

MONOGRAPHIE

PrVIMOVO®

naproxène/esoméprazole

Comprimés à libération modifiée

375 mg de naproxène/20 mg d'esoméprazole (sous forme d'esoméprazole magnésien trihydraté)

500 mg de naproxène/20 mg d'esoméprazole (sous forme d'esoméprazole magnésien trihydraté)

AINS et inhibiteur de l'H⁺, K⁺-ATPase

AstraZeneca Canada Inc.
1004 Middlegate Road
Mississauga, Ontario
L4Y 1M4
www.astrazeneca.ca

Date de rédaction : 13 janvier 2011

Date de révision : 17 novembre 2011

Numéro de contrôle : 149268

VIMOVO® est une marque déposée du groupe AstraZeneca.

TABLE DES MATIÈRES

MONOGRAPHIE.....	1
TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES.....	17
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	23
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	28
SURDOSAGE.....	29
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	30
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	36
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	36
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	38
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	38
ESSAIS CLINIQUES.....	39
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	45
TOXICOLOGIE.....	47
RÉFÉRENCES.....	50
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS	51

FrVIMOVO®

naproxène/esoméprazole

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimés à libération modifiée <ul style="list-style-type: none">• 375 mg de naproxène entérosoluble/20 mg d'esoméprazole à libération immédiate• 500 mg de naproxène entérosoluble/20 mg d'esoméprazole à libération immédiate	Aucun <i>Voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

VIMOVO (naproxène/esoméprazole) est indiqué pour le traitement des signes et des symptômes de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante et pour la diminution du risque d'ulcères gastriques chez les patients à risque de présenter des ulcères gastriques associés aux AINS.

VIMOVO n'est pas recommandé pour le traitement initial de la douleur aiguë parce que l'absorption du naproxène est différée (comme c'est le cas avec les autres préparations de naproxène à libération modifiée).

Chez les patients qui présentent un risque accru d'événements cardiovasculaires et/ou gastro-intestinaux indésirables, il est recommandé d'envisager d'abord d'autres stratégies thérapeutiques qui ne font PAS appel aux AINS (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Afin de réduire au minimum le risque possible d'événements cardiovasculaires ou gastro-intestinaux indésirables, il faut administrer la dose efficace la plus faible de VIMOVO pendant la durée de traitement la plus courte possible (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

À titre d'AINS, VIMOVO ne traite PAS la maladie clinique ni n'en prévient la progression.

À titre d'AINS, VIMOVO soulage les symptômes et réduit l'inflammation tant et aussi longtemps que le patient continue à le prendre.

Personnes âgées (> 65 ans)

Les données probantes recueillies au cours des études cliniques sur le naproxène ainsi que l'expérience postcommercialisation laissent penser que son emploi chez les personnes âgées donne lieu à des différences sur le plan de l'innocuité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers, et ESSAIS CLINIQUES).

Enfants et adolescents (< 18 ans)

VIMOVO ne doit pas être utilisé chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans. L'innocuité et l'efficacité de VIMOVO dans cette population n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

VIMOVO (naproxène/esoméprazole) est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- le contexte péri-opératoire d'un pontage aortocoronarien. Bien que VIMOVO n'ait PAS fait l'objet d'études parmi cette population de patients, un AINS du groupe des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 qui a été étudié dans un tel contexte a provoqué une incidence accrue d'événements cardiovasculaires ou thrombo-emboliques, des infections chirurgicales profondes et des complications de plaie sternale;
- le troisième trimestre de la grossesse en raison du risque d'obturation prématurée du canal artériel et d'une parturition prolongée;
- les femmes qui allaitent en raison du risque d'effet indésirable grave chez le nourrisson;
- une insuffisance cardiaque grave non maîtrisée;
- une hypersensibilité connue au naproxène, à l'esoméprazole, aux benzimidazoles substitués ou à l'un des composants ou excipients (voir FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT);
- des antécédents d'asthme, d'urticaire ou de réaction de type allergique après la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'un autre AINS (c.-à-d. syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'AAS - rhinosinusite, urticaire ou œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme). Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez certains sujets. Les personnes qui présentent les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus ont un risque de réaction grave, même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir eu d'effet indésirable. Il est important de se rappeler qu'il existe une possibilité de réaction croisée entre les différents AINS (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité, Réactions anaphylactoïdes);

- un ulcère gastrique, duodéal ou gastro-duodéal actif, une hémorragie digestive active;
- une hémorragie cérébrovasculaire ou d'autres troubles hémorragiques;
- une maladie inflammatoire de l'intestin;
- des troubles hépatiques graves ou une maladie active du foie;
- une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/s) ou une maladie du rein qui s'aggrave (les personnes atteintes d'une insuffisance rénale moins grave à qui l'on prescrit des AINS ont un risque de détérioration de la fonction rénale et doivent être surveillées) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale);
- une hyperkaliémie connue (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Équilibre hydro-électrolytique);
- les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Risque d'événements cardiovasculaires indésirables : cardiopathie ischémique, maladie cérébrovasculaire, insuffisance cardiaque congestive [de classe II à IV selon la New York Heart Association (NYHA)] (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Événements cardiovasculaires).

Le naproxène est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'utilisation de certains AINS est associée à une incidence accrue d'événements cardiovasculaires indésirables (comme un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou des événements thrombotiques) qui peuvent être mortels. Le risque peut augmenter avec la durée d'utilisation. Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire peuvent s'exposer à des risques plus importants.

La prudence est recommandée lorsque l'on prescrit des AINS, tels que le naproxène, qui est un composant de VIMOVO (naproxène/esoméprazole), à un patient atteint de cardiopathie ischémique (y compris, mais de façon NON limitative, l'infarctus aigu du myocarde, des antécédents d'infarctus du myocarde et/ou d'angine de poitrine), d'une maladie cérébrovasculaire (y compris, mais de façon NON limitative, l'accident vasculaire cérébral, les accidents vasculaires cérébraux ischémiques transitoires et/ou l'amaurose fugace) et/ou d'insuffisance cardiaque congestive (classe II à IV de la NYHA).

La prise d'AINS, tels que le naproxène, un composant de VIMOVO, peut favoriser la rétention sodique de façon proportionnelle à la dose administrée, par un mécanisme rénal, ce qui peut provoquer l'augmentation de la tension artérielle et/ou l'exacerbation

de l'insuffisance cardiaque congestive (voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Équilibre hydro-électrolytique).

Des essais cliniques randomisés sur VIMOVO n'ont pas été conçus de manière à déceler les différences entre les événements cardiovasculaires dans un contexte chronique. Par conséquent, la prudence est recommandée au moment de la prescription de VIMOVO.

Risque d'événements gastro-intestinaux indésirables (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif, et ESSAIS CLINIQUES)

La prise d'AINS, tels que le naproxène, un composant de VIMOVO, est associée à une incidence accrue d'événements gastro-intestinaux indésirables (comme l'ulcération, la perforation, l'obstruction gastro-duodénale et/ou duodénale et l'hémorragie digestive).

Généralités

Les patients vulnérables ou affaiblis peuvent moins bien tolérer les effets secondaires et, par conséquent, des soins particuliers sont recommandés pour le traitement de cette population. **Afin de minimiser le risque possible d'un événement indésirable, la dose efficace la plus faible devrait être utilisée pendant la durée de traitement la plus courte possible.** Comme avec d'autres AINS, la prudence est recommandée pour le traitement des patients âgés qui présentent de plus fortes probabilités de souffrir de dysfonction rénale, hépatique ou cardiaque. Pour les patients à risque élevé, des thérapies ne comportant pas d'AINS devraient être envisagées.

VIMOVO, qui contient du naproxène, n'est PAS recommandé pour utilisation avec d'autres AINS, à l'exception d'AAS à faible dose comme prophylaxie cardiovasculaire, en raison de l'absence de données démontrant les avantages synergiques et du potentiel cumulatif d'effets indésirables (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Acide acétylsalicylique [AAS] ou autres AINS).

VIMOVO ne doit pas être utilisé en concomitance avec d'autres médicaments contenant du naproxène étant donné qu'ils circulent tous dans le plasma sous forme d'anion naproxène. L'administration concomitante de VIMOVO et d'atazanavir ou de nelfinavir n'est pas recommandée (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

En présence de symptômes d'alarme (p. ex. perte de poids non intentionnelle importante, vomissements récurrents, dysphagie, hématomèse ou méléna) et/ou d'un ulcère gastrique confirmé ou soupçonné, on doit écarter la possibilité d'une tumeur maligne, car un traitement pourrait atténuer les symptômes et retarder le diagnostic.

Cancérogenèse et mutagenèse

Il n'y a aucune indication provenant des données chez les animaux que le naproxène ou l'esoméprazole soient carcinogènes ou mutagènes. Dans des études à long terme sur l'administration de doses répétées et sur la cancérogénicité de l'oméprazole, des carcinoïdes gastriques à cellules semblables aux cellules entérochromaffines (ECL) ont été notés chez le

rat, mais non chez la souris ou le chien. Il a été montré que le mécanisme en cause était indirect et non le résultat d'un effet direct de l'oméprazole sur les cellules ECL; l'inhibition prolongée de l'acide entraîne une hypergastrinémie persistante, provoquant ainsi une hyperplasie des cellules ECL, qui évolue avec le temps en carcinoïdes à cellules ECL (voir TOXICOLOGIE).

Le traitement de plus de 800 patients avec l'esoméprazole pendant une période maximale de 1 an n'a pas entraîné de modifications pathologiques notables des cellules endocrines pariétales de l'estomac. Le traitement de courte ou de longue durée (jusqu'à 11 ans) d'un nombre limité de patients avec le racémate (oméprazole) en gélules n'a pas produit de modifications pathologiques significatives des cellules endocrines pariétales de l'estomac.

Événements cardiovasculaires

Le naproxène est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'utilisation de certains AINS est associée à une incidence accrue d'événements cardiovasculaires indésirables (comme un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou des événements thrombotiques) qui peuvent être mortels. Le risque peut augmenter avec la durée d'utilisation. Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque pour la maladie cardiovasculaire peuvent s'exposer à des risques plus importants.

La prudence est de mise lorsque l'on prescrit VIMOVO, qui contient du naproxène, à un patient présentant des facteurs de risque pour la maladie cardiovasculaire, la maladie cérébrovasculaire ou la maladie rénale, comme dans les cas suivants (cette liste n'est PAS exhaustive) :

- **Hypertension**
- **Dyslipidémie/Hyperlipidémie**
- **Diabète sucré**
- **Insuffisance cardiaque congestive (de classe I selon la NYHA)**
- **Maladie coronarienne (athérosclérose)**
- **Maladie artérielle périphérique**
- **Tabagisme**
- **Clairance de la créatinine < 60 mL/min ou 1 mL/s**

L'utilisation d'AINS, comme le naproxène, un composant de VIMOVO, peut déclencher une hypertension ou aggraver une hypertension préexistante, pouvant l'une comme l'autre aggraver le risque d'événements cardiovasculaires, tel que décrit ci-dessus. La tension

artérielle devrait donc être surveillée régulièrement. Il faut envisager d'interrompre le traitement par VIMOVO en cas d'apparition ou d'aggravation de l'hypertension.

L'utilisation d'AINS, comme le naproxène, un composant de VIMOVO, peut entraîner une rétention aqueuse et de l'œdème, et peut exacerber une insuffisance cardiaque congestive par un mécanisme réglé par la fonction rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Équilibre hydro-électrolytique).

Chez les patients qui présentent un risque élevé d'événements cardiovasculaires indésirables, il est recommandé d'envisager d'abord d'autres stratégies thérapeutiques qui ne font PAS appel aux AINS. **Afin de réduire au minimum le risque possible d'événements cardiovasculaires indésirables, il faut administrer la dose efficace la plus faible pendant la durée de traitement la plus courte possible.**

Fonction endocrinienne et métabolisme

Corticostéroïdes :

VIMOVO n'est PAS un substitut de corticostéroïde. Il ne traite PAS l'insuffisance surrénalienne. L'interruption brusque du traitement par corticostéroïdes peut exacerber toute maladie qui répond à la corticothérapie. Chez les patients qui suivent une corticothérapie prolongée, le traitement devrait être réduit progressivement si l'on décide de cesser l'administration de corticostéroïdes. (Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Interactions médicament-médicament, Glucocorticoïdes).

Appareil digestif

Une toxicité grave (parfois mortelle) pour l'appareil digestif, telle que l'ulcération gastro-duodénale, l'inflammation, la perforation, l'obstruction et l'hémorragie gastro-intestinale, peut se produire en tout temps, avec ou sans symptômes chez les patients traités avec des AINS, tels que le naproxène, qui est un composant de VIMOVO. Même s'il a été démontré que VIMOVO permet de diminuer significativement l'occurrence des ulcères gastriques comparativement au naproxène entérosoluble seul, des ulcérations et des complications connexes peuvent quand même survenir. Des troubles digestifs hauts mineurs, tels que la dyspepsie, se produisent couramment. Les professionnels de la santé doivent surveiller les patients traités avec VIMOVO afin de s'assurer qu'ils ne présentent pas d'ulcération ou d'hémorragie, même s'ils n'ont jamais eu de symptômes de nature digestive auparavant. La plupart des notifications volontaires d'événements gastro-intestinaux mortels concernent des patients âgés ou affaiblis; il faut donc prendre des précautions lors du traitement de cette population. **Afin de réduire au minimum le risque possible d'événements gastro-intestinaux indésirables, il faut administrer la dose efficace la plus faible pendant la durée de traitement la plus courte possible.** Pour les patients à risque élevé, des traitements de remplacement qui ne font pas appel aux AINS, devraient être envisagés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Cas particuliers, Personnes âgées).

Il faut mettre les patients au courant des signes et/ou symptômes de toxicité gastro-intestinale grave et leur recommander de cesser d'utiliser VIMOVO, qui contient du naproxène, et

d'obtenir des soins médicaux d'urgence s'ils présentent de tels symptômes. L'utilité de la surveillance régulière en laboratoire n'a PAS été démontrée et n'a pas été suffisamment évaluée. La plupart des patients traités avec des AINS, qui présentent un événement gastro-intestinal indésirable haut grave, n'ont pas de symptômes. Des ulcères du tube digestif haut, d'abondantes hémorragies ou des perforations causées par les AINS semblent se produire chez environ 1 % des patients traités pendant 3 à 6 mois et chez 2 à 4 % des patients traités pendant une année. Ces tendances se poursuivent et accroissent ainsi la probabilité d'un événement gastro-intestinal grave à un moment quelconque du traitement. Même le traitement à court terme pose des risques.

Il faut faire preuve de prudence si l'on prescrit VIMOVO à des patients ayant des antécédents de maladie ulcéreuse ou d'hémorragie digestive. S'il se produit une hémorragie ou une ulcération digestive, il faut cesser immédiatement de prendre VIMOVO et chercher à obtenir le traitement approprié.

D'autres facteurs de risque d'ulcération et d'hémorragie digestives comprennent l'infection à *Helicobacter pylori*, un âge avancé, un traitement prolongé avec des AINS, la consommation excessive d'alcool, le tabagisme, un mauvais état de santé général ou un traitement concomitant avec n'importe laquelle des substances suivantes :

- Anticoagulant (p. ex. warfarine)
- Agent antiplaquettaire (p. ex. AAS, clopidogrel)
- Corticostéroïde oral (p. ex. prednisone)
- Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) (p. ex. citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline)

Dans le cadre d'études comprenant des patients qui avaient plus de 50 ans et/ou présentaient des antécédents d'ulcère gastro-duodéal, VIMOVO a entraîné des taux significativement inférieurs d'ulcères gastriques comparativement au naproxène entérosoluble, indépendamment du traitement concomitant avec de l'AAS à faible dose (voir ESSAIS CLINIQUES).

Une réponse des symptômes gastro-intestinaux à un traitement par VIMOVO ne permet pas d'exclure la possibilité de tumeurs malignes gastriques.

Appareil génito-urinaire

Certains AINS sont associés à des symptômes urinaires persistants (douleur à la vessie, dysurie, pollakiurie), à une hématurie ou à une cystite. Ces symptômes peuvent apparaître à tout moment après le début du traitement avec un AINS. Si de tels symptômes se manifestent et qu'aucune autre explication n'est possible, interrompre le traitement par VIMOVO afin de vérifier si les symptômes disparaissent avant de procéder à des analyses urologiques ou à d'autres traitements.

Hématologie

Les AINS inhibent la biosynthèse de la prostaglandine et entravent à des degrés variables la fonction plaquettaire. Par conséquent, les patients chez qui un tel effet aurait des conséquences néfastes (p. ex. les patients qui prennent des anticoagulants ou qui sont atteints d'hémophilie et de troubles plaquettaires) doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'ils reçoivent VIMOVO.

