

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Naproxen/Esomeprazol Abdi 500 mg/20 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 500 mg Naproxen und 20 mg Esomeprazol (als Esomeprazol-Magnesium-Trihydrat (Ph.Eur.)).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 24,055 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Gelbe, längliche, bikonvexe, beidseitig glatte Filmdabletten, ca. 19,4 mm x 8,9 mm, die magensaftresistent beschichtetes Naproxen und filmbeschichtetes Esomeprazol enthalten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 1 Tablette (500 mg/20 mg) zweimal täglich.

Nebenwirkungen von Naproxen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten ohne vorhergehende NSAR-Behandlung sollten niedrigere Tagesdosen von Naproxen oder einem anderen NSAR in Erwägung gezogen werden. Für diesen Zweck stehen Arzneimittel in nicht fix kombinierter Form zur Verfügung. Wenn eine tägliche Naproxen-Dosis von 1000 mg (zweimal täglich 500 mg) nicht als geeignet angesehen wird, sollte eine alternative Behandlung mit einer geringeren Wirkstärke von Naproxen oder anderen NSAR in nicht fix kombinierter Form angewendet werden.

Um individuelle Behandlungserfolge zu erzielen, sollte die Behandlung unter regelmäßiger Kontrolle der Patienten fortgeführt werden und bei ausbleibendem Behandlungserfolg oder im Falle einer Verschlechterung abgebrochen werden.

Aufgrund der verzögerten Freisetzung von Naproxen durch die magensaftresistente Beschichtung (3-5 Stunden) ist Naproxen/Esomeprazol Abdi nicht zur schnellen Linderung von akuten Schmerzen (z. B. Zahnschmerzen) vorgesehen. Schübe von Arthrose, rheumatoider Arthritis und ankylosierender Spondylitis können jedoch mit Naproxen/Esomeprazol Abdi behandelt werden.

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz sollte Naproxen/Esomeprazol Abdi mit Vorsicht angewendet werden und die Nierenfunktion sollte engmaschig kontrolliert werden. Eine Reduktion der täglichen Naproxen-Dosis sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Wenn eine tägliche Naproxen-Dosis von 1000 mg (zweimal täglich 500 mg) nicht als geeignet angesehen wird, sollte eine alternative Behandlung mit einer geringeren Wirkstärke von Naproxen oder anderen NSAR in nicht fix kombinierter Form angewendet werden. Darüber hinaus sollte die Notwendigkeit der Weiterführung der magenschützenden Behandlung erneut überprüft werden.

Naproxen/Esomeprazol Abdi ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance < 30 ml/Minute) kontraindiziert, da eine Akkumulation von Naproxen-Metaboliten bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und bei Dialysepatienten beobachtet wurde (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz sollte Naproxen/Esomeprazol Abdi mit Vorsicht angewendet werden und die Leberfunktion sollte engmaschig kontrolliert werden. Eine Reduktion der täglichen Naproxen-Dosis sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Wenn eine tägliche Naproxen-Dosis von 1000 mg (zweimal täglich 500 mg) nicht als geeignet angesehen wird, sollte eine alternative Behandlung mit einer geringeren Wirkstärke von Naproxen oder anderen NSAR in nicht fix kombinierter Form angewendet werden. Darüber hinaus sollte die Notwendigkeit der Weiterführung der magenschützenden Behandlung erneut überprüft werden.

Naproxen/Esomeprazol Abdi ist bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Bei älteren Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten ernsthafter Folgen von Nebenwirkungen (siehe Abschnitte 4.4. und 5.2). Wenn eine tägliche Naproxen-Dosis von 1000 mg (zweimal täglich 500 mg) nicht als geeignet angesehen wird (z. B. bei älteren Patienten mit Niereninsuffizienz oder geringem Körpergewicht), sollte eine alternative Behandlung mit einer geringeren Wirkstärke von Naproxen oder anderen NSAR in nicht fix kombinierter Form angewendet werden. Darüber hinaus sollte die Notwendigkeit der Weiterführung der magenschützenden Behandlung erneut überprüft werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Naproxen/Esomeprazol Abdi bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Naproxen/Esomeprazol Abdi ist zum Einnehmen.

Die Tablette muss als Ganzes mit Wasser geschluckt werden und darf nicht zerbrochen, gekaut oder zerkleinert werden.

Es wird empfohlen, Naproxen/Esomeprazol Abdi mindestens 30 Minuten vor einer Mahlzeit einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Asthma, Urticaria oder allergieartige Reaktionen als Folge der Anwendung von Acetylsalicylsäure oder anderen NSAR in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.4)
- Drittes Trimester der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- Schwere Leberinsuffizienz (z. B. Child-Pugh-Klasse C)
- Schwere Herzinsuffizienz
- Schwere Niereninsuffizienz
- Aktive peptische Ulzerationen (siehe Abschnitt 4.4, gastrointestinale Wirkungen, Naproxen)
- Gastrointestinale Blutungen, zerebrovaskuläre Blutungen oder andere Blutungsstörungen (siehe Abschnitt 4.4, Hämatologische Wirkungen)
- Naproxen/Esomeprazol Abdi darf nicht zusammen mit Atazanavir und Nelfinavir angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Die Kombination von Naproxen/Esomeprazol Abdi mit NSAR, einschließlich Cyclooxygenase-2-selektiver Inhibitoren, sollte aufgrund der kumulativen Risiken, schwerwiegende, NSAR-bedingte Nebenwirkungen hervorzurufen, vermieden werden. Naproxen/Esomeprazol Abdi kann mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.5).

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2 und gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken weiter unten).

Um eine Überbehandlung zu vermeiden, sollte der verordnende Arzt in klinisch angemessenen Intervallen, die sich nach den individuellen Risiken richten und von der Art und Schwere der behandelten Grunderkrankung abhängen, überprüfen, ob eine ausreichende Schmerzkontrolle mit geringeren NSAR-Dosen in nicht fix kombinierter Form möglich ist.

Wenn eine tägliche Naproxen-Dosis von 1000 mg (zweimal täglich 500 mg) nicht als geeignet angesehen wird, sollte eine alternative Behandlung mit einer geringeren Wirkstärke von Naproxen oder anderen NSAR in nicht fix kombinierter Form angewendet werden. Darüber hinaus sollte die Notwendigkeit der Weiterführung der magenschützenden Behandlung erneut überprüft werden.

Risikofaktoren für die Entstehung von NSAR-assoziierten gastrointestinalen Komplikationen sind unter anderem hohes Alter, gleichzeitige Anwendung von Antikoagulanzen, Kortikosteroiden, anderen NSAR, einschließlich niedrig dosierter Acetylsalicylsäure, beeinträchtigende kardiovaskuläre Erkrankungen, Infektion mit *Helicobacter pylori*, gastrische und/oder duodenale Ulcera und Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt in der Anamnese.

Naproxen sollte bei Patienten mit den nachfolgenden Erkrankungen nur nach strenger Nutzen-Risiko-Beurteilung angewendet werden:

- Induzierbare Porphyrie
- Systemischer Lupus Erythematoses und Mischkollagenose, da seltene Fälle von aseptischer Meningitis bei diesen Patienten beschrieben wurden.

Patienten unter Langzeitbehandlung (vor allem jene, die länger als ein Jahr behandelt werden) sollten unter regelmäßiger Beobachtung stehen.

