfor forårsage en let forøget risiko for gastrointestinale infektioner såsom *Salmonella* og *Campylobacter*, og hos indlagte patienter muligvis også *Clostridium difficile*.

Klinisk virkning og sikkerhed

I samtlige kliniske studier blev naproxen/esomeprazol taget af 491 patienter i 6 måneder og af 135 patienter i 12 måneder. I to randomiserede, dobbeltblindede, aktivt kontrollerede studier var incidensen af ulcus ventriculi og ulcus duodeni signifikant lavere efter behandling med naproxen/esomeprazol sammenlignet med enteroovertrukket naproxen 500 mg to gange dagligt (uden esomeprazol eller anden protonpumpehæmmer) over en behandlingsperiode på 6 måneder. Deltagerne var i risiko for at udvikle NSAID-relaterede ulcera på grund af høj alder eller en anamnese med ulcus ventriculi eller ulcus duodeni. Patienter, der testede positive for *H. pylori*, blev ekskluderet fra disse studier.

Incidensen af ulcus ventrikuli var 5,6 % for naproxen/esomeprazol og 23,7 % for enteroovertrukket naproxen (6 måneders data fra 2 endoskopiske studier). Naproxen/esomeprazol reducerede også forekomsten af ulcus duodeni signifikant sammenlignet med enteroovertrukket naproxen (0,7 % *versus* 5,4 %) (6 måneders data fra 2 endoskopiske studier).

I disse studier reducerede naproxen/esomeprazol også forekomsten af præspecificerede NSAID-relaterede øvre gastrointestinale bivirkninger signifikant sammenlignet med enteroovertrukket naproxen (53,3 % *versus* 70,4 %) (poolede data).

Studierne med naproxen/esomeprazol inkluderede kun patienter med risiko for at udvikle NSAID-relaterede ulcus ventriculi/ulcus duodeni, såsom > 50 år eller tidligere ukompliceret ulcus; samtidig brug af lavdosis acetylsalicylsyre (LDA) var tilladt. Analyser af subgrupper bekræftede den samme tendens, som blev observeret for den samlede population angående effektiviteten afl naproxen/esomeprazols til forebyggelse af gastrointestinant ulcus. Hos LDA-brugere var incidensen af ulcus ventriculi/ulcus duodeni 4,0 % (95 % CI 1,1-10,0 %) i naproxen/esomeprazol-gruppen (n = 99) *versus* 32,4 % (95 % CI 23,4-42,3 %) i gruppen med enteroovertrukket naproxen alene (n = 102). Hos ældre personer ≥ 60 år var incidensen af ulcus ventriculi/ulcus duodeni 3,3 % (95 % CI 1,3-6,7 %) *versus* 30,1 % (95 % CI 24,0-36,9 %) i henholdsvis naproxen/esomeprazol-gruppen (n = 212) og gruppen med enteroovertrukket naproxen alene (n = 209).

I to kliniske studier gav naproxen/esomeprazol mindre ubehag i den øvre del af maven over en 6-måneders periode sammenlignet med enteroovertrukket naproxen, målt ved dyspepsi symptomer. En signifikant lavere andel af patienter, der tog naproxen/esomeprazol, afbrød studierne før tid på grund af bivirkninger sammenlignet med patienter, der tog enteroovertrukket naproxen alene (henholdsvis 7,9 % *versus* 12,5 %); henholdsvis 4,0 % og 12,0 % af tilfældene hvor patienterne forlod studierne skyldtes bivirkninger relateret til øvre mave-tarm-kanal, herunder ulcus duodeni.

I to 12-ugers studier hos patienter med osteoartrose i knæet havde naproxen/esomeprazol (500 mg/20 mg to gange dagligt) tilsvarende forbedring af smerte og funktion, tid til smertelindring og seponering på grund af bivirkninger sammenlignet med celecoxib 200 mg én gang dagligt.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med naproxen/esomeprazol.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

*Naproxen*

Efter administration af en enkelt dosis opnås den maksimal plasmakoncentration efter 3 til 5 timer, dog resulterer indtagelse af føde i yderligere forsinkelse på op til 8 timer eller mere. Ved *steady-state* efter administration af Emoxenduo to gange dagligt opnås den maksimale plasmakoncentration af naproxen inden for gennemsnitligt 3 timer efter både morgen- og aftendosis.