Anticoagulants :

De nombreuses études ont démontré que l'usage concomitant d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque d'hémorragie. L'administration concomitante de VIMOVO, qui contient du naproxène, un AINS, et de warfarine exige une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN).

Il est possible qu'une augmentation des hémorragies se produise en dépit de la surveillance du RIN pendant le traitement.

Effets antiplaquettaires :

Les AINS inhibent l'agrégation des plaquettes et il a été prouvé qu'ils prolongent la durée du temps d'hémorragie chez certains patients. Contrairement à l'acide acétylsalicylique (AAS), leur effet sur la fonction des plaquettes est quantitativement moindre ou de plus courte durée et est réversible.

L'efficacité des AINS en tant qu'agents antiplaquettaires n'a pas été démontrée, et c'est pourquoi ils ne devraient PAS être substitués à l'AAS ou à d'autres agents antiplaquettaires pour la prophylaxie des maladies cardiovasculaires thromboemboliques. Les traitements antiplaquettaires (p. ex. AAS) ne devraient PAS être interrompus (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Acide acétylsalicylique [AAS] ou autres AINS).

Dyscrasies sanguines :

Les dyscrasies sanguines (telles que la neutropénie, la leucopénie, la thrombopénie, l'anémie aplasique et l'agranulocytose) associées à l'usage des AINS sont rares, mais elles peuvent avoir de graves conséquences.

L'anémie peut parfois se présenter chez les patients recevant des AINS. Cela peut être attribuable à la rétention liquidienne, à la perte de sang dans l'appareil digestif ou à un effet sur l'érythropoïèse qui n'a pas été complètement décrit. Les patients suivant un traitement à long terme avec des AINS devraient faire vérifier leur taux d'hémoglobine ou leur hématocrite, s'ils présentent des signes ou des symptômes d'anémie ou de perte de sang.

Effets hépatiques, biliaires ou pancréatiques

Avec les AINS, une élévation mineure d'une ou de plusieurs des valeurs des enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase, phosphatase alcaline) peut

se produire chez jusqu'à 15 % des patients. Ces anomalies peuvent progresser, demeurer essentiellement stables ou être transitoires durant le cours du traitement.

La maladie hépatique chronique associée à l'alcoolisme et probablement d'autres formes de cirrhose diminuent la concentration plasmatique totale du naproxène, mais celle du naproxène non lié est accrue. La signification de cette observation pour l'ajustement posologique du naproxène est inconnue, mais il faut faire preuve de prudence lorsque des doses élevées sont requises. Il est prudent d'avoir recours à la plus faible dose efficace.

Si un patient présente des symptômes et/ou des signes évoquant une dysfonction hépatique, ou si son épreuve de la fonction hépatique révèle des résultats anormaux, il faudrait l'examiner afin de surveiller l'apparition d'une réaction hépatique plus grave au cours du traitement. Des réactions hépatiques graves, notamment des cas d'ictère et d'hépatite mortelle, de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique, parfois mortelles, ont été signalées avec les AINS.

Bien que de telles réactions soient rares, le traitement par ce médicament doit être interrompu si les résultats des épreuves hépatiques continuent d'être anormaux ou s'aggravent, si des signes et symptômes cliniques évoquant une maladie du foie se manifestent (p. ex. ictère) ou si des manifestations systémiques apparaissent (p. ex. éosinophilie, éruption cutanée, etc.).

Si ce médicament doit être prescrit en présence d'une anomalie de la fonction hépatique, une surveillance rigoureuse s'impose.

Réactions d'hypersensibilité

Réactions anaphylactoïdes :

Comme pour tous les AINS en général, des réactions anaphylactoïdes se sont produites chez certains patients n'ayant jamais été exposés au naproxène, un composant de VIMOVO. Au cours de l'expérience postcommercialisation, de rares cas de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes et d'œdème de Quincke ont été signalés chez des patients recevant du naproxène. VIMOVO, qui contient du naproxène, ne devrait PAS être administré à des patients atteints de la triade AAS. Ce complexe symptomatique se retrouve typiquement chez des patients asthmatiques qui souffrent de rhinite avec ou sans polypes nasaux, ou qui manifestent des bronchospasmes graves et potentiellement mortels après avoir pris de l'AAS ou un autre AINS (voir CONTRE-INDICATIONS).

Intolérance à l'AAS :

VIMOVO, qui contient du naproxène, ne devrait PAS être administré aux patients présentant un syndrome partiel ou total d'intolérance à l'AAS (rhinosinusite, urticaire ou œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme) chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire ou l'œdème de Quincke, la rhinite ou d'autres signes allergiques sont précipités par l'AAS ou d'autres AINS. Des réactions anaphylactoïdes mortelles se sont produites chez ces personnes. En outre, les personnes qui présentent les problèmes médicaux susmentionnés ont un risque de réaction grave même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir eu d'effet indésirable (voir CONTRE-INDICATIONS).

Sensibilité croisée :

Les patients qui sont sensibles à un AINS peuvent également l'être sensibles à un autre.

Réactions cutanées graves :

(Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau)

Fonction immunitaire

(Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infection, Méningite aseptique)

Infection

Le naproxène, un composant de VIMOVO, comme d'autres AINS, peut masquer les signes et symptômes d'une maladie infectieuse sous-jacente.

Méningite aseptique :

Avec certains AINS, on a observé rarement des symptômes de méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées graves, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation). Les personnes atteintes de maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, maladies mixtes des tissus conjonctifs, etc.) semblent prédisposées à la maladie. Le professionnel de la santé doit donc, chez ces patients, faire preuve de vigilance à l'égard du développement d'une telle complication.

Colite pseudomembraneuse :

Des cas de colite pseudomembraneuse ont été associés à la prise de presque tous les agents antibactériens, y compris la clarithromycine et l'amoxicilline, et la gravité de ce type de colite varie de légère à susceptible de menacer le pronostic vital. Par conséquent, il importe de considérer ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée consécutive à la prise d'agents antibactériens.

Le traitement avec des agents antibactériens altère la flore intestinale normale du côlon et est susceptible de permettre la croissance excessive de *Clostridia*. Des études indiquent qu'une toxine produite par *Clostridium difficile* est une cause principale de «colite associée aux antibiotiques».

Une fois qu'un diagnostic de colite pseudomembraneuse a été établi, il convient de prendre les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas légers de colite pseudomembraneuse réagissent généralement à l'arrêt du traitement. Dans les cas de colites modérées à graves, il convient de considérer l'administration de liquides et d'électrolytes, de suppléments protéinés ainsi que d'un traitement avec un agent antibactérien cliniquement efficace contre la colite associée à *Clostridium difficile*.

La baisse de l'acidité gastrique par quelque moyen que ce soit, notamment par la prise d'un inhibiteur de la pompe à protons, est associée à une hausse du nombre de bactéries gastriques normalement présentes dans le tube digestif. Le traitement par un inhibiteur de la pompe à

protons peut entraîner une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales par *Salmonella* et *Campylobacter*, par exemple, et possiblement par *Clostridium difficile*.

Neurologie

Certains patients peuvent éprouver de la somnolence, des étourdissements, une vision trouble, des vertiges, un acouphène ou une perte d'audition, de l'insomnie ou de la dépression après avoir utilisé des AINS, comme du naproxène, un composant de VIMOVO. Si ces effets indésirables se manifestent, le patient doit faire preuve de prudence s'il doit accomplir des tâches qui nécessitent une vigilance.

Ophthalmologie

Certains patients ont signalé une vision floue ou réduite après avoir utilisé des AINS. Si de tels symptômes se produisent, l'utilisation de VIMOVO, qui contient du naproxène, devrait être interrompue et un examen ophtalmologique devrait être réalisé. L'examen ophtalmologique devrait être effectué régulièrement chez les patients recevant VIMOVO pendant une période prolongée.

Considérations péri-opératoires

(Voir CONTRE-INDICATIONS, Pontage aortocoronarien)

Psychiatrie

(Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie)

Fonction rénale

L'administration prolongée d'AINS à des animaux a provoqué une nécrose papillaire rénale et d'autres affections pathologiques rénales anormales. Chez les humains, on a signalé l'apparition de néphrites interstitielles aiguës, d'une hématurie, d'une protéinurie légère ou, à l'occasion, d'un syndrome néphrotique.

On a observé une insuffisance rénale due aux AINS chez des patients atteints d'affections prérenales menant à une réduction du débit sanguin rénal ou du volume sanguin. Les prostaglandines du rein contribuent au maintien de l'irrigation rénale et du débit de filtration glomérulaire (DFG). Chez ces patients, l'administration d'un AINS peut causer une réduction de la synthèse des prostaglandines et provoquer une altération de la fonction rénale. Les patients qui ont le plus grand risque de ce genre de réaction sont ceux qui présentent une insuffisance rénale préexistante (DFG < 60 mL/min ou 1 mL/s), les patients déshydratés, les patients qui suivent un régime faible en sel, les patients qui présentent une insuffisance cardiaque congestive, une cirrhose ou une dysfonction hépatique, les patients qui prennent des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de la cyclosporine ou des diurétiques, ou encore, les personnes âgées. On a signalé une insuffisance rénale grave ou pouvant menacer le pronostic vital chez des patients qui avaient une fonction rénale normale ou altérée après un traitement de courte durée avec des AINS. Même les patients à risque qui tolèrent les AINS dans des conditions stables peuvent décompenser pendant des périodes de stress accru (p. ex. déshydratation causée par

une gastro-entérite). L'interruption du traitement avec un AINS est habituellement suivie du retour à l'état précédant le traitement.

La prudence est de mise lorsque l'on amorce un traitement par AINS, notamment par le naproxène, un composant de VIMOVO, chez des patients considérablement déshydratés. Il est conseillé de réhydrater le patient avant de commencer le traitement. La prudence est également recommandée chez les patients qui présentent une néphropathie existante.

Maladie rénale avancée

(Voir CONTRE-INDICATIONS)

Équilibre hydro-électrolytique :

L'utilisation des AINS, comme le naproxène, un composant de VIMOVO, peut favoriser une rétention sodique proportionnelle à la dose, qui peut entraîner une rétention aqueuse et de l'œdème, et en conséquence, une augmentation de la tension artérielle ainsi qu'une exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive. La prudence est donc recommandée lorsque l'on prescrit VIMOVO à des patients qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, qui présentent une fonction cardiaque affaiblie, qui font de l'hypertension, qui sont âgés ou qui sont atteints de toute autre affection prédisposant à une rétention aqueuse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Événements cardiovasculaires).

L'utilisation des AINS, comme le naproxène, un composant de VIMOVO, peut accroître le risque d'hyperkaliémie, particulièrement chez les patients atteints de diabète sucré ou d'insuffisance rénale, chez les patients âgés et chez les patients qui reçoivent des adrénolytiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de la cyclosporine ou certains diurétiques dans le cadre d'un traitement concomitant.

Les électrolytes devraient être surveillés régulièrement (voir CONTRE-INDICATIONS).

Fonction respiratoire

L'asthme induit par l'AAS est un signe très important, à défaut d'être courant, de la sensibilité à l'AAS et aux AINS. Il est plus fréquent chez les patients asthmatiques qui ont des polypes nasaux.

Fonction sexuelle et reproductive

L'utilisation du naproxène, comme tout autre médicament qui inhibe la synthèse de la cyclo-oxygénase et des prostaglandines, peut entraver la fertilité et n'est pas recommandée chez les femmes tentant de concevoir. Par conséquent, il est recommandé de considérer l'interruption du traitement par VIMOVO, qui contient du naproxène, chez les femmes ayant des difficultés de conception ou qui font l'objet d'une investigation pour cause d'infertilité.

Peau

Dans de rares cas, des réactions cutanées graves (p. ex. syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, dermatite exfoliatrice et érythème polymorphe) ont été associées à l'utilisation de certains AINS. Le taux de ces réactions est faible et, dans la plupart des cas, ces réactions ont été signalées pendant la surveillance postcommercialisation chez des patients prenant d'autres médicaments également associés à l'apparition possible de ces réactions cutanées graves. La causalité n'est donc PAS encore établie. Ces réactions sont potentiellement mortelles, mais elles peuvent être réversibles, pourvu que l'agent en cause cesse d'être administré et qu'un traitement approprié soit instauré. Les patients devraient être avisés d'abandonner leur AINS et de communiquer avec leur médecin s'ils contractent une éruption cutanée. Après avoir examiné le patient, le médecin lui donnera des conseils, notamment en ce qui concerne les autres traitements à interrompre.

Cas particuliers

Femmes enceintes : VIMOVO est CONTRE-INDIQUÉ pour une utilisation pendant le troisième trimestre de la grossesse en raison du risque d'obturation prématurée du canal artériel et du risque d'entraîner une parturition prolongée (voir TOXICOLOGIE).

La prudence est recommandée lorsqu'on prescrit VIMOVO pendant les premier et deuxième trimestres de la grossesse.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut influencer de façon indésirable la grossesse et le développement embryo-fœtal. Les données d'études épidémiologiques indiquent la possibilité d'un risque accru de fausse couche et de malformation cardiaque après l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines durant les premiers mois de la grossesse.

Chez les animaux, il a été observé que l'administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines provoque une augmentation des pertes avant et après l'implantation et de la létalité embryo-fœtale. De plus, des incidences accrues de diverses malformations, notamment des malformations cardiovasculaires, ont été signalées chez les animaux ayant reçu des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines durant la période d'organogenèse.

L'utilisation de VIMOVO, qui contient du naproxène, est déconseillée au moment du travail et de l'accouchement parce que les agents contenant du naproxène, par leur effet inhibiteur sur la synthèse des prostaglandines, pourraient nuire à la circulation sanguine fœtale et inhiber les contractions utérines. Il pourrait en résulter un risque accru d'hémorragie utérine.

Femmes qui allaitent : (Voir CONTRE-INDICATIONS)

Enfants et adolescents (< 18 ans) : (Voir CONTRE-INDICATIONS)

Personnes âgées : Les patients de plus de 65 ans et les patients vulnérables ou affaiblis risquent davantage de présenter une variété d'effets indésirables provoqués par les AINS. La fréquence de ces effets indésirables augmente proportionnellement à la dose et à la durée du

traitement. De plus, ces patients tolèrent moins les ulcères et les hémorragies. La plupart des complications fatales liées à l'appareil digestif touchent cette population. Les patients âgés présentent aussi un risque accru d'ulcère ou d'hémorragie dans la partie inférieure de l'œsophage. Chez ces patients, on devrait envisager une dose initiale plus faible que celle habituellement recommandée, apporter des ajustements individuels au besoin et assurer une surveillance étroite.

Sur l'ensemble des patients qui ont reçu VIMOVO (n = 1157) au cours des essais cliniques, 387 avaient 65 ans ou plus, et 85, 75 ans ou plus. Aucune différence importante sur le plan de l'efficacité (réduction du taux d'ulcères gastriques ou soulagement de la douleur) ou de l'innocuité n'a été observée entre ces sujets et les patients plus jeunes. Comparativement aux patients du groupe recevant le naproxène (n = 426), les patients âgés du groupe traité par VIMOVO ont systématiquement affiché des taux d'ulcères gastriques significativement moins élevés, soit 1,5 % comparativement à 28,5 % chez les patients de 65 ans ou plus (p < 0,001) et 0 % comparativement à 19,2 % chez les patients de 75 ans ou plus (p = 0,019). La non-infériorité de VIMOVO par rapport au célécoxib pour le soulagement de la douleur a été maintenue chez les patients âgés de plus de 65 ans, généralement considérés comme à risque plus élevé d'effets indésirables digestifs. La fréquence des effets indésirables était généralement comparable dans les différents groupes d'âge (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif, et ESSAIS CLINIQUES).

Insuffisance hépatique : VIMOVO n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave en raison d'un risque accru d'hémorragie et/ou d'insuffisance rénale associées aux AINS (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets hépatiques, biliaires ou pancréatiques).

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, VIMOVO doit être utilisé avec prudence, et la fonction hépatique doit faire l'objet d'une étroite surveillance.

Insuffisance rénale : VIMOVO n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou de néphropathie qui s'aggrave (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée, VIMOVO doit être utilisé avec prudence, et la fonction rénale doit faire l'objet d'une étroite surveillance.