Ältere Patienten

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

Gastrointestinale Wirkungen

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

Das Risiko für das Auftreten einer gastrointestinalen Blutung, Ulzeration oder Perforation ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3), und bei älteren Patienten. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen. Für diese Patienten und auch für Patienten, die eine begleitende Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure oder mit anderen Arzneimitteln, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, benötigen, sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (siehe unten und Abschnitt 4.5). Die Esomeprazol-Komponente in Naproxen/Esomeprazol Abdi ist ein Protonenpumpenhemmer.

Patienten mit gastrointestinaler Toxizität in der Anamnese, insbesondere ältere Patienten, sollten jegliche ungewöhnlichen Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen) insbesondere am Anfang der Therapie melden.

Vorsicht ist angeraten, wenn Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. orale Kortikosteroide, Antikoagulanzen, wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer, wie Acetylsalicylsäure (für Informationen zur Anwendung von Naproxen/Esomeprazol Abdi mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure, siehe Abschnitt 4.5).

Ulzera-Komplikationen wie Blutungen, Perforation und Obstruktionen wurden in den Studien mit Naproxen/Esomeprazol nicht untersucht.

Wenn es bei Patienten unter Naproxen/Esomeprazol Abdi zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung abzusetzen (siehe Abschnitt 4.3).

NSAR sollten bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Vorgeschichte (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) nur mit Vorsicht angewendet werden, da sich der Zustand verschlechtern kann (siehe Abschnitt 4.8).

Esomeprazol: Beim Auftreten von jeglichen Alarmsymptomen (z. B. deutlichem unbeabsichtigtem Gewichtsverlust, wiederholtem Erbrechen, Dysphagie, Bluterbrechen oder Meläna) und bei Verdacht auf ein Magengeschwür oder bei bekanntem Magengeschwür sollte Malignität ausgeschlossen werden, da die Behandlung mit Esomeprazol die Symptome verschleiern und eine Diagnose verzögern kann.

Trotz des Zusatzes von Esomeprazol in den Kombinationstabletten kann es zu Dyspepsie kommen (siehe Abschnitt 5.1).

Die Behandlung mit Protonenpumpenhemmern kann zu einem leicht erhöhten Risiko für gastrointestinale Infektionen, z. B. mit *Salmonella* und *Campylobacter*, führen (siehe Abschnitt 5.1).

Wie alle säureblockierenden Arzneimittel kann Esomeprazol die Resorption von Vitamin B12, (Cyanocobalamin) aufgrund von Hypo- oder Achlorhydrie verringern. Dies sollte bei Patienten mit reduziertem Vitamin-B12-Speichervermögen oder bei Patienten mit einem Risiko für reduzierte Vitamin-B12-Resorption während einer Langzeitbehandlung bedacht werden.

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

Naproxen: Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer dekompensierter Herzinsuffizienz in der Anamnese sind erforderlich, da über Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme in Verbindung mit einer NSAR-Therapie berichtet wurde.

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

Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, bestehender ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollten mit Naproxen nur nach sorgfältiger Abwägung behandelt werden. Vergleichbare Abwägungen sollten auch vor Initiierung einer länger dauernden Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) vorgenommen werden.

Renale Wirkungen

Naproxen: Die Langzeitbehandlung mit NSAR führte zu renalen papillären Nekrosen und anderen renalen Schädigungen. Über renale Toxizität wurde ebenfalls bei Patienten berichtet, bei denen renale Prostaglandine eine kompensatorische Wirkung zur Aufrechterhaltung der renalen Perfusion übernehmen. Bei diesen Patienten kann es durch die NSAR-Anwendung zu einer dosisabhängigen Reduktion der Prostaglandinbildung und sekundär zu einer Verminderung der Nierendurchblutung kommen, wodurch eine manifeste renale Dekompensation ausgelöst werden kann.

Hochrisikopatienten für eine solche Reaktion sind Patienten mit Niereninsuffizienz, Hypovolämie, Herzinsuffizienz, Leberfunktionsstörungen, Salzverlust, Patienten, die Diuretika, Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Inhibitoren oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten einnehmen, und ältere Patienten. Normalerweise kommt es nach Absetzen der NSAR-Therapie zur Wiederherstellung des Zustandes vor Beginn der Behandlung (siehe auch unten und Abschnitte 4.2 und 4.5).

Eine akute tubulointerstitielle Nephritis (TIN) wurde bei Patienten beobachtet, die Esomeprazol- und Naproxen-haltige Arzneimittel eingenommen haben. Sie kann zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung mit Naproxen/Esomeprazol Abdi auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Akute tubulointerstitielle Nephritis kann zu einem Nierenversagen fortschreiten.

Bei Verdacht auf eine TIN sollte Naproxen/Esomeprazol Abdi abgesetzt und umgehend eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Da Naproxen und seine Metaboliten zum Großteil (95 %) durch glomeruläre Filtration über den Harn ausgeschieden werden, sollte es bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit großer Vorsicht angewendet werden. Der Serumkreatininspiegel und/oder die Kreatininclearance sollten bei diesen Patienten regelmäßig kontrolliert werden. Naproxen/Esomeprazol Abdi ist bei Patienten mit einer basalen Kreatininclearance von weniger als 30 ml/Minute kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung verringert eine Hämodialyse die Plasmakonzentration von Naproxen nicht.

Bei bestimmten Patienten, insbesondere bei solchen mit beeinträchtigter Nierendurchblutung aufgrund extrazellulärer Volumenabnahme, Leberzirrhose, Natriumretention, kongestiver Herzinsuffizienz oder bestehender Nierenerkrankung, sollte die Nierenfunktion vor und während der Behandlung mit Naproxen/Esomeprazol Abdi überwacht werden. Einige ältere Patienten, bei denen eine eingeschränkte Nierenfunktion vermutet wird, sowie Patienten, die Diuretika, ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten anwenden, fallen ebenfalls in diese Kategorie. Um bei diesen Patienten eine mögliche übermäßige Akkumulation der Naproxen-Metaboliten zu vermeiden, sollte eine Reduktion der täglichen Dosis in Betracht gezogen werden.

Hepatische Wirkungen

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

Hepatorenales Syndrom

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

Hämatologische Wirkungen

Naproxen: Patienten mit Gerinnungsstörungen oder solche, die Arzneimittel erhalten, die in die Hämostase eingreifen, sollten engmaschig überwacht werden, wenn sie Naproxen-haltige Arzneimittel anwenden.

Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko und solche, die eine vollständige Antikoagulationstherapie erhalten (z. B. Dicumarol-Derivate) können bei gleichzeitiger Einnahme von Naproxen-haltigen Arzneimitteln ein erhöhtes Risiko für Blutungen haben (siehe Abschnitt 4.5).

Naproxen vermindert die Thrombozytenaggregation und verlängert die Blutungszeit. Diese Wirkung ist zu beachten, wenn Blutungszeiten bestimmt werden.

Sollte es bei Patienten, die Naproxen/Esomeprazol Abdi einnehmen, aus irgendeinem Grund zu akuten und klinisch relevanten Blutungen kommen, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Auswirkungen auf die Augen

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

Dermatologische Wirkungen

Naproxen: Unter NSAR-Therapie wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für derartige Reaktionen scheint zu Beginn der Therapie zu bestehen, wobei diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten. Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) wurden bei Patienten berichtet, die Naproxen/Esomeprazol einnahmen. Naproxen/Esomeprazol Abdi muss bei ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion abgesetzt werden. Wenn der Patient unter der Anwendung von Naproxen/Esomeprazol Abdi SJS oder TEN oder DRESS entwickelt hat, darf die Behandlung mit Naproxen/Esomeprazol Abdi nicht wieder aufgenommen werden und muss dauerhaft beendet werden.