Der er blevet påvist bioækvivalens mellem Emoxenduo og enteroovertrukket naproxen, baseret på både areal under plasmakoncentrationstidskurven (AUC) og den maksimale plasmakoncentration (Cmax) af naproxen.

Naproxen absorberes hurtigt og fuldstændigt fra mave-tarm-kanalen med en *in vivo* biotilgængelighed på 95 %.

*Steady-state*-niveauer af naproxen opnås efter 4 til 5 dage.

*Esomeprazol*

Efter administration af Emoxenduo to gange dagligt absorberes esomeprazol hurtigt, og den maksimale plasmakoncentration nås inden for gennemsnitligt 0,5‑0,75 timer efter morgen- og aftendosis på både den første administrationsdag og ved *steady-state*. Efter gentagen dosering af Emoxenduo to gange dagligt var Cmax 2‑3 gange højere og AUC var 4‑5 gange højere sammenlignet med dosering den første dag. Dette er sandsynligvis delvist et resultat af en øget absorption på grund af den farmakodynamiske effekt af esomeprazol med øget intragastrisk pH, hvilket fører til reduceret syrenedbrydning af esomeprazol i maven. En reduktion i *first-pass*-metabolisme og systemisk clearance af esomeprazol ved gentagen dosering bidrager også til de højere plasmakoncentrationer ved *steady-state* (se Linearitet/non-linearitet).

Selvom AUC-intervallet ved *steady-state* var sammenligneligt for Nexium 20 mg én gang dagligt og Emoxenduo to gange dagligt: henholdsvis 292,0‑2.279,0 ng/ml og 189,0‑2.931,0 ng/ml, var den gennemsnitlige eksponering 60 % højere (CI: 1,28‑1,93) for Emoxenduo. Dette kunne forventes på grund af forskellen i den samlede dosis af esomeprazol givet som Emoxenduo eller Nexium (40 mg versus 20 mg). Cmax var 60 % højere (CI: 1,27‑2,02) for Emoxenduo, hvilket var forventet for en formulering med øjeblikkelig frigivelse.

*Samtidig administration med føde*

Administration af Emoxenduo sammen med føde påvirker ikke omfanget af absorption af naproxen, men forsinker absorptionen signifikant med ca. 8 timer og nedsætter den maksimal plasmakoncentration med omkring 12 %.

Administration af Emoxenduo sammen med føde forsinker ikke absorptionen af esomeprazol, men reducerer den absorberede mængde signifikant, hvilket resulterer i en reduktion på henholdsvis 52 % og 75 % i arealet under plasmakoncentrationstidskurven og den maksimale plasmakoncentration.

Administration af Emoxenduo 30 minutter før indtagelse af føde har kun minimal eller ingen effekt på den absorberede mængde og tiden til absorption af naproxen, og har ingen signifikant effekt på den absorberede mængde eller hastigheden af absorptionen af esomeprazol sammenlignet med administration under fastende forhold (se pkt. 4.2).

Fordeling

*Naproxen*

Naproxen har et fordelingsvolumen på 0,16 l/kg. Ved terapeutiske niveauer er naproxen mere end 99 % albuminbundet. Naproxen-anionen er blevet fundet i mælken hos ammende kvinder i en koncentration svarende til ca. 1 % af den maksimale plasmakoncentration af naproxen (se pkt. 4.6).

*Esomeprazol*

Det tilsyneladende distributionsvolumen ved *steady-state* hos raske forsøgspersoner er ca. 0,22 l/kg kropsvægt. Esomeprazol er 97 % plasmaproteinbundet.

Biotransformation

*Naproxen*

30 % af naproxen metaboliseres i leveren af cytochrom P450-systemet (CYP), hovedsageligt CYP2C9, til 6-0-desmethylnaproxen. Hverken moderstoffet eller metabolitterne inducerer metaboliserende enzymer. Både naproxen og 6-0-desmethylnaproxen metaboliseres videre til deres respektive acylglucuronid-konjugerede metabolitter.

*Esomeprazol*

Esomeprazol metaboliseres fuldstændigt af CYP-systemet. Størstedelen af esomeprazols metabolisme er afhængig af det polymorfe CYP2C19, der er ansvarlig for dannelsen af esomeprazols hydroxy- og desmethyl-metabolitter. Den resterende del er afhængig af en anden specifik isoform, CYP3A4, der er ansvarlig for dannelsen af esomeprazolsulfon, hovedmetabolitten i plasma. Esomeprazols hovedmetabolitter påvirker ikke sekretionen af mavesyre.