Métabolisme lent : Les isozymes CYP 2C19 et CYP 3A4 sont responsables du métabolisme de l'esoméprazole. Le CYP 2C19, qui est impliqué dans le métabolisme de tous les inhibiteurs de la pompe à protons actuellement sur le marché, présente un polymorphisme. On décrit comme «métaboliseurs lents» les quelque 3 % des personnes de race blanche et les 15 à 20 % des personnes asiatiques chez qui le CYP 2C19 est absent. À l'état d'équilibre (40 mg pendant 5 jours), le ratio entre l'ASC de l'esoméprazole entérosoluble chez les métaboliseurs lents et l'ASC dans le reste de la population est de 2 environ. Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la dose de VIMOVO en fonction du CYP 2C19 (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Cas particuliers).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Il faut vérifier la tension artérielle régulièrement, et il y a lieu d'effectuer des examens ophtalmologiques à intervalles réguliers chez tout patient suivant un traitement prolongé par VIMOVO (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Événements cardiovasculaires et Ophtalmologie).

Il y a lieu de vérifier le taux d'hémoglobine, l'hématocrite, la numération érythrocytaire, la leucocytémie et la numération plaquettaire chez tout patient suivant un traitement prolongé par VIMOVO. En outre, l'administration concomitante de VIMOVO et de warfarine exige une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie).

Il faut vérifier régulièrement les taux sériques de transaminases et de bilirubine pendant le traitement par VIMOVO (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets hépatiques, biliaires ou pancréatiques).

Pendant que le patient suit un traitement par VIMOVO, il est conseillé de vérifier le taux de créatinine sérique, la clairance de la créatine et l'urémie. Il faut aussi surveiller régulièrement les électrolytes, y compris la kaliémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale).

Il est recommandé de vérifier les concentrations plasmatiques de lithium chez le patient lors de l'arrêt ou de l'instauration d'un traitement par VIMOVO.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu

Étant donné que VIMOVO (naproxène/esoméprazole) contient du naproxène et de l'esoméprazole, les profils d'effets indésirables associés à ces deux substances sont susceptibles d'être observés.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec le naproxène sont de nature gastro-intestinale, le plus grave d'entre eux étant l'ulcère gastro-duodéal avec ou sans hémorragie. Des décès sont survenus, en particulier chez les personnes âgées. Les autres effets indésirables courants comprennent la dyspepsie, les maux d'estomac, les nausées et les vomissements.

Les effets observés fréquemment avec l'esoméprazole dans les essais cliniques comprennent les céphalées, la diarrhée, la flatulence, les douleurs abdominales, les nausées, les vomissements et les étourdissements, qui seraient associés au médicament.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec VIMOVO sont la gastrite érosive, la dyspepsie et la gastrite. Aucune nouvelle observation n'est ressortie par rapport aux profils d'innocuité respectifs établis des deux substances durant le traitement par VIMOVO.

Effets indésirables signalés au cours d'essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux des effets indésirables observés ne reflètent pas les taux observés

en pratique; ils ne doivent donc pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les données sur les effets indésirables proviennent d'études contrôlées d'une durée allant de 3 à 12 mois sur VIMOVO réalisées auprès de 2317 patients. Ces derniers ont reçu 500/20 mg de VIMOVO deux fois par jour (n = 1157), 500 mg de naproxène entérosoluble deux fois par jour (n = 426), 200 mg de célécoxib une fois par jour (n = 488) ou un placebo (n = 246).

Tous les effets indésirables, sans égard à la relation causale, qui se sont produits avec VIMOVO chez au moins 2 % des patients dans deux études cliniques randomisées, contrôlées, à double insu et avec groupes parallèles (études 301 et 302), menées chez des patients à risque d'ulcères associés aux AINS comparativement au naproxène entérosoluble sont présentés dans le tableau suivant.

Tableau 1 Effets indésirables, sans égard à la relation causale, qui se sont produits chez ≥ 2 % des patients atteints d'arthrite^a à risque d'ulcères causés par les AINS dans les études 301 et 302 (données groupées, durée de 6 mois)

Terme recommandé (classe de système ou d'organe)	VIMOVO à 500/20 mg 2 f.p.j. (n = 428) %	Naproxène entérosoluble à 500 mg 2 f.p.j. (n = 426) %
Troubles digestifs		
Gastrite érosive	19,4	38,0
Dyspepsie	18,0	26,8
Gastrite	17,1	14,1
Diarrhée	6,1	5,2
Ulcère gastrique	5,6	23,7
Douleur abdominale haute	5,6	8,7
Nausée	5,1	4,9
Hernie hiatale	4,2	5,9
Distension abdominale	3,7	3,8
Flatulence	3,7	3,1
Œsophagite	3,5	7,5
Constipation	2,6	2,8
Douleur abdominale	2,3	1,6

Terme recommandé (classe de système ou d'organe)	VIMOVO à 500/20 mg 2 f.p.j. (n = 428) %	Naproxène entérosoluble à 500 mg 2 f.p.j. (n = 426) %
Duodénite érosive	2,1	11,7
Douleur abdominale basse	2,1	2,6
Duodénite	1,4	7,3
Gastrite hémorragique	1,2	2,1
Reflux gastro-œsophagien pathologique	0,9	3,5
Ulcère duodéal	0,7	5,4
Œsophagite érosive	0,5	5,6
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures	4,9	3,8
Bronchite	2,3	1,9
Infection des voies urinaires	2,3	1,4
Sinusite	1,9	2,1
Rhinopharyngite	0,9	2,3
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	1,2	2,3
Troubles du système nerveux		
Céphalée	2,6	1,4
Dysgueusie	2,1	1,4
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	2,3	2,6

^a Les études comprenaient également 23 % de patients atteints de troubles musculo-squelettiques chroniques nécessitant un traitement continu par des AINS

Les patients prenant VIMOVO ont eu significativement moins d'effets indésirables digestifs hauts préétablis et associés aux AINS (y compris les ulcères duodénaux) (53,3 %) que les patients prenant le naproxène entérosoluble seul (70,4 %).

De même, les abandons de traitement en raison d'effets indésirables ont été significativement moins fréquents chez les patients prenant VIMOVO que chez ceux qui recevaient du naproxène entérosoluble seul (7,9 % et 12,5 %, respectivement). Les raisons les plus souvent invoquées pour les abandons dus aux effets indésirables dans le groupe traité par VIMOVO étaient la douleur abdominale haute (1,2 %, n = 5), l'ulcère duodéal (0,7 %, n = 3) et la gastrite érosive (0,7 %, n = 3). Chez les patients recevant du naproxène seul, les motifs d'abandon les plus fréquents en raison d'effets indésirables étaient l'ulcère duodéal (5,4 %, n = 23), la dyspepsie (2,8 %, n = 12) et la douleur abdominale haute (1,2 %, n = 5). La

proportion de patients abandonnant le traitement en raison d'effets indésirables digestifs hauts préétablis et associés aux AINS (y compris les ulcères duodénaux) chez les patients traités par VIMOVO était de 4,0 %, comparativement à 12,0 % chez les patients recevant du naproxène entérosoluble ($p < 0,001$).

Les données sur les effets indésirables associés à VIMOVO, sans égard à la relation causale, qui se sont produits chez au moins 2 % des patients et à une fréquence plus élevée que chez les sujets recevant un placebo dans le cadre de deux études cliniques randomisées, à double insu et contrôlées par placebo d'une durée de 3 mois, réalisées chez des patients atteints d'arthrose du genou, sont présentées ci-dessous.

Tableau 2 Effets indésirables, sans égard à la relation causale, qui se sont produits chez ≥ 2 % des patients atteints d'arthrose du genou dans les études 307 et 309 (durée de 3 mois)

Terme recommandé (classe de système ou d'organe)	VIMOVO à 500/20 mg 2 f.p.j. (n = 490) %	Célécoxib à 200 mg 1 f.p.j. (n = 488) %	Placebo (n = 246) %
Troubles digestifs			
Dyspepsie	8,4	10,7	12,2
Diarrhée	5,5	2,9	3,7
Douleur abdominale haute	4,1	4,3	3,3
Constipation	3,5	2,0	1,2
Nausée	3,5	3,1	3,7
Troubles du système nerveux			
Étourdissements	3,1	0,8	2,0
Céphalée	2,7	3,7	5,3
Troubles généraux et touchant la voie d'administration			
Œdème périphérique	3,1	1,2	1,2
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif			
Arthralgie	1,4	2,9	1,6
Dorsalgie	1,2	2,9	2,0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Toux	1,4	0,6	2,8
Infections et infestations			
Sinusite	1,0	1,2	2,4

Des pourcentages semblables de sujets recevant VIMOVO ou du célécoxib se sont retirés de ces études en raison d'effets indésirables apparaissant ou s'étant aggravés après le début du traitement (6,9 % et 7,8 %, respectivement). Il n'y a pas eu d'effet indésirable pour lequel plus de 1 % des sujets se sont retirés d'un groupe de traitement.

L'innocuité à long terme de VIMOVO a été évaluée dans le cadre d'un essai clinique en mode ouvert mené auprès de 239 patients, dont 135 ont reçu VIMOVO à 500/20 mg pendant 12 mois. Il n'y a pas eu de différence dans la fréquence ou la nature des effets indésirables observés durant l'étude sur l'innocuité à long terme ainsi que les études randomisées et contrôlées de plus courte durée décrites ci-dessus.

Dans les données groupées provenant de tous les essais cliniques sur VIMOVO, on a rapporté 4 cas de fibrillation/flutter auriculaires. Ces 4 événements sont survenus chez les patients faisant partie du groupe VIMOVO, mais on a procédé à leur évaluation, et tous étaient non liés ou probablement non liés au médicament à l'étude.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Étant donné que les événements survenant après la commercialisation sont rapportés volontairement et qu'ils proviennent d'une population dont la taille est incertaine, il n'est pas toujours possible d'obtenir une estimation fiable de leur fréquence ou d'établir clairement une relation causale avec le produit. Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation d'AINS, dont le naproxène et le naproxène sodique, pris seuls.

Troubles gastro-intestinaux : Ulcères gastro-duodénaux, perforation ou hémorragie gastro-intestinale, parfois mortels, surtout chez les personnes âgées. Pyrosis, nausées, œsophagite, vomissements, diarrhée, flatulence, constipation, dyspepsie, douleur abdominale, ulcération gastro-intestinale autre que gastro-duodénale, méléna, hématomérose, stomatite, stomatite ulcéreuse, exacerbation d'une colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn, pancréatite, gastrite.

Infections : Méningite aseptique

Troubles hématologiques et du système lymphatique : Agranulocytose, anémie aplasique, anémie hémolytique, éosinophilie, leucopénie, thrombopénie

Troubles du système immunitaire : Réactions anaphylactoïdes

Troubles métaboliques et de la nutrition : Hyperkaliémie

Troubles psychiatriques : Dépression, anomalies oniriques, insomnie

Troubles du système nerveux : Étourdissements, somnolence, céphalées, sensation de tête légère, névrite rétrobulbaire, convulsions, dysfonctionnement cognitif, incapacité de se concentrer

Troubles oculaires : Troubles de la vue, opacité cornéenne, papillite, œdème papillaire

Troubles du système auditif et du labyrinthe : Déficience auditive, troubles de l'ouïe, acouphène, vertige

Troubles cardiaques : Cas d'insuffisance cardiaque signalés en association avec un traitement par AINS, palpitations, insuffisance cardiaque congestive

Troubles vasculaires : Hypertension, vascularite

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Dyspnée, œdème pulmonaire, asthme, pneumonie à éosinophiles

Troubles hépatobiliaires : Hépatite (mortelle dans certains cas), ictère

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : Ecchymoses, démangeaison (prurit), purpura, éruptions cutanées, sudation, alopecie, nécrolyse épidermique, très rares cas d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, érythème polymorphe, réactions bulleuses, y compris le syndrome de Stevens-Johnson, érythème noueux, éruption fixe d'origine médicamenteuse, lichen plan, réaction pustuleuse, rash, lupus érythémateux systémique, urticaire, réactions de photosensibilité incluant de rares cas ressemblant à la porphyrie cutanée tardive («pseudoporphyrie») ou à l'épidermolyse bulleuse et œdème de Quincke. Advenant la survenue d'une fragilité de la peau, d'une vésication ou d'autres symptômes évoquant une pseudoporphyrie, il faut cesser le traitement et surveiller le patient.

Troubles musculo-squelettiques et anomalies du tissu conjonctif : Myalgie, faiblesse musculaire

Troubles rénaux et urinaires : Hématurie, néphrite interstitielle, syndrome néphrotique, néphropathie, insuffisance rénale, nécrose médullaire rénale

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : Infertilité chez la femme

Troubles généraux et affections au site d'administration : Œdème, soif, pyrexie (frissons et fièvre), malaise

Épreuves de laboratoire : Anomalies dans les résultats des tests de la fonction hépatique, élévation des taux sériques de créatinine

D'après l'expérience acquise depuis la commercialisation de l'esoméprazole, on a signalé des cas peu fréquents (< 1 %) d'œdème périphérique, d'insomnie, de paresthésie, de somnolence, de vertige et d'élévation des enzymes hépatiques.

De rares cas (< 0,1 %) de troubles de la vision, de réactions d'hypersensibilité (p. ex. œdème de Quincke, réaction/choc anaphylactique), de myalgie, de leucopénie, de thrombocytopénie, de dépression, d'alopecie, d'hépatite avec ou sans ictère, d'hyponatrémie, d'agitation, de confusion, d'altération du goût, de bronchospasme, de stomatite, de candidose du tube digestif, d'éruptions cutanées, de dermatite, de photosensibilité, d'arthralgie, de malaise et d'hyperhidrose ont également été rapportés.

Dans de très rares cas (< 0,01 %), on a signalé de l'agranulocytose, de l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson, de l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, de la pancytopenie, de l'agressivité, des hallucinations, de l'insuffisance hépatique, de l'encéphalopathie hépatique, de la néphrite interstitielle, de la faiblesse musculaire, de la gynécomastie, de l'hypomagnésémie et une colite microscopique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Interactions médicament-médicament

Les études effectuées avec VIMOVO (naproxène/esoméprazole) n'ont révélé aucune interaction entre ses deux composants, le naproxène et l'esoméprazole. Aucune étude n'a été réalisée sur les interactions entre VIMOVO et d'autres médicaments. On s'attendrait à ce que les interactions mettant en cause VIMOVO reflètent celles de ses composants, pris séparément, qui sont détaillées ci-dessous.

Interactions médicament-médicament liées aux AINS

Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS : L'utilisation concomitante de VIMOVO et de tout autre AINS, y compris ceux en vente libre (p. ex. AAS et ibuprofène), pour leurs effets analgésiques et/ou anti-inflammatoires n'est PAS conseillée en raison de l'absence de données démontrant les avantages synergiques et du risque d'effets indésirables additifs.

Par exception, l'AAS à faible dose peut être administré à titre de protection cardiovasculaire, lorsqu'un autre produit contenant un AINS, tel que VIMOVO, est utilisé comme analgésique ou anti-inflammatoire, en n'oubliant pas qu'un traitement concomitant par AINS est associé à des effets indésirables additifs.

Toutefois, dans les essais cliniques, les patients prenant VIMOVO en association avec de l'AAS à faible dose n'ont pas connu d'augmentation des ulcères gastriques comparativement à ceux qui prenaient VIMOVO seul. Les complications ulcéreuses telles que les hémorragies, les perforations et les obstructions n'ont pas été étudiées dans les essais sur VIMOVO.

Certains AINS (p. ex. ibuprofène) peuvent interférer avec les effets antiplaquettaires d'une faible dose d'AAS, possiblement en faisant concurrence à l'AAS pour l'accès au site actif de la cyclo-oxygénase-1.

Médicaments liés à l'albumine : L'anion naproxène peut déplacer de leurs sites de liaison d'autres médicaments qui sont aussi liés à l'albumine et, par conséquent, provoquer des interactions médicamenteuses. Par exemple, chez les patients qui reçoivent de la bishydroxycoumarine ou de la warfarine, l'ajout de VIMOVO, qui contient du naproxène, pourrait prolonger le temps de Quick. Ces patients doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite. De même, les patients qui reçoivent VIMOVO et une hydantoïne, un sulfamide ou une sulfonilurée devraient être surveillés au cas où un ajustement posologique s'imposerait.

Antiacides : La vitesse d'absorption du naproxène est diminuée par l'administration concomitante d'antiacides, mais n'est pas modifiée par la présence de nourriture.

Anticoagulants : (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Anticoagulants)

Antihypertenseurs : Les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA).

Les associations d'IECA, d'antagonistes de l'angiotensine II ou de diurétiques avec des AINS peuvent accroître le risque d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie. La tension artérielle et la fonction rénale (y compris les électrolytes) devraient être étroitement surveillées dans ces cas, car il peut arriver à l'occasion que la tension artérielle augmente de façon marquée.