Esomeprazol: Protonenpumpenhemmer sind mit sehr seltenen Fällen von subakutem kutanem Lupus erythematodes (SCLE) assoziiert. Falls Läsionen, insbesondere in den der Sonne ausgesetzten Hautbereichen, auftreten, und falls dies von einer Arthralgie begleitet ist, sollte der Patient umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen und der Arzt sollte erwägen, Naproxen/Esomeprazol Abdi abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLE unter der Einnahme anderer Protonenpumpenhemmer erhöhen.

Anaphylaktische (anaphylaktoide) Reaktionen

Naproxen: Überempfindlichkeitsreaktionen können bei anfälligen Personen auftreten. Anaphylaktische (anaphylaktoide) Reaktionen können sowohl bei Patienten mit als auch ohne vorbestehender Überempfindlichkeit oder vorheriger Exposition gegenüber Acetylsalicylsäure, anderen NSAR oder Naproxen-haltigen Arzneimitteln auftreten. Sie können auch bei Patienten mit Angioödem, bronchospastischen Reaktionen (z. B. Asthma), Rhinitis oder Nasenpolypen in der Vorgeschichte auftreten.

Vorbestehendes Asthma

Naproxen: Die Anwendung von Acetylsalicylsäure bei Patienten mit Acetylsalicylsäure-sensitivem Asthma war mit schweren Bronchospasmen verbunden, die tödlich verlaufen können. Da über Kreuzreaktionen, einschließlich Bronchospasmen, zwischen Acetylsalicylsäure und anderen NSAR

bei Acetylsalicylsäure-sensitiven Patienten berichtet wurde, darf Naproxen/Esomeprazol Abdi bei Patienten mit dieser Form der Acetylsalicylsäure-Empfindlichkeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Naproxen/Esomeprazol Abdi sollte bei Patienten mit vorbestehendem Asthma mit Vorsicht angewendet werden.

Entzündungen

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

Weibliche Fertilität

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

Kombination mit anderen Arzneimitteln:

Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir und Protonenpumpenhemmern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die Kombination von Atazanavir mit einem Protonenpumpenhemmer als unvermeidbar angesehen wird, werden engmaschige ärztliche Untersuchungen (z. B. Virustiterbestimmung) empfohlen, zusammen mit einer Dosiserhöhung von Atazanavir auf 400 mg zusammen mit 100 mg Ritonavir. Naproxen/Esomeprazol Abdi darf nicht gleichzeitig mit Atazanavir angewendet werden, da eine Dosis von 20 mg Esomeprazol nicht überschritten werden sollte (siehe Abschnitt 4.3).

Esomeprazol ist ein CYP2C19-Inhibitor. Am Beginn und am Ende der Behandlung mit Esomeprazol muss das Potenzial für mögliche Wechselwirkungen mit Wirkstoffen, die über CYP2C19 metabolisiert werden, in Betracht gezogen werden. Es wurde eine Wechselwirkung zwischen Clopidogrel und Esomeprazol beobachtet (siehe Abschnitt 4.5). Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung ist unklar. Als Vorsichtsmaßnahme sollte die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Clopidogrel vermieden werden.

Hypomagnesiämie

Schwere Hypomagnesiämie wurde bei Patienten berichtet, die für mindestens drei Monate, und in den meisten Fällen für ein Jahr, mit Protonenpumpenhemmern wie Esomeprazol behandelt wurden. Schwerwiegende Erscheinungsformen einer Hypomagnesiämie wie Erschöpfungszustände, Tetanie, Delir, Krämpfe, Schwindelgefühl und ventrikuläre Arrhythmien können auftreten, aber sie können sich schleichend entwickeln und dann übersehen werden. Bei den meisten betroffenen Patienten verbesserte sich die Hypomagnesiämie nach Gabe von Magnesium und Absetzen des Protonenpumpenhemmers.

Bei Patienten, für die eine längere Behandlungsdauer vorgesehen ist oder die Protonenpumpenhemmer mit Digoxin oder Arzneimitteln einnehmen, die Hypomagnesiämie hervorrufen können (z. B. Diuretika), sollte der Arzt vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit Protonenpumpenhemmern eine Überwachung der Magnesiumwerte in Betracht ziehen.

Knochenfrakturen

Protonenpumpenhemmer, insbesondere, wenn sie in einer hohen Dosis und über eine längere Zeit (> 1 Jahr) angewendet werden, können das Risiko von Hüft-, Handgelenks- und Wirbelsäulenfrakturen, insbesondere bei älteren Patienten oder bei Vorliegen anderer bekannter Risikofaktoren, mäßig erhöhen. Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass Protonenpumpenhemmer das Risiko von Frakturen um 10-40 % erhöhen können, wobei dieses erhöhte Risiko teilweise auch durch andere Risikofaktoren bedingt sein kann. Patienten mit

Osteoporoserisiko sollen entsprechend der gültigen klinischen Richtlinien behandelt werden und Vitamin D und Calcium in ausreichendem Maße erhalten.

Auswirkung auf Laboruntersuchungen

Erhöhte Chromogranin-A(CgA)-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen. Um diese Auswirkung zu vermeiden, sollte die Behandlung mit Naproxen/Esomeprazol Abdi mindestens fünf Tage vor den CgA-Messungen vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1). Wenn die CgA- und Gastrinspiegel nach der ersten Messung nicht wieder im Referenzbereich, sind die Messungen 14 Tage nach dem Absetzen des Protonenpumpenhemmers zu wiederholen.

Naproxen/Esomeprazol Abdi enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Naproxen/Esomeprazol Abdi enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Naproxen/Esomeprazol Abdi nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gegenanzeigen für eine gleichzeitige Anwendung (siehe Abschnitt 4.3).

Antiretrovirale Arzneimittel

Es wurde über Wechselwirkung von Omeprazol, dem Razemat von R+S-Omeprazol (Esomeprazol) mit einigen antiretroviralen Arzneimitteln berichtet. Die klinische Bedeutung und der zugrunde liegende Mechanismus dieser Wechselwirkungen sind nicht immer bekannt. Die Resorption von antiretroviralen Arzneimitteln kann durch einen erhöhten pH-Wert im Magen während der Omeprazol-Behandlung verändert sein. Andere mögliche Wechselwirkungsmechanismen erfolgen über CYP2C19. Bei einigen antiretroviralen Arzneimitteln, wie Atazanavir und Nelfinavir, kann es laut Berichten während der gleichzeitigen Behandlung mit Omeprazol zu niedrigeren Serumspiegeln kommen. Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (40 mg einmal täglich) und Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg bei gesunden Probanden führte zu einer beträchtlichen Reduktion der Atazanavir-Exposition (Abnahme der AUC-, C_{max} - und C_{min} -Werte um ca. 75 %). Eine Erhöhung der Atazanavir-Dosis auf 400 mg konnte die Auswirkung von Omeprazol auf die Atazanavir-Exposition nicht kompensieren. Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (40 mg einmal täglich) verringerte die durchschnittlichen AUC-, C_{max} - und C_{min} -Werte von Nelfinavir um 36-39 %, und die durchschnittlichen AUC-, C_{max} - und C_{min} -Werte für den pharmakologisch aktiven Metaboliten M8 wurden um 75-92 % reduziert.