Elimination

*Naproxen*

Efter administration af Emoxenduo to gange dagligt er den gennemsnitlige eliminationshalveringstid for naproxen ca. 9 timer og 15 timer efter henholdsvis morgen- og aftendosis, uden ændring ved gentagen dosering.

Clearance af naproxen er 0,13 ml/min/kg. Ca. 95 % af naproxen fra alle doser udskilles i urinen, primært som naproxen (< 1 %), 6-0-desmethylnaproxen (< 1 %) eller konjugater deraf (66 % til 92 %). Små mængder, 3 % eller mindre, af den administrerede dosis, udskilles i fæces. Hos patienter med nyresvigt kan metabolitter akkumuleres (se pkt. 4.4).

*Esomeprazol*

Efter administration af Emoxenduo to gange dagligt er den gennemsnitlige eliminationshalveringstid for esomeprazol ca. 1 time efter både morgen- og aftendosis på dag 1, med en lidt længere eliminationshalveringstid ved *steady-state* (1,2‑1,5 timer).

Den totale plasmaclearance af esomeprazol er ca. 17 l/time efter en enkelt dosis og ca. 9 l/time efter gentagen administration.

Næsten 80 % af en oral dosis af esomeprazol udskilles som metabolitter i urinen, mens det resterende udskilles i fæces. Mindre end 1 % af moderstoffet findes i urinen.

Linearitet/non-linearitet

*Naproxen*

Ved naproxen-doser større end 500 mg/dag er der en mindre end proportionel stigning i plasmaniveauer på grund af øget clearance forårsaget af mætning af plasmaproteinbinding ved højere doser (gennemsnitlig dal-Css på henholdsvis 36,5, 49,2 og 56,4 mg/l med daglige naproxen-doser på 500, 1.000 og 1.500 mg).

*Esomeprazol*

Arealet under plasmakoncentrationstidskurven for esomeprazol forøges ved gentagen administration af Emoxenduo. Denne forøgelse er dosisafhængig og resulterer i et ikke-lineært forhold mellem dosis og AUC efter gentagen administration. Denne tids- og dosisafhængighed skyldes til dels et fald i *first-pass*-metabolisme og systemisk clearance, hvilket sandsynligvis er forårsaget af esomeprazol og/eller dets sulfonmetabolit, som hæmmer CYP2C19-enzymet. En øget absorption af esomeprazol ved gentagen administration af Emoxenduo bidrager sandsynligvis også til tids- og dosisafhængigheden (se Absorption).

Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion*

Emoxenduos farmakokinetik er ikke blevet fastlagt hos patienter med nedsat nyrefunktion.

*Naproxen:* Naproxens farmakokinetik er ikke blevet fastlagt hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Da naproxen samt metabolitter og konjugater heraf primært udskilles af nyrerne, er der et potentiale for, at naproxen-metabolitter kan akkumuleres i tilfælde af nedsat nyrefunktion. Elimination af naproxen er nedsat hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. Emoxenduo er kontraindiceret til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.3).

*Esomeprazol:* Der er ikke udført studier med esomeprazol hos patienter med nedsat nyrefunktion. Da nyrerne er ansvarlige for udskillelsen af esomeprazol-metabolitterne, men ikke for udskillelsen af moderstoffet, forventes det ikke, at metabolismen af esomeprazol ændres hos patienter med nedsat nyrefunktion.

*Nedsat leverfunktion*

Emoxenduos farmakokinetik er ikke blevet fastlagt hos patienter med nedsat leverfunktion.

*Naproxen:* Naproxens farmakokinetik er ikke blevet fastlagt hos patienter med nedsat leverfunktion.

Kronisk alkohol-induceret leversygdom og formentlig også andre former for cirrose reducerer den totale plasmakoncentration af naproxen, mens plasmakoncentrationen af ubundet naproxen øges. Betydningen af dette fund for naproxen-komponenten ved dosering med Emoxenduo er ukendt, men det er tilrådeligt at anvende den laveste effektive dosis.

*Esomeprazol:*

Metabolismen af esomeprazol kan være nedsat hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Metaboliseringshastigheden er nedsat hos patienter med svært nedsat leverfunktion, hvilket resulterer i en fordobling af arealet under plasmakoncentrationstidskurven for esomeprazol.

Patienter med svært nedsat leverfunktion må ikke få Emoxenduo (se pkt. 4.3).