Le naproxène et d'autres AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur du propranolol et d'autres bêtabloquants, ainsi que celui d'autres agents antihypertenseurs.

Agents antiplaquettaires (y compris l'AAS) : Il y a un risque accru d'hémorragie, par l'inhibition de la fonction des plaquettes, lorsque les agents antiplaquettaires sont associés à des AINS, comme le naproxène, un composant de VIMOVO (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Effets antiplaquettaires).

Cyclosporine : L'inhibition de l'activité des prostaglandines rénales par les AINS peut augmenter la concentration plasmatique de la cyclosporine ou le risque de néphrotoxicité déclenchée par la cyclosporine. Il faut surveiller de près les patients pendant l'usage concomitant de ces agents.

Cholestyramine : L'administration concomitante de cholestyramine peut retarder l'absorption du naproxène, mais n'en modifie pas l'ampleur.

Digoxine : L'administration concomitante d'un AINS avec la digoxine peut entraîner une augmentation des concentrations de digoxine susceptible d'engendrer une toxicité digitalique. Une surveillance plus rigoureuse et des ajustements posologiques des glucosides digitaliques peuvent s'imposer pendant et après un traitement concomitant par des AINS.

Diurétiques : Des études cliniques et des observations postcommercialisation ont montré que les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques.

Glucocorticoïdes : Certaines études ont montré que l'utilisation concomitante d'AINS et de glucocorticoïdes oraux augmente le risque d'événements gastro-intestinaux indésirables, tels que des ulcères et des hémorragies, plus particulièrement chez les personnes âgées (plus de 65 ans).

Lithium : La surveillance des concentrations plasmatiques de lithium est conseillée au début et à la fin d'un traitement par AINS, car les concentrations de lithium peuvent augmenter.

Méthotrexate : La prudence est conseillée lors de l'administration concomitante de naproxène et de méthotrexate, puisque le naproxène et d'autres AINS ont réduit la sécrétion tubulaire de méthotrexate dans un modèle animal, laissant supposer une augmentation possible de sa toxicité. Lorsque le méthotrexate est administré en concomitance avec un inhibiteur de la pompe à protons, on a observé chez certains patients une hausse du taux de méthotrexate. Cela pourrait indiquer que le naproxène et l'esoméprazole sont susceptibles d'augmenter la toxicité du méthotrexate. La portée clinique de cette observation est probablement plus importante chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal et qui reçoivent de fortes doses de méthotrexate. La prudence s'impose lorsque VIMOVO est administré conjointement avec du méthotrexate. Chez les patients recevant de fortes doses de méthotrexate, un arrêt temporaire du traitement par VIMOVO est recommandé (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale).

Probénécide : L'administration concomitante de probénécide augmente les concentrations plasmatiques de l'anion naproxène et prolonge sa demi-vie plasmatique de façon significative. La prudence est conseillée durant un tel traitement concomitant.

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) : L'administration concomitante des AINS et des ISRS peut augmenter le risque d'hémorragies et d'ulcères gastro-intestinaux (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif).

Tacrolimus : Comme avec tous les AINS, la prudence est conseillée lors de l'administration concomitante de tacrolimus en raison du risque accru de néphrotoxicité.

Interactions médicament-médicament liées à l'esoméprazole

L'esoméprazole magnésien est métabolisé par le système du cytochrome P450 (CYP), principalement dans le foie par les isozymes CYP 2C19 et CYP 3A4. Il n'y a pas d'interaction cliniquement significative entre l'esoméprazole et le diazépam, la phénytoïne, la quinidine ou le cisapride*. Les médicaments connus comme étant des inhibiteurs du CYP 2C19 ou du CYP 3A4, ou des deux (comme la clarithromycine et le voriconazole), peuvent entraîner une hausse des concentrations sériques d'esoméprazole en ralentissant le métabolisme de ce dernier. Les médicaments connus comme étant des inducteurs du CYP 2C19 ou du CYP 3A4, ou des deux (comme la rifampine et le millepertuis), peuvent entraîner une baisse des concentrations sériques d'esoméprazole en accélérant le métabolisme de ce dernier (voir INTERACTIONS MÉDICAMENT-PLANTE MÉDICINALE AVEC VIMOVO).

Diazépam : L'administration concomitante d'esoméprazole entérosoluble (30 mg une fois par jour pendant 5 jours) a donné lieu à une diminution de 45 % de la clairance du diazépam chez des volontaires masculins sains. Aucune étude n'a été menée chez les femmes. On a noté des concentrations accrues de diazépam quelque 12 heures après l'administration et plus tard, alors que les taux plasmatiques de diazépam étaient inférieurs au seuil thérapeutique. Il est donc peu probable que cette interaction aura une importance clinique.

* non commercialisé au Canada

Warfarine : L'administration concomitante de 40 mg d'esoméprazole entérosoluble (une fois par jour pendant 3 semaines) à des patients des deux sexes sous traitement anticoagulant stable par la warfarine a entraîné une augmentation de 13 % des creux plasmatiques de la R-warfarine (l'énantiomère le moins puissant), mais ceux de la S-warfarine sont restés inchangés. Les temps de coagulation sont demeurés stables pendant toute l'étude. On n'a pas observé d'interaction importante sur le plan clinique. Toutefois, des cas d'élévation importante sur le plan clinique du rapport normalisé international (RNI) ont été signalés pendant le traitement concomitant avec la warfarine après la commercialisation du produit. On recommande donc de surveiller les patients lors de l'instauration ou de l'arrêt d'un traitement avec la warfarine ou avec un autre dérivé de la coumarine (consulter la monographie approuvée de la warfarine ou du dérivé de la coumarine pertinent).

Cilostazol* : L'oméprazole, de même que l'esoméprazole, agissent comme inhibiteurs du CYP 2C19. L'oméprazole, administré en doses de 40 mg à des volontaires sains dans le cadre d'une étude croisée, a augmenté la C_{max} et l'ASC du cilostazol de 18 % et de 26 %, respectivement, et de l'un de ses métabolites actifs, le 3,4-dihydrocilostazol, de 29 % et de 69 %, respectivement.

Phénytoïne : L'administration concomitante de 40 mg d'esoméprazole entérosoluble (une fois par jour pendant 2 semaines) à des patients des deux sexes dont l'épilepsie était stabilisée par la phénytoïne a provoqué une élévation de 13 % des creux plasmatiques de la phénytoïne. Il est peu probable que cette interaction mineure aura une pertinence clinique, puisqu'il n'a pas été nécessaire de réduire la dose chez les patients et que la nature et la fréquence des manifestations indésirables n'ont pas changé.

Diverses études sur l'interaction possible entre l'esoméprazole entérosoluble et d'autres médicaments ont révélé que des doses quotidiennes de 40 mg d'esoméprazole entérosoluble, administrées à des hommes et/ou à des femmes pendant 5 à 21 jours, n'avaient entraîné aucune interaction pertinente sur le plan clinique avec le CYP 1A2 (caféine), le CYP 2C9 (S-warfarine) et le CYP 3A (quinidine, œstradiol et cisapride*).

Antirétroviraux : Il a été rapporté que l'oméprazole, le racémate de l'esoméprazole, à l'instar d'autres agents réducteurs de l'acide, interagit avec certains antirétroviraux. L'importance clinique de ces interactions et les mécanismes qui les sous-tendent ne sont pas toujours connus. Une variation du pH gastrique pourrait modifier l'absorption de l'antirétroviral. D'autres mécanismes pouvant être à l'origine de ces interactions sont liés au CYP 2C19.

Des rapports indiquent que l'oméprazole a un impact important sur l'exposition à l'atazanavir, diminuant l'ASC, la C_{max} et la C_{min} de ce dernier. Cette interaction n'est que partiellement surmontée par l'ajout de ritonavir au schéma thérapeutique comportant l'atazanavir. De même, une baisse des taux sériques du nelfinavir a aussi été rapportée lors de l'administration concomitante de cet agent et d'oméprazole. Par conséquent, l'administration concomitante d'oméprazole et d'atazanavir ou de nelfinavir n'est pas recommandée. On a rapporté une

* non commercialisé au Canada

hausse des taux sériques d'autres antirétroviraux comme le saquinavir. On a également signalé que les taux sériques de certains antirétroviraux demeuraient inchangés lors de leur administration concomitante avec l'oméprazole. En raison des effets pharmacodynamiques et des propriétés pharmacocinétiques semblables de l'oméprazole et de l'esoméprazole, l'administration concomitante d'esoméprazole entérosoluble et d'antirétroviraux, tels que l'atazanavir et le nelfinavir, n'est pas recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Méthotrexate : Lorsque le méthotrexate est administré en concomitance avec un inhibiteur de la pompe à protons, on a observé chez certains patients une hausse du taux de méthotrexate. Cela pourrait indiquer que l'esoméprazole est susceptible d'augmenter la toxicité du méthotrexate. La prudence s'impose lorsque VIMOVO est administré conjointement avec du méthotrexate. Chez les patients recevant de fortes doses de méthotrexate, un arrêt temporaire du traitement par VIMOVO est recommandé.

Voriconazole : L'administration concomitante d'esoméprazole entérosoluble et d'un inhibiteur combiné du CYP 2C19 et du CYP 3A4 peut plus que doubler la concentration d'esoméprazole.

Comme avec tous les médicaments qui réduisent l'acidité gastrique, on doit tenir compte des changements dans les concentrations plasmatiques d'autres médicaments dont l'absorption dépend du pH (p. ex. kétoconazole, itraconazole ou erlotinib), lorsque ces agents sont administrés en concomitance avec de l'esoméprazole. L'absorption du kétoconazole, de l'itraconazole ou de l'erlotinib peut diminuer durant un traitement par l'esoméprazole.

Digoxine : L'absorption de la digoxine peut augmenter au cours d'un traitement avec l'esoméprazole ou avec d'autres médicaments qui réduisent l'acidité gastrique. L'administration concomitante d'oméprazole (20 mg par jour) et de digoxine chez 10 volontaires sains a fait augmenter la biodisponibilité de la digoxine de 10 % en moyenne (et jusqu'à 30 % chez 2 des 10 sujets).

Autres interactions

Comme il a été démontré avec d'autres IPP, l'usage prolongé pourrait nuire à l'absorption de la vitamine B₁₂ liée aux protéines et pourrait contribuer à l'apparition d'une carence en vitamine B₁₂.

Interactions médicament-aliment avec VIMOVO

L'administration concomitante d'aliments peut retarder l'absorption du naproxène contenu dans VIMOVO, mais ne modifie pas l'étendue de son absorption. En revanche, l'administration concomitante d'aliments ne retarde pas l'absorption de l'esoméprazole contenu dans VIMOVO, mais réduit considérablement son taux d'absorption (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Absorption, Effet des aliments).

Interactions médicament- plante médicinale avec VIMOVO

L'utilisation de millepertuis peut entraîner une baisse des concentrations sériques d'esoméprazole par une augmentation du métabolisme de l'esoméprazole (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament avec l'esoméprazole).

Interactions médicament-épreuves de laboratoire avec VIMOVO

Pendant un traitement avec un antisécrétoire, quel que soit l'agent, les taux de chromogranine A (CgA) augmentent en raison de la baisse de l'acidité gastrique. Cette augmentation des taux de CgA peut interférer avec les analyses de dépistage des tumeurs neuroendocrines. Ainsi, pour éviter une telle interférence, le traitement par l'esoméprazole doit être interrompu temporairement 5 jours avant la mesure du taux de CgA.

(Voir également MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers, Surveillance et épreuves de laboratoire).

Interactions médicament-style de vie avec VIMOVO

Aucune des études effectuées ne visait à déterminer de façon particulière les effets du médicament sur la capacité de conduire un véhicule et d'utiliser des machines. Il faut se rappeler que certains des effets indésirables (p. ex. étourdissements) rapportés lors de l'emploi de VIMOVO peuvent réduire la capacité de réagir. Les patients qui présentent des troubles de la vue ou d'autres effets sur le système nerveux central pendant le traitement devraient s'abstenir de ce type d'activités.

L'usage concomitant d'alcool avec un AINS peut augmenter le risque d'effets secondaires gastro-intestinaux, comme l'ulcération et l'hémorragie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Le comprimé VIMOVO (naproxène/esoméprazole) doit être avalé entier avec de l'eau et ne doit pas être divisé, mâché ou écrasé.

VIMOVO doit être pris au moins 30 minutes avant les repas.

VIMOVO ne permet pas une administration de plus faibles doses quotidiennes de naproxène et d'esoméprazole. Si une dose quotidienne plus faible de naproxène (c.-à-d. ≤ 750 mg/jour) ou d'esoméprazole à libération immédiate (c.-à-d. ≤ 40 mg/jour) est plus appropriée, il faudrait alors envisager un autre traitement. Étant donné que VIMOVO est un produit d'association, il faut tenir compte attentivement des conséquences de tout schéma posologique des deux composés.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Arthrose/polyarthrite rhumatoïde/spondylarthrite ankylosante

La dose quotidienne recommandée de VIMOVO est de :

- 375/20 mg (naproxène/esoméprazole) deux fois par jour ou
- 500/20 mg (naproxène/esoméprazole) deux fois par jour.

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose de VIMOVO, il doit la prendre le plus tôt possible, puis reprendre l'horaire habituel pour la prise du médicament. Il faut éviter de prendre deux doses de VIMOVO au même moment.

Cas particuliers

Personnes âgées : Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'emploi de VIMOVO n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents (voir CONTRE-INDICATIONS).

Insuffisance hépatique : L'emploi de VIMOVO n'est pas recommandé chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique grave (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets hépatiques, biliaires ou pancréatiques, et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers).

Insuffisance rénale : L'emploi de VIMOVO n'est pas recommandé chez les patients qui présentent une insuffisance rénale grave ou une maladie du rein qui empire (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers).

Métabolisme lent : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de VIMOVO en fonction du CYP 2C19 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Cas particuliers).

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose médicamenteuse présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Il n'y a aucune donnée clinique sur le surdosage avec VIMOVO (naproxène/esoméprazole). On s'attendrait à ce que les effets d'un surdosage de VIMOVO reflètent les effets d'une surdose de ses composants, le naproxène et l'esoméprazole, pris séparément.

Naproxène :

Un surdosage important peut se caractériser par de la somnolence, des étourdissements, une désorientation, du pyrosis, des troubles digestifs, des douleurs épigastriques, une gêne abdominale, des nausées, des vomissements, des perturbations passagères de la fonction hépatique, une hypoprothrombinémie, une dysfonction rénale, une acidose métabolique et de l'apnée. Quelques patients ont eu des convulsions, mais il n'est pas clair que celles-ci soient reliées au naproxène.

Des hémorragies digestives risquent de se produire. La prise d'un AINS peut également entraîner, quoique rarement, de l'hypertension, une insuffisance rénale aiguë, une dépression respiratoire et le coma.

Des réactions anaphylactoïdes ont été signalées avec la prise d'un AINS à des doses thérapeutiques, ces réactions pouvant également se produire à la suite d'un surdosage.

Après la prise d'une dose excessive d'un AINS, le patient doit recevoir des soins symptomatiques et de soutien. Il n'y a pas d'antidote spécifique. Chez les patients présentant des symptômes de surdosage dans les 4 heures suivant la prise du médicament ou dans les cas d'un surdosage important, la prévention de toute absorption supplémentaire (p. ex. à l'aide de charbon activé) pourrait être indiquée. En raison de la forte liaison du naproxène aux protéines, il se peut qu'une diurèse forcée, une alcalinisation de l'urine, l'hémodialyse ou l'hémo perfusion ne s'avèrent pas utiles.

Esoméprazole :

Étant donné que l'information est limitée sur les effets de doses élevées chez l'homme, on ne peut recommander de traitement spécifique. Un patient qui a volontairement ingéré une dose excessive d'esoméprazole entérosoluble (280 mg) a présenté des symptômes transitoires comprenant de la faiblesse, des selles liquides et des nausées. La prise de doses uniques de 80 mg d'esoméprazole entérosoluble n'a pas causé de problème. Aucun antidote spécifique n'est connu. L'esoméprazole étant fortement lié aux protéines, il n'est pas facilement dialysable. Dans les cas de surdosage, il faut traiter les symptômes et assurer le maintien des fonctions vitales.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

VIMOVO (naproxène/esoméprazole) a été mis au point sous la forme d'un comprimé à libération séquentielle combinant une couche d'esoméprazole magnésien à libération immédiate et un noyau de naproxène entérosoluble. Par conséquent, l'esoméprazole est libéré en premier dans l'estomac, avant la dissolution du naproxène dans l'intestin grêle. Le revêtement entérosoluble empêche le naproxène d'être libéré à un pH inférieur à 5, assurant ainsi une protection contre une éventuelle toxicité gastrique locale du naproxène.