Für andere antiretrovirale Arzneimittel, wie Saquinavir, wurde von einer Erhöhung der Serumspiegel berichtet. Es gibt auch einige antiretrovirale Arzneimittel, bei denen bei gleichzeitiger Anwendung von Omeprazol keine Veränderung der Serumspiegel beobachtet wurde.

Es wurde keine Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Naproxen/Esomeprazol Abdi und Atazanavir durchgeführt. Jedoch wird aufgrund der ähnlichen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften von Omeprazol und Esomeprazol die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Atazanavir bzw. Nelfinavir nicht empfohlen und die gleichzeitige Anwendung mit Naproxen/Esomeprazol Abdi ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei gleichzeitiger Anwendung ist Vorsicht geboten.

Andere Analgetika einschließlich Cyclooxygenase-2-selektiver Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von zwei oder mehreren NSAR sollte vermieden werden, da dies das Risiko für unerwünschte Wirkungen erhöhen kann, vor allem für gastrointestinale Ulcera und Blutungen. Die gleichzeitige Anwendung von Naproxen/Esomeprazol Abdi mit anderen NSAR, ausgenommen niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (≤ 325 mg/Tag), wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Acetylsalicylsäure

Naproxen/Esomeprazol Abdi kann zusammen mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (≤ 325 mg/Tag) angewendet werden. In klinischen Studien konnte kein gehäuftes Auftreten von Magengeschwüren bei Patienten, die Naproxen/Esomeprazol gemeinsam mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure einnahmen, gegenüber Patienten, die nur Naproxen/Esomeprazol einnahmen, festgestellt werden (siehe Abschnitt 5.1). Allerdings könnte es durch die gleichzeitige Einnahme von Acetylsalicylsäure und Naproxen/Esomeprazol Abdi dennoch zu einem erhöhten Risiko für schwere Nebenwirkungen kommen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

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

Tacrolimus

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

Cyclosporin

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

Diuretika

Sowohl klinische Studien als auch Beobachtungen nach Markteinführung zeigten, dass durch NSAR die natriuretische Wirkung von Furosemid und Thiaziden bei manchen Patienten reduziert werden kann. Diese Reaktion wurde der Inhibierung der renalen Prostaglandinsynthese zugeschrieben. Während der gleichzeitigen Therapie mit NSAR muss der Patient engmaschig auf Anzeichen einer Niereninsuffizienz untersucht werden. Außerdem muss die diuretische Wirksamkeit sichergestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

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

Kortikosteroide

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

ACE-Inhibitoren/Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten

Berichte weisen darauf hin, dass NSAR die antihypertensive Wirkung von ACE-Inhibitoren und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten vermindern können. NSAR können auch das Risiko für Niereninsuffizienz erhöhen, das mit der Anwendung von ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten verbunden ist. Die Kombination von NSAR und ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollte bei älteren Patienten, bei Patienten mit Volumenmangel oder mit Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Digoxin

NSAR können die Plasmaspiegel von Herzglykosiden erhöhen, wenn sie gleichzeitig mit Herzglykosiden, wie Digoxin, angewendet werden.

Lithium

Durch NSAR kam es zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel von Lithium und zu einer Reduktion der renalen Lithium-Clearance. Diese Wirkungen wurden der Inhibierung der renalen Prostaglandinsynthese durch NSAR zugeschrieben. Patienten, die gleichzeitig Lithium und NSAR einnehmen, müssen sorgfältig auf Anzeichen einer Lithium-Intoxikation überwacht werden.

Methotrexat

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

Sulfonylharnstoffe, Hydantoine

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

Clopidogrel

Ergebnisse von Studien an gesunden Probanden zeigten eine pharmakokinetische (PK) / pharmakodynamische (PD) Wechselwirkung zwischen Clopidogrel (300 mg Initialdosis/75 mg tägliche Erhaltungsdosis) und Esomeprazol (40 mg oral täglich). Die Exposition des aktiven Metaboliten von Clopidogrel wurde dabei im Mittel um 40% und die maximale Hemmung der (ADP induzierten) Plättchenaggregation im Mittel um 14% verringert.

In einer Studie an gesunden Probanden war die Exposition des aktiven Metaboliten von Clopidogrel bei gleichzeitiger Anwendung der fixen Kombination aus 20 mg Esomeprazol und 81 mg Acetylsalicylsäure zusammen mit Clopidogrel verglichen mit der alleinigen Anwendung von Clopidogrel um nahezu 40 % verringert. Allerdings war die maximale Hemmung der (ADP-induzierten) Plättchenaggregation bei diesen Probanden in beiden Gruppen gleich.

Es wurden keine klinischen Studien bezüglich der Wechselwirkung zwischen Clopidogrel und der fixen Kombination aus Naproxen und Esomeprazol durchgeführt.

Widersprüchliche Daten bezüglich der klinischen Bedeutung dieser PK/PD-Wechselwirkung von Esomeprazol in Bezug auf schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse sind sowohl bei Beobachtungsstudien als auch bei klinischen Studien berichtet worden. Vorsichtshalber sollte von einer gleichzeitigen Anwendung von Naproxen/Esomeprazol Abdi und Clopidogrel abgesehen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer

NSAR können die Wirkung von oralen Antikoagulanzen (z. B. Warfarin, Dicumarol), Heparinen und Thrombozytenaggregationshemmern verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von 40 mg Esomeprazol bei Patienten, die mit Warfarin behandelt wurden, zeigte, dass trotz einer leichten Erhöhung der Plasma-Talspiegel des weniger potenten R-Isomers von Warfarin die Koagulationszeiten innerhalb des akzeptablen Rahmens lagen. Jedoch ist nach Markteinführung von Fällen einer klinisch relevanten INR-Erhöhung während der gleichzeitigen Behandlung mit Warfarin berichtet worden. Eine engmaschige Beobachtung wird bei Beginn und Absetzen der Behandlung mit Warfarin oder anderen Cumarinderivaten empfohlen.

Beta-Rezeptorenblocker

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

Probenecid

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

Arzneimittel mit pH-abhängiger Resorption im Magen

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

Weitere Informationen zu Arzneimittelwechselwirkungen

In Studien, die die gleichzeitige Einnahme von Esomeprazol mit entweder Naproxen (nicht selektives NSAR) oder Rofecoxib (COX-2-selektives NSAR) untersuchten, wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen festgestellt.

Wie bei anderen NSAR kann bei gleichzeitiger Anwendung von Cholestyramin die Resorption von Naproxen verzögert sein.

Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von 40 mg Esomeprazol zu einer Erhöhung der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) um 32 % und zu einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) um 31 %, jedoch nicht zu einer signifikanten Erhöhung der maximalen Plasmaspiegel von Cisaprid. Das leicht verlängerte QTc-Intervall, das nach Anwendung von Cisaprid allein beobachtet wurde, war nicht weiter verlängert, wenn Cisaprid in Kombination mit Esomeprazol angewendet wurde (siehe auch Abschnitt 4.4). Es wurde gezeigt, dass Esomeprazol keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Amoxicillin und Chinidin hat.

Esomeprazol inhibiert CYP2C19, das Enzym, über das Esomeprazol hauptsächlich metabolisiert wird. Des Weiteren wird Esomeprazol über CYP3A4 metabolisiert. Im Zusammenhang mit diesen Enzymen wurde Folgendes beobachtet:

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

In keinem dieser Fälle ist eine Dosisanpassung von Esomeprazol erforderlich.