*Ældre*

Der er ingen specifikke data vedrørende farmakokinetikken af Emoxenduo hos patienter over 65 år.

*Naproxen:* Studier tyder på, at selvom den totale plasmakoncentration af naproxen er uændret, er den ubundne plasmafraktion af naproxen forhøjet hos ældre personer, dog er den ubundne fraktion < 1 % af den totale naproxen-koncentration. Den kliniske betydning af dette fund er uklar, selvom det er muligt, at stigningen i koncentrationen af frit naproxen kan være forbundet med en stigning i forekomsten af bivirkninger pr. given dosis hos nogle ældre patienter.

*Esomeprazol:* Metabolismen af esomeprazol er ikke signifikant ændret hos ældre personer (i alderen 71‑80 år).

*Dårlige CYP2C19-metabolisatorer*

*Esomeprazol:* Ca. 3 % af befolkningen mangler et funktionelt CYP2C19-enzym og kaldes for ”dårlige metabolisatorer”. Hos disse personer katalyseres metabolismen af esomeprazol sandsynligvis overvejende af CYP3A4. Efter gentagen administration én gang dagligt af 40 mg esomeprazol var gennemsnitsarealet under plasmakoncentrationstidskurven ca. 100 % højere hos dårlige metabolisatorer end hos personer med et funktionelt CYP2C19-enzym (normale metabolisatorer). Den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration var ca. 60 % højere.

Disse fund har ingen betydning for doseringen af Emoxenduo.

*Køn*

*Esomeprazol:* Efter en enkelt dosis af 40 mg esomeprazol er gennemsnitsarealet under plasmakoncentrationstidskurven ca. 30 % højere hos kvinder end hos mænd. Der ses ingen kønsforskel efter gentagen administration én gang dagligt. Disse fund har ingen betydning for doseringen af Emoxenduo.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der findes ingen tilgængelige non-kliniske data for kombinationen af de aktive stoffer. Der er ingen kendte interaktioner mellem naproxen og esomeprazol, der tyder på nogen ny eller synergistisk hændelse vedrørende farmakologi, farmako-/toksikokinetik, toksicitet, fysisk/kemisk interaktion eller tolerabilitets problemer som følge af kombinationen af disse stoffer.

*Naproxen*

Non-kliniske data viser ingen speciel fare for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af genotoksicitet, karcinogenicitet, embryoføtal toksicitet og fertilitet. De vigtigste fund i dyretoksicitetsstudier med høje orale gentagne doser var gastrointestinal irritation og nyreskade, som begge blev tilskrevet hæmning af prostaglandinsyntese. I peri- og postnatale studier resulterede oral administration af naproxen til drægtige rotter i tredje trimester i vanskelig fødsel. Dette er en kendt effekt for denne klasse af stoffer.

*Esomeprazol*

Non-kliniske brobygningsstudier ”*bridging studies*” baseret på konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og reproduktionstoksicitet viste ingen særlig fare for mennesker. Karcinogenicitetsstudier i rotter med den racemiske blanding viste gastrisk ECL-celle hyperplasi og carcinoider. Disse gastriske påvirkninger i rotten er resultatet af vedvarende, udtalt hypergastrinæmi sekundært til nedsat mavesyreproduktion og er observeret efter langtidsbehandling med syresekretionshæmmende midler hos rotter.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Silica, kolloid vandfri

Methacrylsyre-ethylacrylat copolymer (1:1)

Natriumlaurilsulfat

Polysorbat 80

Glycerolmonostearat 40-55

Triethylcitrat

Lactosemonohydrat

Croscarmellosenatrium

Natriumstearylfumarat

Cellulose, mikrokrystallinsk

Magnesiumoxid, let

Povidon

Calciumstearat

Overtræk

Hypromellose (E464)

Macrogol (E1521)

Titandioxid (E171)

Gul jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale emballage, hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

HDPE-beholdere, indeholdende silicagel-tørremiddel, med børnesikret låg med en induktionsforsegling af aluminium. Kapslerne, der indeholder tørremidlet, skal forblive i beholderen, og de må ikke indtages.

Pakningsstørrelser: 30 eller 60 tabletter med modificeret udløsning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bausch Health Ireland Limited

3013 Lake Drive

Citywest Business Campus

Dublin 24, D24PPT3

Irland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

68879

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

24. juni 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

10. februar 2025