Le naproxène est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) doté de propriétés analgésiques. Comme c'est le cas avec d'autres AINS, le mode d'action exact du naproxène

n'est pas entièrement élucidé, mais il pourrait être lié à l'inhibition de la prostaglandine-synthétase.

L'esoméprazole (l'isomère S de l'oméprazole) est un inhibiteur spécifique de l'enzyme gastrique H⁺, K⁺-ATPase (pompe à protons), responsable de la sécrétion acide par les cellules pariétales de l'estomac. Après son absorption, l'esoméprazole s'accumule dans le milieu acide des cellules pariétales où il est transformé en sa forme active. Le sulfénamide actif se lie spécifiquement à l'enzyme H⁺, K⁺-ATPase (pompe à protons) de façon à bloquer l'étape finale de la production de l'acide, réduisant ainsi l'acidité gastrique.

Pharmacodynamique

Activité anti-inflammatoire et analgésique

Il a été démontré que le naproxène était doté d'une activité anti-inflammatoire et analgésique dans différents tests effectués chez des animaux (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

Activité antisécrétoire

L'effet de VIMOVO sur le pH intragastrique a été déterminé chez 25 volontaires sains dans une étude croisée à 4 permutations. Trois associations de VIMOVO (500 mg de naproxène associés à 10, 20 ou 30 mg d'esoméprazole à libération immédiate) ont été administrées deux fois par jour pendant 9 jours et comparées à l'administration de 500 mg de naproxène deux fois par jour et de 20 mg d'esoméprazole entérosoluble une fois par jour. Le but de l'étude était d'évaluer l'effet de préparations de VIMOVO contenant différentes doses d'esoméprazole à libération immédiate sur le pH intragastrique comparativement à celui de l'esoméprazole entérosoluble administré à raison de 20 mg une fois par jour. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 Pourcentage de temps où le pH intragastrique était > 4,0 au jour 9 chez des volontaires sains

	VIMOVO (E10) (n = 25)	VIMOVO (E20) (n = 25)	VIMOVO (E30) (n = 25)	Naproxène plus E20 entérosoluble (n = 25)
% de temps où le pH gastrique était > 4,0^a				
Moyenne des moindres carrés (heures)	41,1 (9,8)	71,5 (17,1)	76,8 (18,4)	57,2 (13,7)
Écart type	3,0	3,0	3,0	3,0
Coefficient de variation (%)	55	18	16	18

^a Le pH gastrique a été mesuré sur une période de 24 heures
E10, E20, E30 = esoméprazole à libération immédiate (10, 20 ou 30 mg respectivement)

À la lumière de ces résultats, la dose de 20 mg d'esoméprazole à libération immédiate a été jugée la plus appropriée pour VIMOVO.

Effets sur la gastrinémie

Pendant un traitement avec un antisécrétoire, quel que soit l'agent, il y a augmentation des taux sériques de gastrine en réponse à la diminution de la sécrétion acide. L'effet de l'esoméprazole sur la gastrinémie a été évalué chez quelque 2700 patients au cours d'essais cliniques ayant duré jusqu'à 8 semaines et chez plus de 1300 patients au cours d'essais cliniques ayant duré de 6 à 12 mois (doses quotidiennes de 20 mg ou de 40 mg). Le taux moyen de gastrine à jeun a augmenté en fonction de la dose. Cette hausse a atteint un plateau (environ 100 pg/mL) après 2 à 3 mois de traitement, et la gastrinémie est revenue aux valeurs initiales (environ 30 à 40 pg/mL) dans les 4 semaines qui ont suivi l'arrêt du traitement.

Pharmacocinétique

Tableau 4 Résumé des paramètres pharmacocinétiques de VIMOVO chez des volontaires sains

	C _{max}		t _{1/2}		ASC		t _{max}	
	N ^a (ng/mL)	E ^a (ng/mL)	N (h)	E (h)	N (h*ng/mL)	E (h*ng/mL)	N (h)	E (h)
Dose unique, moyenne (matin)	80,5	1034	9,14	1,24	601 (ASC _{0-10 AM})	1874 (ASC _{0-10 AM})	3,00	0,50
Dose unique, moyenne (soir)	73,5	468	14,9	1,48	721 (ASC _{0-14 PM})	1120 (ASC _{0-14 PM})	2,50	0,75

^a N = naproxène entérosoluble, E = esoméprazole à libération immédiate

Les études effectuées sur VIMOVO n'ont révélé aucune interaction pharmacocinétique entre ses deux composants, le naproxène et l'esoméprazole. Ce résultat concorde avec les données pharmacocinétiques obtenues lorsque chaque médicament est administré séparément.

Absorption :

Naproxène

À l'état d'équilibre, après l'administration de VIMOVO deux fois par jour, les concentrations plasmatiques maximales de naproxène sont atteintes après un intervalle médian de 3 heures suivant la dose du matin et celle du soir. Le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale de naproxène est légèrement plus long le premier jour de l'administration, l'intervalle médian étant de 4 heures et 5 heures, respectivement, pour la dose du matin et celle du soir.

Le naproxène est rapidement et complètement absorbé par le tube digestif. L'état d'équilibre est atteint normalement après 4 ou 5 doses.

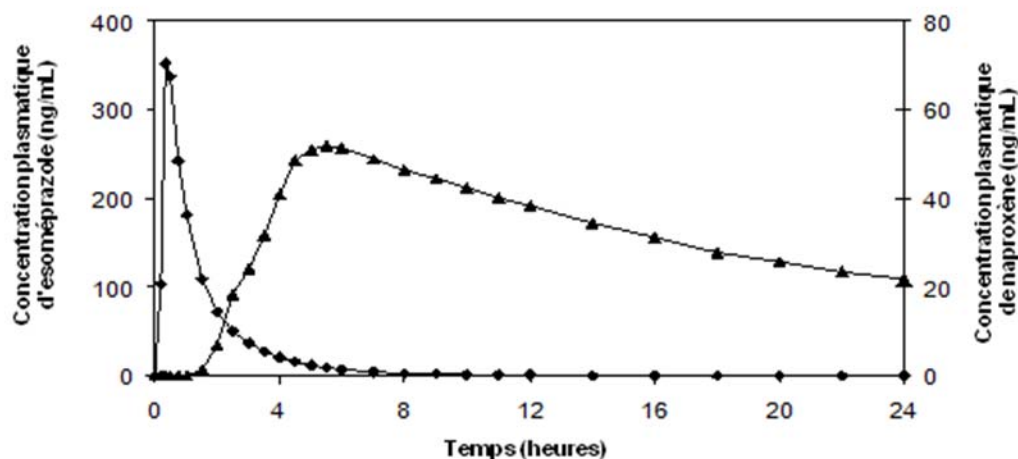
La bioéquivalence entre le naproxène, un composant de VIMOVO, et le naproxène entérosoluble a été démontrée, pour les concentrations de 375 mg et de 500 mg, à jeun et après un repas, d'après l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (ASC, ASC_{0-t}) et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) du naproxène. Les courbes moyennes de la concentration plasmatique de naproxène en fonction du temps se sont révélées comparables, pour les deux concentrations, au produit de référence correspondant, NAPROSYN E (voir MODE D'ACTION et PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Absorption, Effet des aliments, et ESSAIS CLINIQUES, Études comparatives sur la biodisponibilité).

Esoméprazole

Après l'administration de VIMOVO deux fois par jour, l'esoméprazole est rapidement absorbé et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après une période médiane de 0,5 à 0,75 heure suivant la dose du matin et celle du soir, le premier jour de l'administration et à l'état d'équilibre. Les concentrations plasmatiques de l'esoméprazole sont plus élevées à l'état d'équilibre que le premier jour de l'administration de VIMOVO. Une diminution du métabolisme de premier passage et de la clairance systémique de l'esoméprazole après l'administration de doses répétées contribue également à des concentrations plasmatiques plus élevées à l'état d'équilibre.

Les propriétés pharmacocinétiques du naproxène et de l'esoméprazole après l'administration de VIMOVO 500/20 mg sont illustrées ci-dessous.

Figure 1 Concentrations plasmatiques moyennes de naproxène et d'esoméprazole après l'administration d'une dose unique de VIMOVO à 500/20 mg



Légende : ◆ esoméprazole; ▲ naproxène

Ce résultat concorde avec la libération séquentielle prévue dans la conception de VIMOVO, c'est-à-dire une libération rapide de l'esoméprazole (t_{max} de 0,5 à 0,75 heure), suivie de la libération différée du naproxène (t_{max} de 4 à 5 heures).

Pharmacocinétique de l'esoméprazole lors d'un traitement d'association avec des antibiotiques

On a évalué les interactions entre l'esoméprazole entérosoluble (20 mg, 2 f.p.j.), l'amoxicilline (1 g, 2 f.p.j.) et la clarithromycine (500 mg, 2 f.p.j.) au cours d'une étude croisée comportant 4 permutations; chaque période durait 7 jours. Quand l'amoxicilline et la clarithromycine ont été administrées à des volontaires sains dans le cadre d'une triple thérapie, leur biodisponibilité (ASC et C_{max}) n'a pas changé de façon significative par comparaison à celle observée à la suite d'une monothérapie. L'ASC et la C_{max} du métabolite 14-hydroxy-clarithromycine ont toutes deux augmenté de 53 % pendant la triple thérapie par comparaison aux valeurs avec la clarithromycine seule. On a aussi observé des hausses significatives de l'ASC (qui a doublé) et de la C_{max} (39 %) de l'esoméprazole pendant l'administration concomitante avec des antibiotiques par comparaison à l'esoméprazole seul.

Effet des aliments

L'administration de VIMOVO avec des aliments n'altère pas le degré d'absorption du naproxène, mais retarde considérablement l'absorption, de 8 heures environ, et diminue les concentrations plasmatiques maximales d'environ 12 %.

L'administration de VIMOVO avec des aliments ne retarde pas l'absorption de l'esoméprazole, mais en réduit considérablement le degré d'absorption, entraînant des réductions de 52 % et de 75 % de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps et de la concentration plasmatique maximale, respectivement.

L'administration de VIMOVO au moins 30 minutes avant l'ingestion d'aliments n'a aucun effet ou n'a que des effets minimes sur le degré et le délai d'absorption du naproxène et n'a aucun effet important sur la vitesse ou le degré d'absorption de l'esoméprazole comparativement à l'administration au sujet à jeun.

Distribution :

Naproxène

Aux concentrations thérapeutiques, le naproxène se lie à l'albumine à plus de 99 %.

Esoméprazole

Chez des sujets sains, le volume apparent de distribution de l'esoméprazole à l'état d'équilibre est d'environ 0,22 L/kg de poids corporel. L'esoméprazole est lié à 97 % aux protéines et est stable sur le plan optique *in vivo*, son inversion en l'autre isomère étant négligeable.

Métabolisme :

Naproxène

Le naproxène est fortement métabolisé en 6-O-desméthyl-naproxène dans le foie par l'intermédiaire du cytochrome P450 (CYP), principalement par le CYP 2C9. Ni la molécule mère ni ses métabolites n'induisent d'enzymes de biotransformation. Le naproxène et le 6-O-desméthyl-naproxène sont ensuite métabolisés en leurs conjugués acylglucuronides respectifs. Comme pour la demi-vie du naproxène, l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps augmente avec l'administration répétée de VIMOVO deux fois par jour.

Esoméprazole

L'esoméprazole est complètement métabolisé par le système du cytochrome P450, principalement dans le foie (par l'intermédiaire des isozymes CYP 2C19 et CYP 3A4). Les principaux métabolites de l'esoméprazole (de type hydroxy, desméthyl et sulfone) n'ont aucun effet sur la sécrétion acide gastrique.

L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique de l'esoméprazole en fonction du temps augmente avec l'administration de doses répétées de VIMOVO. Cette augmentation dépend de la dose et se traduit par une relation non linéaire de l'ASC en fonction de la dose après l'administration de doses répétées. Cette relation variant en fonction de la dose et du temps est due en partie à une diminution du métabolisme de premier passage et de la clairance générale probablement attribuable à l'inhibition de l'isoenzyme CYP 2C19 par l'esoméprazole et/ou son dérivé sulfone.

Excrétion :

Naproxène

Après l'administration de VIMOVO deux fois par jour, la demi-vie d'élimination moyenne du naproxène est d'environ 9 heures et 15 heures après les doses du matin et du soir, respectivement, et elle ne varie pas avec l'administration répétée du médicament. La demi-vie biologique moyenne de l'anion chez les humains est d'environ 13 heures.

La clairance du naproxène est de 0,13 mL/min/kg. Quelle que soit la dose, environ 95 % du naproxène est excrété dans l'urine, principalement sous forme de naproxène (< 1 %), de 6-O-desméthyl-naproxène (< 1 %) ou de leurs conjugués (66 à 92 %). Une faible quantité, 3 % ou moins de la dose administrée, est excrétée dans les fèces. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, les métabolites pourraient s'accumuler.

Esoméprazole

Après l'administration de VIMOVO deux fois par jour, la demi-vie d'élimination moyenne de l'esoméprazole est d'environ 1 heure après la dose du matin et du soir le premier jour, et la demi-vie d'élimination est légèrement plus longue à l'état d'équilibre (1,2-1,5 heure).

Près de 80 % d'une dose d'esoméprazole par voie orale est excrétée sous forme de métabolites dans l'urine; le reste est récupéré dans les fèces. Moins de 1 % de la molécule mère se retrouve dans l'urine.

Cas particuliers et états pathologiques

Personnes âgées : Il n'y a pas de données spécifiques sur la pharmacocinétique de VIMOVO chez les patients de plus de 65 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers).

Insuffisance hépatique : (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Cas particuliers).

Insuffisance rénale : (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Cas particuliers).

Métabolisme lent : (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Cas particuliers).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Température : Conserver à température ambiante (15-30 °C).

Humidité : Les comprimés VIMOVO (naproxène/esoméprazole) sont présentés en flacons. Garder le contenant d'origine et conserver les flacons hermétiquement fermés étant donné que les comprimés VIMOVO sont sensibles à l'humidité.

Autres : Garder hors de la portée des enfants.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes pharmaceutiques

VIMOVO contient un noyau de naproxène entérosoluble recouvert d'un enrobage d'esoméprazole à libération immédiate. La préparation est conçue pour libérer les ingrédients actifs de manière séquentielle : la libération immédiate de l'esoméprazole dans l'estomac est suivie de la libération différée du naproxène dans l'intestin grêle.

Les comprimés VIMOVO (naproxène/esoméprazole) à 375/20 mg sont jaunes, ovales et pelliculés, dont la mention «375/20» est imprimée à l'encre noire d'un côté.

Les comprimés VIMOVO (naproxène/esoméprazole) à 500/20 mg sont jaunes, ovales et pelliculés, dont la mention «500/20» est imprimée à l'encre noire d'un côté.

Composition

Les comprimés VIMOVO contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : cire de carnauba, croscarmellose sodique, monostéarine, hypromellose, oxyde de fer noir, oxyde de

fer jaune, macrogols, stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique-acrylate d'éthyle (dispersion 1:1), parahydroxybenzoate de méthyle, polydextrose, polysorbate, povidone, propylèneglycol, parahydroxybenzoate de propyle, silice colloïdale anhydre, dioxyde de titane et citrate de triéthyle.