Durch Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie CYP2C19 oder CYP3A4 oder beide induzieren (wie Rifampicin und Johanniskraut), kann es durch die Erhöhung des Esomeprazol-Metabolismus zu einer Reduktion der Esomeprazol-Plasmaspiegel kommen.

Omeprazol sowie Esomeprazol sind CYP2C19-Inhibitoren. In einer Cross-over-Studie mit gesunden Probanden führte die Gabe von 40 mg Omeprazol zu einer Erhöhung der C_{max} und AUC von Cilostazol um 18 % bzw. 26 % und von einem seiner aktiven Metaboliten um 29 % bzw. 69 %.

Daten aus tierexperimentellen Studien weisen darauf hin, dass NSAR das Risiko für Konvulsionen im Zusammenhang mit Chinolon-Antibiotika erhöhen können. Patienten, die Chinolone einnehmen, können ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Konvulsionen haben.

Wechselwirkungen mit Arzneimittel-/Laboruntersuchungen

Naproxen kann zu einer Verminderung der Thrombozytenaggregation und einer Verlängerung der Blutungszeit führen. Diese Wirkung muss berücksichtigt werden, wenn die Blutungszeit bestimmt wird.

Die Anwendung von Naproxen kann aufgrund einer Wechselwirkung zwischen dem Wirkstoff und/oder seinen Metaboliten mit 1,2-di-Nitrobenzol, das in diesem Versuchsansatz verwendet wurde, zu erhöhten Werten von 17-ketogenen Steroiden im Harn führen. Obwohl 17-Hydroxy-Kortikosteroid-Messungen (Nachweis mittels Porter-Silber-Test) nicht artefaktisch verändert scheinen, wird eine vorübergehende Unterbrechung der Naproxen-Therapie für 72 Stunden empfohlen, bevor Nebennierenfunktionstests mittels Porter-Silber-Test durchgeführt werden.

Naproxen kann bei manchen Harntests mit 5-Hydroxyindolessigsäure (5HIAA) interferieren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Naproxen:

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryonale/fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten und kardiale Fehlbildungen und Gastroschisis nach Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Fehlbildungen stieg von unter 1 % auf etwa 1,5 % an. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und Dauer der Therapie ansteigt. Bei Tieren

wurde nachgewiesen, dass die Anwendung von Prostaglandinsynthesehemmern zu einem erhöhten prä- und post-implantären Verlust und zu erhöhter embryo-fetaler Letalität führt. Darüber hinaus wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Fehlbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Fehlbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten (siehe Abschnitt 5.3).

Bei Frauen, die versuchen schwanger zu werden oder während des ersten und zweiten Trimesters der Schwangerschaft sollte Naproxen/Esomeprazol Abdi nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen für die Patientin das mögliche Risiko für den Fötus überwiegt. Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Naproxen/Esomeprazol ein durch eine fötale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat. Wenn Naproxen von einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden, oder wenn es während des ersten und zweiten Trimesters der Schwangerschaft angewendet wird, sollte daher die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehrtägigen Einnahme von Naproxen/Esomeprazol ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Naproxen/Esomeprazol Abdi sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthesehemmer

- den Fötus folgenden Risiken aussetzen:
 - Kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/ vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie);
 - Nierenfunktionsstörung (siehe oben)
- die Mutter und das Neugeborene am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken aussetzen:
 - Mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmende Wirkung, die selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann.
 - Hemmung von Uteruskontraktionen mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Daher ist Naproxen/Esomeprazol Abdi während des dritten Trimesters der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Esomeprazol:

Daten über eine Anwendung von Esomeprazol bei Schwangeren liegen nur in begrenztem Umfang vor. Für die razemische Mischung Omeprazol weisen Daten über eine größere Anzahl von exponierten Schwangerschaften aus epidemiologischen Studien weder auf Fehlbildungen noch auf fetotoxische Wirkungen hin.

Tierexperimentelle Studien mit Esomeprazol weisen weder auf direkte noch indirekte gesundheitsschädliche Auswirkungen in Bezug auf die embryonale/fetale Entwicklung hin. Tierexperimentelle Studien mit der razemischen Mischung weisen auf keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen in Bezug auf Trächtigkeit, Geburtsvorgang oder postnatale Entwicklung hin.

Stillzeit

Naproxen wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob Esomeprazol in die Muttermilch ausgeschieden wird. Eine publizierte Fallstudie mit der razemische Mischung Omeprazol wies auf eine Ausscheidung geringer Mengen in die Muttermilch hin (gewichtsadjustierte Dosis < 7 %).

Naproxen/Esomeprazol Abdi sollte während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

Fertilität

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

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

Naproxen/Esomeprazol Abdi hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da einige der beobachteten Nebenwirkungen (z. B. Schwindel) nach Anwendung von Naproxen/Esomeprazol die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Esomeprazol mit sofortiger Wirkstofffreisetzung wurde in der Tablettenformulierung inkludiert, um das Auftreten gastrointestinaler Nebenwirkungen von Naproxen zu reduzieren. Es wurde gezeigt, dass Naproxen/Esomeprazol im Vergleich zu Naproxen alleine das Auftreten von Magengeschwüren und NSAR-assoziierten oberen gastrointestinalen Nebenwirkungen signifikant reduziert (siehe Abschnitt 5.1).

In der gesamten Studienpopulation (n=1157) wurden im Rahmen der Naproxen/Esomeprazol-Behandlung im Vergleich mit den gut etablierten Sicherheitsprofilen der einzelnen Wirkstoffe Naproxen und Esomeprazol keine neuen Befunde in Bezug auf die Sicherheit festgestellt.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeiten und Systemorganklassen geordnet.

Die Häufigkeitsangaben sind gemäß den folgenden Kategorien definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Naproxen/Esomeprazol

Die folgenden Angaben zu den Nebenwirkungen stammen von Patienten, die Naproxen/Esomeprazol während klinischer Studien einnahmen.

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Infektionen	Divertikulitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Eosinophilie, Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeitsreaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Appetitstörungen	Flüssigkeitsretention, Hyperkalämie, Hyperurikämie
Psychiatrische Erkrankungen			Angstzustände, Depression, Insomnie	Verwirrtheit, abnorme Träume
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen	Parästhesien, Synkope	Somnolenz, Tremor
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus, Vertigo	
Herzerkrankungen			Arrhythmien, Palpitationen	Myokardinfarkt, Tachykardien
Gefäßerkrankungen		Hypertonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Asthma, Bronchospasmen, Dyspnoe	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Dyspepsie	Abdominale Schmerzen, Obstipation, Diarrhö, Ösophagitis, Flatulenz, gastrische/duodenale Ulcera*, Gastritis, Übelkeit, Erbrechen	trockener Mund, Aufstoßen, gastrointestinale Blutungen, Stomatitis	Glossitis, Hämatemesis, rektale Blutungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Hautausschläge	Dermatitis, Hyperhidrose, Pruritus, Urtikaria	Alopezie, Ekchymose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie	Myalgie	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Proteinurie, Niereninsuffizienz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Menstruationsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödeme	Asthenie, Erschöpfung, Fieber	

Untersuchungen			anormale Leberfunktions- tests, erhöhtes Serumkreatinin	
-----------------------	--	--	--	--

* wie aus routinemäßiger Endoskopie feststellbar

Naproxen

Die folgenden Angaben zu den Nebenwirkungen stammen von Patienten, die Naproxen während klinischer Studien erhielten, und aus Berichten nach Markteinführung.

	Häufig	Gelegentlich/Selten	Unbekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Divertikulitis	Aseptische Meningitis, Infektionen, Sepsis	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Agranulozytose, aplastische Anämien, Eosinophilie, Granulozytopenie, hämolytische Anämie, Leukopenie, Lymphadenopathie, Panzytopenie, Thrombozytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems		Anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitstörungen, Flüssigkeitsretention, Hyperglykämie, Hyperkalämie, Hyperurikämie, Hypoglykämie, Gewichtsveränderungen	
Psychiatrische Erkrankungen	Depression, Insomnie	Agitiertheit, Angstzustände, Verwirrtheit, abnorme Träume, Halluzinationen, Nervosität	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Benommenheit, Vertigo	kognitive Funktionsstörungen, Koma, Konvulsionen, Konzentrationsstörungen, Optikusneuritis, Parästhesien, Synkope, Tremor	
Augenerkrankungen	Sehstörungen	Verschwommenes Sehen, Konjunktivitis, Hornhauttrübung, Stauungspapille, Papillitis	

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus, Hörstörungen	Hörbeeinträchtigung	
Herz-erkrankungen	Palpitationen	Arrhythmien, kongestive Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Tachykardie	
Gefäß-erkrankungen		Hypertonie, Hypotonie, Vaskulitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Asthma, Bronchospasmen, eosinophile Pneumonitis, Pneumonie, Lungenödem, Atemdepression	

Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	Dyspepsie, abdominale Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation, Sodbrennen, peptische Ulcera, Stomatitis	trockener Mund, Ösophagitis, gastrische Ulcera, Gastritis, Glossitis, Aufstoßen, Flatulenz, gastrische/duodenale Ulcera, gastrointestinale Blutungen und/oder Perforation, Meläna, Hämatemesis, Pankreatitis, Colitis, Exazerbationen einer entzündlichen Darmerkrankung (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn), nichtpeptische gastrointestinale Ulceration, rektale Blutung, ulcerative Stomatitis	
Leber- und Gallenerkrankungen		Cholestase, Hepatitis, Gelbsucht, Leberversagen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Pruritus, Ekchymosen, Purpura, Hautausschlag	Alopezie, Exantheme, Urtikaria, bullöse Reaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), Erythema multiforma, Erythema nodosum, fixes Arzneimittlexanthem, Lichen planus, systemischer Lupus erythematosus, photosensitive Dermatitis, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich seltener Fälle einer Erkrankung ähnlich der Porphyria cutanea tarda (Pseudoporphyrie), exfoliative Dermatitis, angioneurotische Ödeme, Pustelbildung	Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Muskelschwäche, Myalgie	

Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Glomeruläre Nephritis, Hämaturie, tubulointerstitielle Nephritis (mit möglicher Progression zum Nierenversagen), nephrotisches Syndrom, Oligurie/Polyurie, Proteinurie, Niereninsuffizienz, Nierenpapillennekrose, tubuläre Nekrose	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Infertilität, Menstruationsstörungen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	Müdigkeit, Ödeme, Schwitzen, Durst	Asthenie, Unwohlsein, Fieber	
Untersuchungen		anormale Leberfunktionstests, erhöhte Blutungszeiten, erhöhtes Serumkreatinin	

Esomeprazol:

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

	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Thrombozytopenie	Agranulozytose, Panzytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen z. B. Fieber, Angioödeme und anaphylaktische Reaktionen/ Schock		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Periphere Ödeme	Hyponatriämie		Hypomagnesiämie, ausgeprägte Hypomagnesiämie kann

					zu Hypokalziämie führen; Hypomagnesiämie kann auch mit Hypokaliämie assoziiert sein.
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie	Agitiertheit, Verwirrtheit, Depression	Aggressivität Halluzinationen	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel, Parästhesie, Somnolenz	Geschmacksstörung		
Augenerkrankungen			Verschwommenes Sehen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Bronchospasmen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominale Schmerzen, Diarrhö, Flatulenz, Übelkeit/ Erbrechen, Obstipation, Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)	Mundtrockenheit	Stomatitis, gastrointestinale Candidiasis	Mikroskopische Kolitis	
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhte Leberenzyme	Hepatitis mit oder ohne Gelbsucht	Leberversagen, hepatische Enzephalopathie bei Patienten mit bereits vorhandener Lebererkrankung	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Dermatitis, Pruritus, Urtikaria, Exantheme	Alopezie, Lichtempfindlichkeit	Erythema multiforma, Stevens-Johnson-Syndrom,	Subakuter kutaner Lupus erythematosus (siehe

				toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)	Abschnitt 4.4)
Skelett-muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Frakturen der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4)	Arthralgie, Myalgie	Muskelschwäche	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Tubulointerstitielle Nephritis (mit möglicher Progression zum Nierenversagen)	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Gynäkomastie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Krankheitsgefühl, verstärktes Schwitzen		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Naproxen

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

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine klinischen Daten zu einer Überdosierung mit Naproxen/Esomeprazol.

Wirkungen, die aufgrund einer Überdosierung von Naproxen/Esomeprazol Abdi zu erwarten wären, reflektieren primär die Auswirkungen einer Überdosierung mit Naproxen.

Symptome

Bezüglich einer Überdosierung mit Naproxen

Eine signifikante Überdosierung mit Naproxen kann sich durch Lethargie, Schwindel, Benommenheit, epigastrische Schmerzen, abdominale Beschwerden, Sodbrennen, Verdauungsstörungen, Übelkeit, vorübergehende Änderungen der Leberfunktionswerte, Hypoprothrombinämie, Nierenfunktionsstörung, metabolische Azidose, Apnoe, Desorientiertheit oder Erbrechen äußern.

Gastrointestinale Blutungen können auftreten. Hypertonie, akutes Nierenversagen, Atemdepression und Koma können auftreten, sind aber selten. Im Rahmen der Therapie mit NSAR wurde über anaphylaktoide Reaktionen berichtet, die infolge einer Überdosierung auftreten können. Bei einigen Patienten traten Konvulsionen auf, wobei jedoch nicht klar ist, ob diese im Zusammenhang mit dem Arzneimittel standen oder nicht. Es ist nicht bekannt, welche Dosis des Wirkstoffs lebensbedrohlich wäre.

Bezüglich einer Überdosierung von Esomeprazol

Die Symptome, die im Zusammenhang mit einer absichtlichen Esomeprazol Überdosierung beschrieben wurden (begrenzte Erfahrung mit Dosen weit über 240 mg/Tag) sind vorübergehend. Einzelne Dosen von 80 mg Esomeprazol waren ohne Folgen.

Behandlung

Bezüglich Naproxen

Nach einer NSAR Überdosierung sollten die Patienten symptomatisch und unterstützend behandelt werden, insbesondere hinsichtlich gastrointestinaler Auswirkungen und Nierenschädigung. Es gibt kein spezifisches Antidot.

Hämodialyse senkt die Plasmakonzentration von Naproxen nicht, da es in hohem Maße proteingebunden ist. Emesis und/oder Aktivkohle (60 bis 100 g bei Erwachsenen, 1 bis 2 g/kg bei Kindern) und/oder osmotische Abführmittel können bei Patienten mit Symptomen innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme oder nach einer großen Überdosis indiziert sein. Forcierte Diurese, Alkalinisierung des Urins oder Hämo-perfusion sind aufgrund der hohen Proteinbindung unter Umständen nicht hilfreich.