Conditionnement

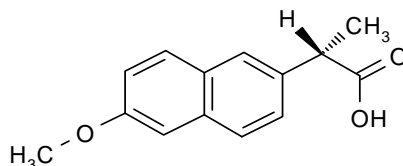
Les comprimés VIMOVO à 375/20 mg ou à 500/20 mg sont présentés dans des flacons de polyéthylène de haute densité contenant 60 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	naproxène
Nom chimique :	acide (+)-(S)-6-méthoxy-alpha-méthyl-2-naphtalèneacétique
Formule moléculaire :	C ₁₄ H ₁₄ O ₃
Masse moléculaire :	230,26 g/mol
Formule développée :	

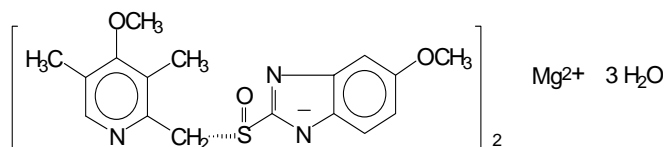


Propriétés physicochimiques :	Le naproxène est une poudre cristalline blanche inodore, ayant un point de fusion de 152 à 158 °C. Il est très liposoluble, peu soluble dans l'eau à faible pH et très soluble dans l'eau à pH élevé.
--------------------------------------	---

Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	esoméprazole magnésien trihydraté
Nom chimique :	Di-(S)-5-méthoxy-2-[[[(4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridinyl)méthyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazole magnésien trihydraté
Formule moléculaire :	C ₃₄ H ₃₆ N ₆ O ₆ S ₂ Mg•3H ₂ O
Masse moléculaire :	767,2 g/mol (trihydrate) 713,1 g/mol (base anhydre)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :	L'esoméprazole magnésien est une poudre cristalline blanche ou légèrement colorée, contenant 3 molécules d'eau d'hydratation. Il est peu soluble dans l'eau et sa solubilité dépend du pH de la solution. Le pKa du benzimidazole (oméprazole base) est de 8,8 et celui de l'ion pyridine est de 4,0.
--------------------------------------	---

ESSAIS CLINIQUES

Les essais cliniques randomisés sur VIMOVO (naproxène/esoméprazole) n'ont PAS été conçus pour détecter des différences dans les événements cardiovasculaires indésirables, dans le cadre d'un traitement de longue durée.

L'efficacité et l'innocuité de VIMOVO dans le traitement de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante ont été établies par la démonstration de la bioéquivalence du naproxène, un composant de VIMOVO, avec le naproxène entérosoluble, ainsi que dans des essais randomisés et contrôlés portant sur VIMOVO (voir également Études comparatives sur la biodisponibilité).

Études sur VIMOVO – Efficacité dans la réduction des ulcères

Dans deux études randomisées, à double insu et contrôlées par un agent actif d'une durée de 6 mois, des patients (n = 854; rapport H/F : 33/67 %, rapport race blanche/race noire/autre : 86/12/2 %; âge médian de 59 ans [fourchette de 27 à 90 ans]) atteints d'arthrite inflammatoire chronique nécessitant l'utilisation quotidienne d'AINS ou de troubles musculo-squelettiques nécessitant un traitement continu par AINS et qui étaient à risque de toxicité gastro-intestinale en raison de l'utilisation quotidienne d'AINS ont été randomisés pour recevoir VIMOVO à 500/20 mg deux fois par jour ou du naproxène entérosoluble à 500 mg deux fois par jour. Environ 24 % des sujets de chaque groupe de traitement prenaient de l'AAS à faible dose (≤ 325 mg/jour).

Dans chacune des études, la proportion de patients ayant présenté des ulcères gastriques a été significativement moins élevée dans le groupe traité par VIMOVO que dans celui qui recevait du naproxène entérosoluble pendant une période de 6 mois (principal paramètre d'évaluation) et ce résultat a été observé aussi rapidement que le premier mois de traitement (population d'analyse selon l'intention de traiter, $p < 0,001$ pour toutes les comparaisons).

Tableau 5 Incidence cumulative observée d'ulcères gastriques chez des patients atteints d'arthrite^a sur une période de 6 mois dans les études 301 et 302 (population d'analyse selon l'intention de traiter)

	Étude 301		Étude 302		Données groupées	
	VIMOVO à 500/20 mg 2 f.p.j. (n = 218)	Naproxène entérosoluble à 500 mg 2 f.p.j. (n = 216)	VIMOVO, à 500/20 mg 2 f.p.j. (n = 210)	Naproxène entérosoluble à 500 mg 2 f.p.j. (n = 210)	VIMOVO, à 500/20 mg 2 f.p.j. (n = 428)	Naproxène entérosoluble à 500 mg 2 f.p.j. (n = 426)
0 à 1 mois						
Incidence (%)	1,4	13,0	1,9	10,0	1,6	11,5
IC à 95 %	(0,3 – 4,0)	(8,8 – 18,2)	(0,5 – 4,8)	(6,3 – 14,9)	(0,7 – 3,3)	(8,6 – 14,9)
Valeur p ^b	< 0,001		< 0,001		-	
0 à 3 mois						
Incidence (%)	1,8	19,4	4,8	17,6	3,3	18,5
IC à 95 %	(0,5 – 4,6)	(14,4 – 25,4)	(2,3 – 8,6)	(12,7 – 23,5)	(1,8 – 5,4)	(15,0 – 22,6)
Valeur p ^b	< 0,001		< 0,001		-	
0 à 6 mois (principal paramètre d'évaluation)						
Incidence (%)	4,1	23,1	7,1	24,3	5,6	23,7
IC à 95 %	(1,9 – 7,7)	(17,7 – 29,4)	(4,1 – 11,5)	(18,6 – 30,7)	(3,6 – 8,2)	(19,7 – 28,0)
Valeur p ^b	< 0,001		< 0,001		-	

^a Les études comprenaient également 23 % de patients atteints de troubles musculo-squelettiques chroniques nécessitant un traitement continu par des AINS.

^b Valeur p basée sur le test de CMH avec stratification selon la prise d'AAS à faible dose à la randomisation

Une proportion significativement moins élevée de patients traités par VIMOVO que de patients ayant reçu du naproxène entérosoluble ont présenté des manifestations indésirables digestives hautes associées aux AINS prédéfinies et/ou des ulcères duodénaux (53,3 % vs 70,4 %, $p < 0,001$). Dans ces études, la durée moyenne de la prise du traitement par les patients recevant VIMOVO a été de 152 jours comparativement à 124 jours chez les patients prenant du naproxène entérosoluble seul. Une proportion significativement plus élevée de patients prenant du naproxène entérosoluble (12,0 %) ont abandonné les études en raison de manifestations indésirables digestives hautes associées aux AINS prédéfinies (y compris les ulcères duodénaux) comparativement à VIMOVO (4,0 %) dans les deux études ($p < 0,001$).

VIMOVO a été efficace dans les sous-groupes de patients que l'on jugeait à risque plus élevé d'effets secondaires gastro-intestinaux en raison d'antécédents d'ulcères gastriques ou duodénaux (dans les 5 années précédant l'étude), d'un âge plus avancé ou de l'utilisation concomitante d'AAS à faible dose.

Tableau 6 Proportion cumulative de patients atteints d'arthrite^a ayant présenté des ulcères gastriques après 6 mois par facteur de risque dans les études 301 et 302 (données groupées, population d'analyse selon l'intention de traiter)

Sous-groupe	VIMOVO à 500/20 mg 2 f.p.j.		Naproxène entérosoluble à 500 mg 2 f.p.j.		Valeur p
	N	% d'ulcères gastriques (IC à 95 %)	N	% d'ulcères gastriques (IC à 95 %)	
Antécédents d'ulcère - 5 ans	33	9,1 (1,9 – 24,3)	36	47,2 (30,4 – 64,5)	p < 0,001 ^b
Aucun antécédent d'ulcère - 5 ans	395	5,3 (3,3 – 8,0)	390	21,5 (17,6 – 26,0)	p < 0,001 ^b
Âge : 50 à 59 ans	202	7,4 (4,2 – 12,0)	208	21,2 (15,8 – 27,3)	< 0,001 ^b
Âge : 60 à 69 ans	157	3,8 (1,4 – 8,1)	142	28,2 (20,9 – 36,3)	< 0,001 ^b
Âge : < 65 ans	294	7,5 (4,7 – 11,1)	303	21,8 (17,3 – 26,9)	< 0,001 ^b
Âge : ≥ 65 ans	134	1,5 (0,2 – 5,3)	123	28,5 (20,7 – 37,3)	< 0,001 ^b
Âge : ≥ 70 ans	55	0 (0,0 – 6,5)	67	22,4 (13,1 – 34,2)	< 0,001 ^b
Emploi d'AAS à faible dose	99	3,0 (0,6 – 8,6)	102	28,4 (19,9 – 38,2)	< 0,001 ^c
Pas d'emploi d'AAS à faible dose	329	6,4 (4,0 – 9,6)	324	22,2 (17,8 – 27,1)	< 0,001 ^c

^a Les études comprenaient également 23 % de patients atteints de troubles musculo-squelettiques chroniques nécessitant un traitement continu par AINS.

^b Valeurs p basées sur le test CMH et stratifiées selon l'utilisation d'AAS à faible dose à la randomisation

^c Valeurs p basées sur le test exact de Fisher

Les symptômes dyspeptiques, mesurés au moyen de l'échelle SODA (Symptoms of Dyspepsia Assessment), soit douleur abdominale et symptômes autres que la douleur ainsi que satisfaction, ont été moins élevés chez les patients traités par VIMOVO que chez ceux qui avaient reçu le naproxène entérosoluble. Selon les mesures de l'échelle SODA, des améliorations significativement plus marquées, par rapport aux valeurs initiales, ont été obtenues dans le groupe sous VIMOVO que dans le groupe sous naproxène entérosoluble pour ce qui est de ces paramètres, soit douleur abdominale et symptômes autres que la douleur ainsi que satisfaction concernant la santé liée à la dyspepsie (p < 0,001 dans tous les domaines, analyse combinée).

De même, une proportion significativement plus importante de patients traités par VIMOVO ont signalé une disparition du pyrosis après 1, 3 et 6 mois (63,7 %, 71,0 % et 76,1 % des patients) comparativement à ceux recevant le naproxène entérosoluble (44,0 %, 46,3 % et 53,8 %) (p < 0,001 à tous les stades d'évaluation).

Études sur VIMOVO – Efficacité dans le traitement de l'arthrose

Dans deux études à double insu et contrôlées par placebo d'une durée de 3 mois menées auprès de patients (n = 1219; rapport H/F : 36/64 %; rapport race blanche/race noire/autre : 80/14/4 %; âge médian de 60 à 61 ans [fourchette de 49 à 90 ans]) atteints de gonarthrose (selon les normes de l'ACR [American College of Rheumatology]), dont certains recevaient de l'AAS à faible dose (n = 282), VIMOVO a été administré à raison de 500/20 mg deux fois par jour, et comparé au célécoxib administré à raison de 200 mg une fois par jour.

VIMOVO s'est révélé non inférieur au célécoxib, selon la mesure des principaux paramètres d'évaluation, soit la variation des scores WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) par rapport aux valeurs de départ dans les domaines de la douleur et de la fonction physique, ainsi que des scores d'évaluation globale par le patient.

Tableau 7 Comparaison des variations des scores de la douleur et de la fonction de l'indice WOMAC ainsi que du score à l'EGP-EVA entre le début et la semaine 12 chez les patients recevant VIMOVO ou le célécoxib dans les études 307 et 309 (population d'analyse selon l'intention de traiter)

	Étude 307		Étude 309		Données groupées	
	VIMOVO à 500/20 mg 2 f.p.j. (n = 246)	Célécoxib à 200 mg 1 f.p.j. (n = 242)	VIMOVO à 500/20 mg 2 f.p.j. (n = 241)	Célécoxib à 200 mg 1 f.p.j. (n = 244)	VIMOVO à 500/20 mg 2 f.p.j. (n = 487)	Célécoxib à 200 mg 1 f.p.j. (n = 486)
Douleur, WOMAC						
Variation moyenne à la semaine 12 (MMC)	-42,0	-41,8	-44,2	-42,9	-43,1	-42,3
Variation en % par rapport aux valeurs de départ	60,4	60,3	63,2	61,3	61,7	60,7
Fonction, WOMAC						
Variation moyenne à la semaine 12 (MMC)	-36,4	-36,3	-38,9	-36,8	-37,6	-36,6
Variation en % par rapport aux valeurs de départ	54,6	54,4	58,0	54,9	56,3	54,7
EGP-EVA						

Tableau 7 Comparaison des variations des scores de la douleur et de la fonction de l'indice WOMAC ainsi que du score à l'EGP-EVA entre le début et la semaine 12 chez les patients recevant VIMOVO ou le célécoxib dans les études 307 et 309 (population d'analyse selon l'intention de traiter)

	Étude 307		Étude 309		Données groupées	
	VIMOVO à 500/20 mg 2 f.p.j. (n = 246)	Célécoxib à 200 mg 1 f.p.j. (n = 242)	VIMOVO à 500/20 mg 2 f.p.j. (n = 241)	Célécoxib à 200 mg 1 f.p.j. (n = 244)	VIMOVO à 500/20 mg 2 f.p.j. (n = 487)	Célécoxib à 200 mg 1 f.p.j. (n = 486)
Variation moyenne à la semaine 12 (MMC)	21,2	21,6	29,0	25,6	25,0	23,6
Variation en % par rapport aux valeurs de départ	66,6	70,1	86,0	89,5	75,9	79,5

EGP-EVA : évaluation globale par le patient sur une échelle visuelle analogique; WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index)

MMC : méthode des moindres carrés

Par rapport au célécoxib, le traitement par VIMOVO a entraîné un pourcentage significativement plus élevé de jours sans pyrosis (moyenne [estimée par la méthode des moindres carrés] de 76,4 % sous VIMOVO par comparaison à 68,8% sous célécoxib) et une utilisation significativement moins élevée d'antiacides de secours. Les taux d'abandons en raison de manifestations indésirables ont été semblables chez les patients sous VIMOVO (6,9 %) et ceux qui recevaient le célécoxib (7,8 %).

Études comparatives sur la biodisponibilité

Des études comparant la biodisponibilité du naproxène entérosoluble contenu dans des doses uniques de VIMOVO à 375/20 mg et à 500/20 mg et dans une dose correspondante de NAPROSYN E (fabriqué par Roche) ont été menées chez des volontaires sains à jeun et ayant ingéré de la nourriture.

Des études croisées à dose unique ont été effectuées pour comparer la biodisponibilité. Trente-sept volontaires (15 hommes et 22 femmes, tranche d'âges de 18 à 38 ans) ont participé à l'étude visant à comparer la biodisponibilité de VIMOVO à 500/20 mg et à celle de NAPROSYN E chez des sujets à jeun, et au moins 21 volontaires ont participé à l'étude correspondante chez des sujets qui avaient ingéré de la nourriture (21 inclus dans l'analyse de VIMOVO et 22 dans l'analyse de NAPROSYN E; 8 hommes et 13 femmes, de 18 à 46 ans).

De même, on a comparé la biodisponibilité de VIMOVO à 375/20 mg à celle de la dose correspondante de NAPROSYN E chez 24 volontaires à jeun (15 hommes et 9 femmes, tranche d'âges de 18 à 45 ans) et non à jeun (17 hommes et 7 femmes, de 18 à 48 ans).

Ces résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous. Le naproxène, un composant de VIMOVO, s'est révélé bioéquivalent à NAPROSYN E chez des sujets à jeun et ayant ingéré de la nourriture, aux deux concentrations.

**Étude sur le naproxène chez des sujets à jeun et ayant ingéré de la nourriture
(1 x 375 mg)
d'après les données obtenues**

Moyenne géométrique (méthode des moindres carrés)

Moyenne arithmétique (coefficient de variation en %)

Paramètre	Sujets à jeun (1 x 375 mg)				Sujets ayant ingéré de la nourriture (1 x 375 mg)			
	Produit testé* VIMOVO à 375/20 mg	Produit de référence† NAPROSYN E à 375 mg	Rapport en % des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 % [#]	Produit testé* VIMOVO à 375/20 mg	Produit de référence† NAPROSYN E à 375 mg	Rapport en % des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 % [#]
ASC _T (µg*h/mL)	992,8 1007 (17,2)	1004 1021 (18,8)	98,93	97,00 – 100,9	941,5 963,6 (14,5)	956,8 976,5 (13,7)	98,41	96,07 – 100,8
ASC _I (µg*h/mL)	1067 1085 (19,0)	1074 1097 (21,2)	99,33	97,23 – 101,5	1017 1053 (15,4)	1036 1068 (14,8)	98,15	95,93 – 100,4
C _{MAX} (µg/mL)	50,9 52,5 (26,1)	56,4 57,7 (22,8)	90,33	84,84 – 96,2	57,6 57,8 (20,0)	60,6 60,5 (16,8)	95,07	88,79 – 101,8
T _{MAX} [§] (h)	4,0 (2,0 – 16,0)	2,8 (1,5 – 8,0)			10,0 (4,0 – 24,0)	8,0 (2,0 – 22,0)		
T _{1/2} ⁺ (h)	18,0 (13,5)	17,9 (15,1)			17,7 (12,3)	18,0 (15,5)		

* Comprimé VIMOVO à 375/20 mg, Patheon Pharmaceuticals, É.-U.

† Comprimé NAPROSYN E à 375 mg, Hoffmann-La Roche Ltée, Canada.

§ Exprimé sous forme de valeur médiane (intervalle) seulement.

+ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (coefficient de variation [CV] en %).

Basé sur des estimations par la méthode des moindres carrés (MMC).

**Étude sur le naproxène chez des sujets à jeun et ayant ingéré de la nourriture
(1 x 500 mg)**

d'après les données obtenues

Moyenne géométrique (MMC)

Moyenne arithmétique (CV en %)

Paramètre	Sujets à jeun (1 x 500 mg)				Sujets ayant ingéré de la nourriture (1 x 500 mg)			
	Produit testé* VIMOVO à 500/20 mg	Produit de référence† NAPROSYN E à 500 mg	Rapport en % des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 % [#]	Produit testé* VIMOVO à 500/20 mg	Produit de référence† NAPROSYN E à 500 mg	Rapport en % des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 % [#]
ASC _T (µg*h/mL)	1220 1219 (15,3)	1236 1235 (13,2)	98,77	96,67 – 100,9	1139 1156 (11,8)	1171 1185 (15,6)	97,23	91,86 – 102,9
ASC _I (µg*h/mL)	1312 1300 (16,6)	1326 1318 (15,5)	98,95	96,67 – 101,3	1240 1274 (14,8)	1270 1291 (17,9)	97,62	92,00 – 103,6
C _{MAX} (µg/mL)	66,0 69,8(18,6)	66,8 70,5 (22,1)	98,82	92,53 – 105,5	72,3 73,6 (20,2)	70,2 71,0 (19,6)	102,87	93,68 – 113,0
T _{MAX} [§] (h)	4,0 (2,5 – 16,0)	4,0 (1,5 – 12,0)			12,0 (6,0 – 24,0)	12,0 (2,0 – 29,8)		
T _{1/2} ⁺ (h)	17,6 (14,5)	18,1 (15,9)			18,1 (25,4)	16,9 (17,1)		

* Comprimé VIMOVO à 500/20 mg, Patheon Pharmaceuticals, É.-U.

† Comprimé NAPROSYN E à 500 mg, Hoffmann-La Roche Ltée, Canada.

§ Exprimé sous forme de valeur médiane (intervalle) seulement.

+ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (coefficient de variation [CV] en %).

Basé sur des estimations par la méthode des moindres carrés (MMC).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Aucune étude de pharmacologie et de toxicologie non clinique n'a été effectuée sur VIMOVO ou sur une association de naproxène et d'esoméprazole, étant donné que VIMOVO est une association à dose fixe de produits déjà approuvés, qui sont utilisés sous forme de traitement d'association libre. Il n'y a pas d'interactions connues entre le naproxène et l'esoméprazole qui pourraient indiquer des effets indésirables inédits ou synergiques sur le plan pharmacodynamique, pharmacocinétique ou toxicocinétique, une toxicité, une interaction physique ou chimique ou des problèmes de tolérabilité résultant de leur association. Pour une présentation détaillée de la pharmacologie et de la toxicologie animales du naproxène et de l'esoméprazole en monothérapie, veuillez consulter les monographies de NAPROSYN et de NEXIUM. Une évaluation des effets non cliniques d'une association de naproxène et d'esoméprazole telle que VIMOVO est présentée dans la section ci-dessous (voir également TOXICOLOGIE).

Pharmacologie animale

Principaux effets pharmacologiques

Il a été démontré dans divers tests effectués chez des animaux que le naproxène possédait une activité anti-inflammatoire et analgésique. Le naproxène semble agir, du moins en partie, comme les autres agents anti-inflammatoires par le biais de l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines.

L'esoméprazole inhibe l' H^+ , K^+ -ATPase gastrique, soit l'enzyme identifiée comme la pompe à protons de la cellule pariétale, et entraîne une profonde inhibition de la sécrétion acide gastrique. En raison de son mode d'action particulier et de son effet spécifique sur la sécrétion acide, l'esoméprazole n'exerce aucun autre effet pharmacodynamique important qui ne serait pas lié à l'inhibition de la sécrétion acide gastrique.

Par conséquent, les deux composants de VIMOVO exercent leur activité pharmacologique par des mécanismes très spécifiques et passablement différents. On ne s'attend donc à aucune interaction pharmacologique directe et/ou indésirable entre les deux composés.

Données pharmacocinétiques

Absorption et distribution

Le naproxène a été rapidement absorbé chez toutes les espèces étudiées (dont l'humain), la demi-vie d'élimination se situant entre 2 et 35 heures. Une fraction importante du médicament se distribue dans le sang, principalement sous forme de naproxène inchangé. Chez l'humain, le naproxène est lié aux protéines plasmatiques dans des proportions très élevées, soit plus de 99 %, aux concentrations plasmatiques thérapeutiques. Le degré de liaison aux protéines plasmatiques est comparativement moins élevé chez les animaux.

L'esoméprazole est rapidement absorbé du tube digestif après administration par voie orale, chez le rat et le chien. Toutefois, sa biodisponibilité n'atteint que 34 % chez le rat, ce qui semble indiquer un effet de premier passage important. Après l'absorption, l'esoméprazole se distribue rapidement dans les sites extravasculaires, sa demi-vie d'élimination étant d'environ 10 minutes chez le rat et de 30 à 50 minutes chez le chien. Le degré de liaison aux protéines plasmatiques est de 85 à 90 % chez le rat et le chien et d'environ 97 % chez l'humain.

On ne s'attend pas à ce que le naproxène ou l'esoméprazole ait un effet sur l'absorption et/ou la distribution générale de l'autre médicament. Toutefois, étant donné que le naproxène affiche un degré de liaison aux protéines plasmatiques très élevé chez l'humain, il est possible que la pharmacocinétique d'un autre médicament fortement lié aux protéines, tel que l'esoméprazole, soit altérée en cas d'administration concomitante. Cela dit, rien n'indique qu'il y a des interactions pharmacocinétiques entre le naproxène et l'esoméprazole ou l'oméprazole, son racémate, lorsqu'ils sont utilisés en traitement d'association (mais en tant que composants distincts) en situation clinique. De plus, aucune interaction n'a été observée entre le naproxène et l'esoméprazole dans les études de pharmacologie clinique sur VIMOVO et/ou ses composants individuels.

Métabolisme et excrétion

Le naproxène et ses métabolites sont éliminés principalement dans l'urine (86 à 94 %) chez toutes les espèces, à l'exception du chien. Dans cette espèce, une proportion importante (50 %) du naproxène est éliminée dans les fèces, ce qui témoigne d'une circulation entérohépatique et explique la longue demi-vie du naproxène chez le chien.

L'esoméprazole et l'oméprazole sont largement métabolisés dans le foie par le système enzymatique du CYP. Les études n'ont pas indiqué de différence majeure entre les deux composés, en fonction des espèces ou du sexe, sur le plan de la biotransformation qualitative ou de la structure des métabolites formés. Les métabolites sont rapidement éliminés dans l'urine ou les fèces.

Le naproxène et l'esoméprazole sont métabolisés par le système enzymatique du CYP dans le foie, mais (du moins chez l'humain) par des isoenzymes différentes. Par conséquent, il est peu probable qu'il y ait une compétition et/ou une interaction métabolique entre ces deux médicaments en ce qui a trait aux enzymes du CYP. Les deux composés sont principalement éliminés sous forme de glycuconjugués, dans l'urine dans le cas du naproxène ou dans la bile et l'urine dans le cas de l'esoméprazole. Comme pour les données pharmacocinétiques sur le traitement d'association en situation clinique, on ne pense pas qu'il se produira une compétition et/ou une interaction après l'administration d'une association de naproxène et d'esoméprazole à des doses pertinentes sur le plan thérapeutique chez l'humain.

TOXICOLOGIE

Toxicité de doses uniques et répétées

Après l'administration de doses uniques ou répétées de naproxène par voie orale, les principaux effets observés étaient de l'irritation gastro-intestinale (y compris des érosions, des ulcérations et des hémorragies), surtout dans l'intestin grêle, et des lésions rénales. De nombreuses autres observations considérées comme des conséquences des effets digestifs ont également été notées. Chez le chien en particulier, la dose maximale tolérée était de beaucoup inférieure à ce qui est toléré chez d'autres espèces.

L'administration répétée d'esoméprazole chez le rat et le chien a entraîné des effets qui ne sont pas étonnants pour cette classe d'inhibiteurs de la sécrétion acide, c'est-à-dire, des altérations histopathologiques dans l'estomac, accompagnées d'une hausse proportionnelle à la dose du poids de l'estomac et des taux sériques de gastrine. Ces effets résultent de la stimulation de la gastrine et/ou de l'inhibition de la sécrétion acide gastrique. Un léger changement hématologique indicatif d'une légère anémie (carence en fer) microcytaire hypochrome est un autre effet notable observé dans les études chez le rat.

On ne s'attend pas que l'administration concomitante de naproxène et d'esoméprazole entraîne toute nouvelle toxicité ou exacerbation par rapport aux toxicités connues associées à chaque composé. On s'attend que l'administration combinée de naproxène et d'esoméprazole dans les études sur la toxicité de doses répétées entraîne simplement les effets connus des deux

composés administrés séparément, fort probablement dominés par les effets irritants du naproxène sur le tube digestif.

Études sur la reproduction et le développement

Aucune anomalie squelettique ou viscérale ni aucune toxicité touchant la reproduction et le développement n'ont été observées durant les études des effets du naproxène sur l'embryon, le fœtus et la reproduction chez le rat et le lapin. Toutefois, dans les études sur la toxicité périnatale et postnatale chez le rat, le naproxène a entraîné des effets dystociques sur la parturition, ainsi qu'un certain degré de toxicité maternelle et des morts fœtales. L'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS pourrait être liée à une baisse de la contractilité utérine, qui pourrait être la cause du retard dans le début du travail chez les rates.

On a observé la présence d'une légère toxicité maternelle chez les rates gravides traitées par l'esoméprazole ou l'oméprazole, mais aucun effet indésirable n'a été noté pour ce qui est de la survie ou du développement embryo-fœtal. Le traitement de lapines gravides par l'esoméprazole ou l'oméprazole n'a pas non plus indiqué la présence d'un risque de perturbation du développement embryo-fœtal. Toutefois, on a noté une toxicité maternelle grave et proportionnelle à la dose à des doses et à des expositions relativement faibles aux médicaments, entraînant certains effets mineurs sur les portées.

Encore une fois, on s'attend à ce que l'administration concomitante de naproxène et d'esoméprazole dans les études de toxicité sur la reproduction entraîne simplement les effets connus des deux composés administrés séparément, y compris une toxicité maternelle, des effets sur la parturition et une certaine hausse d'effets mineurs sur les portées.

Cancérogenèse et mutagenèse

Le naproxène et l'esoméprazole ont donné des résultats négatifs au test d'Ames, mais l'esoméprazole s'est révélé clastogène dans un test d'aberrations chromosomiques *in vitro* dans des lymphocytes humains périphériques. L'oméprazole, l'énantiomère R de l'oméprazole et le lansoprazole ont provoqué le même type et le même degré d'aberrations chromosomiques dans les mêmes conditions expérimentales. Toutefois, l'esoméprazole n'a présenté aucun signe de pouvoir mutagène *in vivo*, malgré l'exposition considérable à laquelle ont été soumis les animaux traités.

Dans le cadre d'une étude de 2 ans sur la cancérogenèse orale chez le rat, on a administré du naproxène à raison de 8, 16 et 24 mg/kg par jour. Le naproxène n'a pas été cancérogène dans cette étude.

Dans des études sur la cancérogénicité à long terme et sur l'administration de doses répétées d'oméprazole, des carcinoïdes gastriques à cellules semblables aux cellules entérochromaffines (ECL) ont été notés chez le rat, mais non chez la souris ou le chien. Il a été démontré que le mécanisme en cause était indirect et non le résultat d'un effet direct de l'oméprazole sur les cellules ECL; l'inhibition prolongée de la sécrétion acide entraîne une hypergastrinémie persistante, provoquant une hyperplasie des cellules ECL, qui évolue avec le temps en carcinoïdes à cellules ECL.

Autres études sur la toxicité

Les IPP de la classe des benzimidazoles sont instables en milieu acide et, par conséquent, ils ont été habituellement administrés sous forme entérosoluble afin de réduire leur dégradation par l'acide gastrique avant leur absorption dans l'intestin grêle. Dans ce contexte, il est donc pertinent de savoir que l'esoméprazole contenu dans VIMOVO est à libération immédiate et non entérosoluble (c.-à-d. protégé de l'acide gastrique) et que, par conséquent, on s'attendait à une certaine dégradation de l'esoméprazole dans le milieu acide de l'estomac et à une biodisponibilité quelque peu réduite. Toutefois, la grande majorité des études non cliniques, en particulier les études sur la toxicité, réalisées pour appuyer l'homologation de l'oméprazole et de l'esoméprazole ont été effectuées avec des ingrédients actifs à libération immédiate; par conséquent, il est très probable qu'il y ait eu dans ces études une dégradation dans l'estomac des animaux utilisés.

D'autres études non cliniques ayant pour objectif d'examiner le pH de l'estomac chez le rat et le chien dans les mêmes conditions que dans les études antérieures sur la toxicité de l'esoméprazole ont été effectuées. Les résultats de ces études ont montré que le pH du suc gastrique des animaux était pertinent pour les patients traités par VIMOVO.

L'étude *in vitro* et la comparaison subséquentes de la dégradation de l'esoméprazole par l'acide contenu dans le suc gastrique chez le rat, le chien et l'humain ont montré que les profils des produits de dégradation chimique étaient semblables sur le plan qualitatif dans les différentes espèces, bien que certaines différences quantitatives aient été observées. La mesure du pH gastrique chez le chien et le rat a montré que les animaux utilisés dans les études antérieures sur la toxicité réalisées avec de l'esoméprazole à libération immédiate avaient été exposés à un mélange de produits de dégradation de l'esoméprazole qui s'étaient formés dans leur estomac, et l'étude *in vitro* a montré que le profil de dégradation était semblable dans le suc gastrique humain et celui des animaux.

De même, une deuxième étude *in vitro* a montré que les produits de dégradation de l'esoméprazole radiomarqué qui se formaient dans le suc gastrique obtenu d'humains et de rats et dans du suc intestinal artificiel étaient généralement semblables sur les plans qualitatif et quantitatif. À la lumière de ces résultats, on peut s'attendre à ce que le traitement de patients par l'esoméprazole à libération immédiate n'entraîne pas une exposition à d'autres produits de dégradation de l'esoméprazole par l'acide, comparativement à ceux qui résultent du traitement de rats ou de chiens par l'esoméprazole à libération immédiate ou de sujets humains par l'esoméprazole entérosoluble.

RÉFÉRENCES

1. Goldstein JL, Hochberg MC, Fort JG et al. Clinical trial: the incidence of NSAID-associated endoscopic gastric ulcers in patients treated with PN 400 (naproxen plus esomeprazole magnesium) vs. enteric-coated naproxen alone. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:401-13.
2. Monographie de NAPROSYN. Hoffman-La Roche Ltd. Canada.
3. Monographie de NEXIUM. AstraZeneca Canada Inc.
4. Rostom A, Moayyedi P, Hunt R. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:481-96.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOUMATEURS

 **VIMOVO**®

(naproxène/esoméprazole)

Veillez lire cette information chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance, au cas où de nouveaux renseignements auraient été ajoutés.

La présente notice est un résumé qui s'adresse tout particulièrement à vous. Elle NE donne PAS tous les renseignements au sujet de VIMOVO. Voyez régulièrement votre professionnel de la santé et votre pharmacien et posez-leur des questions sur votre état de santé et sur les médicaments que vous prenez.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

RAISONS D'UTILISER CE MÉDICAMENT :

Votre professionnel de la santé vous a prescrit VIMOVO pour un ou plusieurs des problèmes médicaux suivants :

- Pour le traitement des signes et des symptômes de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde ou de la spondylarthrite ankylosante chez les patients à risque d'ulcères d'estomac causés par des médicaments utilisés contre la douleur ou l'inflammation.

EFFETS DE CE MÉDICAMENT :

VIMOVO contient deux différents médicaments, le naproxène et l'esoméprazole. Chacun d'eux agit d'une façon différente.

- Le naproxène est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) qui peut diminuer la quantité de substances produites par votre corps, qui causent la douleur et l'inflammation.
- L'esoméprazole, qui appartient à un groupe de médicaments appelés «inhibiteurs de la pompe à protons», agit en réduisant la quantité d'acide sécrétée par l'estomac.

Le naproxène peut occasionner des lésions à l'estomac, alors que l'esoméprazole peut contribuer à diminuer ces lésions. Votre professionnel de la santé vous a prescrit VIMOVO pour réduire l'inflammation ou la douleur et diminuer le risque de lésions à l'estomac causées par le naproxène.

Le naproxène, l'AINS que contient VIMOVO, NE guérit PAS votre maladie et ne l'empêche pas de s'aggraver. VIMOVO AIDE à atténuer la douleur et l'inflammation causées par votre maladie, tout en protégeant l'estomac.

VIMOVO soulage la douleur et diminue l'inflammation tant et aussi longtemps que vous continuez de le prendre.

CIRCONSTANCES OÙ IL EST DÉCONSEILLÉ D'UTILISER CE MÉDICAMENT :

NE PRENEZ PAS VIMOVO si vous présentez un des problèmes médicaux suivants :

- Pontage coronarien (intervention prévue ou récente)
- Insuffisance cardiaque grave et non maîtrisée
- Saignements dans le cerveau ou autres troubles hémorragiques
- Grossesse en cours (après 28 semaines de grossesse)
- Allaitement en cours (ou si vous prévoyez allaiter)
- Allergie à l'acide acétylsalicylique (AAS), à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), au naproxène, à l'esoméprazole ou à d'autres ingrédients de VIMOVO (voir Ingrédients non médicinaux)
- Ulcère (actif)
- Saignement de l'estomac ou de l'intestin (actif)
- Maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse)
- Maladie du foie (active ou grave)
- Maladie des reins (grave ou qui s'aggrave)
- Taux élevé de potassium dans le sang

Les patients qui ont pris un médicament dans la même classe que VIMOVO après un certain type de chirurgie cardiaque (pontage aortocoronarien) étaient plus susceptibles de présenter une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral (AVC), des caillots sanguins dans les jambes ou les poumons ainsi que des infections ou d'autres complications que les patients qui N'AVAIENT PAS pris ce médicament.

VIMOVO NE doit PAS être utilisé chez les patients de moins de 18 ans, car sa sécurité d'emploi et son efficacité N'ONT PAS été établies chez ces patients.

INGRÉDIENTS MÉDICINAUX :

Naproxène (noyau entérosoluble à libération retardée) et esoméprazole (enrobage à libération immédiate, sous forme d'esoméprazole magnésien trihydraté).

INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX :

VIMOVO contient les ingrédients non médicinaux suivants (par ordre alphabétique) : cire de carnauba, citrate de triéthyle, copolymère d'acide méthacrylique-acrylate d'éthyle (dispersion 1:1), croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hypromellose, macrogols, monostéarine, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, polydextrose, polysorbate, povidone, propylèneglycol, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium.

FORMES PHARMACEUTIQUES :

VIMOVO est offert sous forme de comprimés à libération modifiée renfermant soit 375 mg de naproxène et 20 mg

d'esoméprazole, soit 500 mg de naproxène et 20 mg d'esoméprazole.

VIMOVO est offert en flacons de 60 comprimés.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Si vous présentez ou avez déjà présenté un des problèmes médicaux suivants, consultez votre professionnel de la santé pour discuter des options de traitement autres que VIMOVO :

- **Crise cardiaque ou angine de poitrine**
- **AVC ou mini-AVC**
- **Perte de la vue**
- **Grossesse en cours (moins de 28 semaines)**
- **Insuffisance cardiaque congestive**

Avant de prendre ce médicament, informez votre professionnel de la santé si l'une ou l'autre des situations suivantes s'appliquent dans votre cas :

- Hypertension
- Taux élevé de cholestérol
- Diabète ou régime à faible teneur en sucre
- Athérosclérose
- Mauvaise circulation dans vos extrémités
- Fumeur ou ex-fumeur
- Maladie rénale ou problèmes urinaires
- Antécédents d'ulcère ou de saignement à l'estomac ou à l'intestin
- Antécédents de saignements au cerveau
- Troubles hémorragiques
- Antécédents familiaux d'allergie aux AINS, tels que : acide acétylsalicylique (AAS), acide méfénamique, acide tiaprofénique, célécoxib, diclofénac, diflunisal, étodolac, fénoprofène, flurbiprofène, ibuprofène, indométhacine, kétoprofène, kétorolac, meloxicam, nabumétone, naproxène, oxaprozine, piroxicam, rofécoxib, sulindac, ténoxycam, tolmétine ou valdécoxib (cette liste N'EST PAS complète)
- Antécédents familiaux d'asthme, de polypes nasaux, d'enflure prolongée des sinus (sinusite chronique) ou d'urticaire

De plus, avant de prendre ce médicament, avisez votre professionnel de la santé si vous prévoyez devenir enceinte ou si vous êtes allergique au naproxène, à l'esoméprazole ou à l'un des ingrédients, ou à l'un des composants du contenant.

Pendant que vous prenez ce médicament :

- Dites à tout autre médecin, dentiste, pharmacien ou autre professionnel de la santé que vous consultez que vous

prenez ce médicament, particulièrement si vous prévoyez subir une chirurgie cardiaque.

- NE consommez PAS de boissons alcoolisées pendant que vous prenez ce médicament, parce que vous seriez plus susceptible de présenter des troubles d'estomac.
- La fertilité pourrait diminuer. L'emploi de VIMOVO n'est pas recommandé chez les femmes qui essaient de devenir enceintes. On devrait envisager d'arrêter le traitement par VIMOVO chez les femmes qui ont de la difficulté à devenir enceintes.
- Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des symptômes qui pourraient signaler un problème plus sérieux à l'estomac ou aux intestins, tels que : difficulté à avaler, perte de poids non voulue, vomissements de sang ou de nourriture, ou selles noires (sanguinolentes).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Consultez votre professionnel de la santé et votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments (médicaments d'ordonnance ou produits en vente libre) tels que les suivants (cette liste N'EST PAS complète) :

- Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS (p. ex. célécoxib, diclofénac, ibuprofène, indométhacine, kétorolac, meloxicam, naproxène)
- Antiacides
- Antidépresseurs (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine [ISRS], p. ex. citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline)
- Médicaments contre l'hypertension (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [IECA], p. ex. énalapril, lisinopril, perindopril, ramipril), ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II [ARA], p. ex. candésartan, irbesartan, losartan, valsartan)
- Anticoagulants (p. ex. warfarine, AAS, clopidogrel)
- Corticostéroïdes (y compris les glucocorticoïdes, p. ex. prednisone)
- Cyclosporine
- Digoxine
- Diurétiques (p. ex. furosémide, hydrochlorothiazide)
- Lithium
- Méthotrexate
- Contraceptifs oraux
- Hypoglycémifiants oraux (médicaments contre le diabète)
- Tacrolimus

Votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire de l'acide acétylsalicylique (AAS) à faible dose comme anticoagulant, afin de réduire votre risque de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral (AVC) pendant que vous prenez VIMOVO. Ne prenez que la quantité d'AAS prescrite par votre professionnel de la santé. VIMOVO aura des effets bénéfiques, que vous preniez ou non de l'AAS.

Des études portant sur l'esoméprazole ont montré que cet agent peut influencer sur les taux sanguins de certains médicaments si on le prend en même temps qu'un médicament servant à accélérer la

vidange de l'estomac (cisapride*) et que des médicaments utilisés pour prévenir les infections fongiques (itraconazole, kétoconazole, voriconazole), l'anxiété (diazépam), l'épilepsie (phénytoïne), une mauvaise circulation dans les jambes (cilostazol*) et des problèmes cardiaques (digoxine), ainsi que chez les patients qui reçoivent un traitement contre la tuberculose (rifampine) et ceux qui prennent du millepertuis (*hypericum perforatum*) ou un certain type de médicament contre le cancer (erlotinib ou tout autre agent anticancéreux appartenant à la même classe). Toutefois, il a été démontré qu'aucune de ces interactions n'a modifié l'efficacité de l'esoméprazole ou celle de l'autre médicament.

On a signalé une interaction entre l'esoméprazole et les médicaments utilisés pour la coagulation sanguine (warfarine ou dérivés de la coumarine). Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un de ces médicaments, étant donné qu'une surveillance pourrait être nécessaire lorsque vous commencerez ou arrêterez de prendre VIMOVO.

L'esoméprazole peut diminuer l'efficacité de certains médicaments utilisés dans le traitement du VIH; l'atazanavir et le nelfinavir ne doivent pas être utilisés en concomitance avec VIMOVO.

*non commercialisé au Canada

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

DOSE HABITUELLE (18 ans et plus) :

Maladie	Dose quotidienne recommandée (et maximale)
Arthrose ou Polyarthrite rhumatoïde ou Spondylarthrite ankylosante	375/20 mg deux fois par jour ou 500/20 mg deux fois par jour

Prenez VIMOVO seulement selon les directives de votre professionnel de la santé. **N'EN prenez PAS une quantité plus grande, ne le prenez pas plus souvent ni plus longtemps que ne le recommande votre professionnel de la santé. Si vous le pouvez, prenez la dose la plus faible possible pendant la période la plus courte possible.** Prendre une trop grande quantité de VIMOVO pourrait accroître vos risques de présenter des effets secondaires indésirables et parfois dangereux, en particulier si vous êtes une personne âgée, si vous avez d'autres maladies ou si vous prenez d'autres médicaments.

Ce médicament vous a été prescrit spécifiquement. N'EN donnez PAS à d'autres personnes. Cela pourrait nuire à leur santé, même si leurs symptômes sont semblables aux vôtres.

VIMOVO N'EST PAS recommandé chez les patients de moins de 18 ans, car sa sécurité d'emploi et son efficacité N'ONT PAS été établies chez ces patients.

Administration

VIMOVO doit être pris au moins 30 minutes avant un repas. Il faut avaler les comprimés entiers avec de l'eau. Ne pas les croquer, les diviser ni les écraser.

DOSE OUBLIÉE :

Si vous oubliez une dose de VIMOVO, prenez-la le plus tôt possible et revenez ensuite à l'horaire régulier. Si vous vous rendez compte qu'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée. Ne prenez pas une double dose, mais prenez plutôt la prochaine dose à l'heure prévue.

SURDOSAGE :

En cas de surdose médicamenteuse, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

VIMOVO peut causer certains effets secondaires, particulièrement s'il est utilisé pendant une période prolongée ou à forte dose. Lorsque ces effets secondaires surviennent, vous pourriez avoir besoin de soins médicaux. Signalez tous les symptômes ou effets secondaires à votre professionnel de la santé.

VIMOVO peut causer de la somnolence ou de la fatigue. Faites attention si vous devez conduire ou prendre part à des activités qui nécessitent de la vigilance. Si vous vous sentez somnolent, ou avez des étourdissements ou une sensation de tête légère après avoir pris VIMOVO, NE conduisez PAS et NE faites PAS fonctionner de machines.

VIMOVO peut entraîner une plus grande sensibilité au soleil. Toute exposition au soleil ou à une lampe solaire peut causer un coup de soleil, des ampoules, une éruption cutanée, une rougeur, des démangeaisons ou une décoloration, ou encore, une altération de la vision. Si vous présentez une réaction attribuable au soleil, consultez votre professionnel de la santé.

Consultez IMMÉDIATEMENT votre professionnel de la santé si vous présentez des frissons, de la fièvre, des douleurs ou des malaises musculaires ou d'autres symptômes semblables à ceux de la grippe, particulièrement si ces symptômes se produisent avant la survenue d'une éruption cutanée ou en même temps que celle-ci. Ces symptômes pourraient être les premiers signes d'une RÉACTION ALLERGIQUE GRAVE à ce médicament.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES DES AINS :
MESURES À PRENDRE**

Symptôme	CESSEZ de prendre VIMOVO et obtenez des soins médicaux IMMÉDIATEMENT	CESSEZ de prendre VIMOVO et consultez votre médecin ou votre pharmacien
Selles sanguinolentes ou selles noires poisseuses	√	
Essoufflement, respiration sifflante, tout trouble respiratoire ou oppression thoracique	√	
Éruptions cutanées, urticaire, enflure ou démangeaisons	√	
Vision trouble ou tout trouble de la vision	√	
Tout changement dans la quantité ou la couleur de l'urine (rouge ou brune)	√	
Toute douleur en urinant ou difficulté à uriner		√
Enflure des pieds ou du bas des jambes; gain de poids		√
Vomissements ou troubles digestifs persistants, nausées, douleurs à l'estomac ou diarrhée		√
Jaunissement de la peau ou des yeux, accompagné ou non de démangeaisons		√
Malaise, fatigue, perte d'appétit		√
Maux de tête, raideur dans le cou		√
Confusion mentale, dépression		√
Étourdissements, sensation de tête légère		√
Problèmes d'audition		√

Les maux d'estomac sont l'un des problèmes qui surviennent couramment à l'emploi d'AINS tels que le naproxène. L'esoméprazole que contient VIMOVO aide à diminuer la fréquence de cet effet secondaire. Cependant, des effets secondaires, habituellement légers, ont été signalés à l'emploi de l'esoméprazole. Dans votre cas, ils peuvent ne pas être causés par l'esoméprazole, mais seul un médecin peut évaluer la situation. S'ils deviennent inconfortables (ou durent plus de 1 à 2 jours), veuillez en discuter avec votre médecin.

Fréquents : nausées, maux d'estomac, diarrhée, maux de tête

Peu fréquents : sécheresse de la bouche, étourdissements, insomnie, sensation de brûlure/de chatouillement/d'engourdissement, enflure des extrémités, somnolence, vertige

Rares : altération du goût, nervosité, perte de cheveux, transpiration accrue

Traitement d'association avec des antibiotiques : Si vous éprouvez des symptômes comme une diarrhée grave (sanglante ou aqueuse et répétée), accompagnée ou non de fièvre et de sensibilité ou de douleur abdominale, il est possible que vous présentiez une inflammation de l'intestin causée par une infection bactérienne (*Clostridium difficile*). Dans ce cas, communiquez immédiatement avec votre médecin ou votre pharmacien et cessez de prendre le traitement d'association.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES DE
L'ESOMÉPRAZOLE : FRÉQUENCE ET MESURES À
PRENDRE**

Symptôme/effet	CESSEZ de prendre VIMOVO et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien	Consultez votre médecin ou votre pharmacien dans tous les cas
Rares (fréquence supérieure ou égale à 1 patient sur 10 000, mais moins de 1 patient sur 1000)		
Inflammation dans la bouche		√
Réaction allergique grave (telle qu'enflure ou choc/réaction anaphylactique)	√	√
Douleur musculaire		√
Troubles sanguins (réduction du nombre de cellules dans le sang, faible concentration sanguine de sodium) ⁶		√
Infection fongique gastro-intestinale		√
Photosensibilité		√
Très rares (fréquence de moins de 1 patient sur 10 000)		
Troubles cutanés graves (cloques, ulcères et/ou lésions)	√	√
Agressivité		√
Hallucinations		√
Insuffisance hépatique grave		√
Diminution de l'état de conscience		√
Inflammation des reins		√
Faiblesse musculaire		√
Grossissement des seins chez les hommes		√
Faible concentration sanguine de magnésium ⁶		√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES DE L'ESOMÉPRAZOLE : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	CESSEZ de prendre VIMOVO et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien	Consultez votre médecin ou votre pharmacien dans tous les cas
Inflammation de l'intestin (causant la diarrhée)		√

⁰ On peut observer un tel effet seulement si on procède à un test sanguin.

Cette liste d'effets secondaires N'EST PAS complète. Si vous présentez d'autres symptômes en prenant VIMOVO, consultez votre professionnel de la santé.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Les comprimés VIMOVO doivent être conservés dans leur contenant d'origine. Gardez les flacons fermés hermétiquement pour protéger les comprimés contre l'humidité.

Conservez à la température ambiante (15 à 30 °C). Ne gardez pas VIMOVO dans l'armoire à pharmacie de la salle de bains ou dans tout autre endroit chaud ou humide.

NE conservez PAS les médicaments périmés ni ceux dont vous n'avez plus besoin. Retournez à votre pharmacien tout médicament périmé ou non utilisé.

Gardez hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne, à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais : 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - Par télécopieur au numéro sans frais : 1-866-678-6789
 - Par la poste au :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa, ON K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada, à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous désirez de plus amples renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, prière de communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

REMARQUE : La notice RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS contient l'information la plus récente au moment de l'impression.

On peut trouver les renseignements destinés aux consommateurs et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : www.astrazeneca.ca ou en communiquant avec AstraZeneca Canada Inc. au : Renseignements – 1-800-461-3787 Customer Inquiries – 1-800-668-6000

Cette notice a été préparée par : AstraZeneca Canada Inc. Mississauga, Ontario L4Y 1M4

VIMOVO[®] et le logo d'AstraZeneca sont des marques déposées du groupe AstraZeneca.

© AstraZeneca 2011

Dernière révision : 17 novembre 2011