Bezüglich Esomeprazol

Es ist kein spezifisches Antidot bekannt. Esomeprazol ist extensiv an Plasmaproteine gebunden und ist daher nicht einfach dialysierbar. Wie bei jeder Überdosierung sollte die Behandlung symptomatisch erfolgen und allgemein unterstützende Maßnahmen sollten ergriffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Propionsäure-Derivate, Naproxen und Esomeprazol,
ATC-Code: M01AE52

Wirkmechanismus

Naproxen/Esomeprazol Abdi wurde als sequentiell Wirkstoff-freisetzende Tablettenformulierung entwickelt, die eine Esomeprazol-Magnesium Schicht mit sofortiger Wirkstoff-Freisetzung und einen magensaftresistent überzogenen Naproxen-Kern mit verzögerter Freisetzung kombiniert. Folglich wird zuerst Esomeprazol im Magen und dann Naproxen, im Dünndarm freigesetzt. Die magensaftresistente Beschichtung verhindert, dass Naproxen bei pH-Werten unter 5 freigesetzt wird und schützt somit vor einer lokalen Naproxen-Toxizität im Magen.

Aufgrund der verzögerten Wirkstofffreisetzung von Naproxen ist Naproxen/Esomeprazol Abdi nicht für eine akute Schmerzbehandlung geeignet. Es gibt keine entsprechenden Studien zur akuten Schmerzbehandlung.

Naproxen ist ein NSAR mit analgetischen und antipyretischen Eigenschaften. Der Wirkmechanismus des Naproxenanions ist, wie bei anderen NSAR auch, nicht vollständig bekannt, kann jedoch mit der Hemmung der Prostaglandinsynthetase im Zusammenhang stehen.

Esomeprazol ist das *S*-Enantiomer von Omeprazol und verringert die Magensäuresekretion aufgrund eines spezifisch gezielten Wirkmechanismus. Esomeprazol ist eine schwache Base und wird im stark sauren Milieu der sekretorischen Canaliculi der Parietalzelle konzentriert und in die aktive Form umgewandelt, wo es das Enzym H^+/K^+ -ATPase, die Protonenpumpe, und sowohl die basale als auch die stimulierte Säuresekretion hemmt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Wirkung auf die Säuresekretion im Magen

Die optimale Wirkung (Aufrechterhaltung eines hohen gastrischen pH-Wertes) wurde mit einer Naproxen/Esomeprazol-Formulierung erzielt, die 20 mg Esomeprazol enthält.

Nach einer zweimal täglichen Gabe von Naproxen/Esomeprazol über eine Dauer von 9 Tagen blieb der intragastrale pH-Wert bei gesunden Probanden durchschnittlich 17,1 Stunden (Standardabweichung [SD] 3.1) über 4. Der entsprechende Wert für Esomeprazol 20 mg lag bei 13,6 Stunden (Standardabweichung [SD] 2,4).

Andere Wirkungen aufgrund der Säurehemmung

Während der Behandlung mit sekretionshemmenden Arzneimitteln steigt das Serumgastrin als Reaktion auf die verminderte Säuresekretion an. CgA steigt aufgrund der erniedrigten gastrischen Azidität ebenfalls an. Die erhöhten CgA-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen. Vorliegende veröffentlichte Daten legen den Schluss nahe, dass Protonenpumpenhemmer fünf Tage bis zwei Wochen vor einer CgA-Messung abgesetzt werden sollten. Hierdurch soll erreicht werden, dass die durch eine Protonenpumpenhemmer-Behandlung möglicherweise erhöhten CgA-Spiegel wieder in den Referenzbereich absinken.

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

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

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

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

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

In zwei 12-wöchigen Studien mit Patienten mit Arthrose im Knie zeigte sich mit Naproxen/Esomeprazol (500 mg/20 mg zweimal täglich) eine ähnliche Wirksamkeit bezüglich Verbesserung der Schmerzsymptomatik und Funktion, Zeitpunkt der Schmerzlinderung und Abbruch der Therapie aufgrund von Nebenwirkungen, verglichen mit Celecoxib 200 mg einmal täglich.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Referenzarzneimittel, das Naproxen und Esomeprazol enthält, eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen)

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Naproxen

Nach Einnahme einer Einzeldosis wird die Spitzenplasmakonzentration nach 3 bis 5 Stunden erreicht, wobei Nahrungsaufnahme jedoch zu einer weiteren Verzögerung von bis zu 8 Stunden oder mehr führt. Nach Einnahme von Naproxen/Esomeprazol zweimal täglich werden im Steady State Spitzenplasmakonzentrationen von Naproxen innerhalb eines mittleren Zeitraums von 3 Stunden sowohl nach der Morgen- als auch nach der Abenddosis erreicht.

Zwischen Naproxen/Esomeprazol und magensaftresistent überzogenem Naproxen wurde basierend auf der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und der maximalen Plasmakonzentration ($C_{\max}$) von Naproxen Bioäquivalenz nachgewiesen.

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

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

Esomeprazol

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

Auch wenn der AUC-Bereich im Steady State in Bezug auf Esomeprazol 20 mg einmal täglich und Naproxen/Esomeprazol zweimal täglich vergleichbar war: 292,0-2279,0 ng/ml bzw. 189,0-2931,0 ng/ml, war die durchschnittliche Naproxen/Esomeprazol-Exposition um 60 % höher (KI: 1,28-1,93). Dies ist ein zu erwartender Effekt infolge der unterschiedlichen Dosierung von Esomeprazol entweder gegeben als Naproxen/Esomeprazol oder Esomeprazol (40 mg versus 20 mg). Die $C_{\max}$ für Naproxen/Esomeprazol war um 60 % erhöht (KI: 1,27-2,02), wie dies für eine schnell-freisetzende-Formulierung zu erwarten war.

Einnahme zusammen mit Nahrung

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

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

Die Einnahme von Naproxen/Esomeprazol 30 Minuten vor der Nahrungsaufnahme hat nur geringe oder gar keine Auswirkung auf das Ausmaß und die Zeit der Resorption von Naproxen und hat keine signifikante Auswirkung auf die Zeit und das Ausmaß der Esomeprazol-Resorption im Vergleich zur Einnahme auf leeren Magen (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Naproxen

Naproxen hat ein Verteilungsvolumen von 0,16 l/kg. Bei therapeutischen Spiegeln ist Naproxen zu mehr als 99 % an Albumin gebunden. Das Naproxenanion wurde in der Milch von stillenden Müttern mit einer Konzentration von ca. 1 % der maximalen Naproxen-Plasmakonzentration gefunden (siehe Abschnitt 4.6).

Esomeprazol

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

Biotransformation

Naproxen

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

Esomeprazol

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

Elimination

Naproxen

Nach zweimal täglicher Einnahme von Naproxen/Esomeprazol beträgt die mittlere Eliminationshalbwertszeit für Naproxen ca. 9 Stunden bzw. 15 Stunden nach der Morgen- bzw. Abenddosis, wobei es bei wiederholter Anwendung zu keiner Veränderung kommt.

Die Clearance von Naproxen beträgt 0,13 ml/min/kg. Unabhängig von der Naproxen-Dosierung werden ca. 95% des Naproxens in den Harn ausgeschieden, vorwiegend als Naproxen (<1%), 6-0-Desmethylnaproxen (<1%) oder deren Konjugate (66% bis 92%). Kleine Mengen, 3% oder weniger der eingenommenen Dosis werden in den Fäzes ausgeschieden. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz können die Metaboliten akkumulieren (siehe Abschnitt 4.4).

Esomeprazol

Nach zweimal täglicher Einnahme von Naproxen/Esomeprazol beträgt die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Esomeprazol ca. 1 Stunde nach der Morgen- und Abenddosis an Tag 1, mit einer geringfügig längeren Halbwertszeit im Steady-state (1,2-1,5 Stunden).

Die Gesamtplasmaclearance von Esomeprazol beträgt ca. 17 l/h nach einer Einzeldosis und ca. 9 l/h nach wiederholter Anwendung.

Nahezu 80 % einer oralen Dosis von Esomeprazol wird in Form von Metaboliten im Harn ausgeschieden, der übrige Teil mit den Fäzes. Weniger als 1% der Ausgangssubstanz ist im Harn nachweisbar.

Linearität/Nicht-Linearität

Naproxen

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

Esomeprazol

Die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von Esomeprazol nimmt mit wiederholter Gabe von Naproxen/Esomeprazol zu. Diese Zunahme ist dosisabhängig und resultiert in einem nicht-linearen Dosis-AUC-Verhältnis nach wiederholter Gabe. Diese Zeit- und Dosisabhängigkeit beruht teilweise auf einer Abnahme des First-pass-Metabolismus und der systemischen Clearance,

die wahrscheinlich durch eine Hemmung des CYP2C19-Enzyms durch Esomeprazol und/oder seine Sulfonmetaboliten verursacht wird. Eine erhöhte Resorption von Esomeprazol bei wiederholter Gabe von Naproxen/Esomeprazol trägt wahrscheinlich auch zu der Zeit-Dosis-Abhängigkeit bei (siehe Resorption).

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Naproxen/Esomeprazol wurde bei Patienten mit Niereninsuffizienz nicht bestimmt.

Naproxen: Die Pharmakokinetik von Naproxen wurde bei Patienten mit Niereninsuffizienz nicht bestimmt.

Aufgrund der Tatsache, dass Naproxen, seine Metaboliten und Konjugate vorwiegend über die Nieren ausgeschieden werden, besteht die Möglichkeit, dass Naproxen-Metaboliten bei Niereninsuffizienz akkumulieren. Die Ausscheidung von Naproxen ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz vermindert.

Die Anwendung von Naproxen/Esomeprazol Abdi ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Leberinsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Naproxen/Esomeprazol wurde bei Patienten mit Leberinsuffizienz nicht bestimmt.

Naproxen: Die Pharmakokinetik von Naproxen wurde bei Patienten mit Leberinsuffizienz nicht bestimmt.

Eine chronische Erkrankung der Leber durch Alkoholmissbrauch und wahrscheinlich auch andere Formen der Leberzirrhose verringern die Gesamtplasmakonzentration von Naproxen, aber die Plasmakonzentration von ungebundenem Naproxen wird erhöht. Die Implikationen dieser Befunde bezüglich der Naproxen-Komponente bei der Dosierung von Naproxen/Esomeprazol Abdi sind unbekannt, aber es ist ratsam, die geringste wirksame Dosis anzuwenden.

Esomeprazol: Der Metabolismus von Esomeprazol kann bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz beeinträchtigt sein. Die Metabolisierungsrate ist bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz vermindert, was zu einer Verdoppelung der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von Esomeprazol führt.

Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz dürfen Naproxen/Esomeprazol Abdi nicht erhalten (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Es gibt keine spezifischen Daten zur Pharmakokinetik von Naproxen/Esomeprazol bei Patienten über 65 Jahren.

Naproxen: Studien weisen darauf hin, dass, obwohl die Plasmakonzentration von Naproxen unverändert ist, der ungebundene Naproxen-Anteil im Plasma bei älteren Patienten erhöht ist, der ungebundene Anteil jedoch < 1 % der Gesamt-Naproxen-Konzentration beträgt. Die klinische Signifikanz dieses Befundes ist nicht klar, obwohl es möglich ist, dass die Zunahme der freien

Naproxen-Konzentration mit einer Zunahme der Nebenwirkungsrate pro angewendete Dosis bei einigen älteren Patienten im Zusammenhang stehen könnte.

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

Langsame Metabolisierer des Enzyms CYP2C19

Esomeprazol: Ca. 3 % der Bevölkerung besitzen kein funktionelles CYP2C19 Enzym und werden als langsame Metabolisierer bezeichnet. Bei diesen Individuen wird der Metabolismus von Esomeprazol vermutlich hauptsächlich durch CYP3A4 katalysiert. Nach wiederholter einmal täglicher Gabe von 40 mg Esomeprazol war bei langsamen Metabolisierern die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve ca. 100 % größer als bei Probanden mit funktionellem CYP2C19 Enzym (extensive Metabolisierer). Die mittleren Spitzenplasmakonzentrationen waren ca. 60 % höher.

Diese Befunde haben keine Auswirkungen auf die Dosierung von Naproxen/Esomeprazol Abdi.

Geschlecht

Esomeprazol: Nach einer Einzeldosis von 40 mg Esomeprazol ist bei Frauen die mittlere Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve ca. 30 % höher als bei Männern. Nach wiederholter einmal täglicher Gabe sind keine geschlechtsspezifischen Unterschiede erkennbar. Diese Befunde haben keine Auswirkungen auf die Dosierung von Naproxen/Esomeprazol Abdi.

a. Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen keine präklinischen Daten für die Kombination der Wirkstoffe vor. Es sind keine Wechselwirkungen zwischen Naproxen und Esomeprazol bekannt, die darauf hindeuten, dass es als Ergebnis der Kombination neue oder synergetische unerwünschte pharmakologische, pharmako-/toxikokinetische, Toxizitäts-, physikalisch/chemische Interaktions- oder Verträglichkeitsprobleme gibt.

Naproxen

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

Esomeprazol

Basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität lassen vergleichende, präklinische Studien keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Kanzerogenitätsstudien an Ratten mit der razemischen Mischung haben gastrische ECL-Zell-Hyperplasien und Karzinoide gezeigt. Diese gastrischen Wirkungen bei der Ratte sind das Ergebnis einer anhaltenden, ausgeprägten Hypergastrinämie, verursacht durch eine verringerte Produktion von Magensäure und werden bei Ratten nach Langzeitbehandlung mit Hemmern der Magensäuresekretion beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Hochdisperses Siliciumdioxid
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1:1)-Dispersion 30% (Ph.Eur.)
Polysorbat 80
Glycerolmonostearat 40-55
Triethylcitrat
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Natriumstearyl fumarat (Ph.Eur.)
Mikrokristalline Cellulose
Leichtes Magnesiumoxid
Povidon K30
Calciumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Hypromellose
Macrogol 400
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flaschen mit einem kindergesicherten Verschluss mit Aluminiuminduktionssiegel, die Kieselgel Trockenmittel enthalten. Das Behältnis, das das Trockenmittel enthält, darf nicht geschluckt werden.

Packungsgrößen: 30 oder 60 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Abdi Farma GmbH
Donnersbergstraße 4
64646 Heppenheim (Bergstraße)
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

7011780.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. November 2024

10. STAND DER INFORMATION

27.11.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig