Vimovo

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VIMOVO 500 mg/20 mg comprimés à libération modifiée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à libération modifiée contient 500 mg de naproxène et 20 mg d'ésoméprazole (sous forme de sel de magnésium trihydraté).

Excipients à effet notoire :
VIMOVO contient 0,02 mg de parahydroxybenzoate de méthyle et 0,01 mg de parahydroxybenzoate de propyle (voir rubriques 4.4 et 6.1).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération modifiée contenant du naproxène à enrobage entérique (gastro-résistant) et de l'ésoméprazole pelliculé.
Comprimé ovale de 18 x 9,5 mm, biconvexe, jaune, marqué « 500/20 » à l'encre noire.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

VIMOVO est indiqué chez les adultes pour le traitement symptomatique de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante chez les patients qui risquent de développer des ulcères gastriques et/ou duodénaux associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et lorsqu'un traitement avec des doses plus faibles de naproxène ou d'autres AINS n'est pas jugé suffisant.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
La posologie recommandée est d'1 comprimé (500 mg/20 mg) deux fois par jour.

Les effets indésirables du naproxène peuvent être limités en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la plus courte durée possible (voir rubrique 4.4). Chez les patients qui n'étaient pas préalablement traités par AINS, une dose journalière plus faible de naproxène ou d'autres AINS doit être envisagée. A cette fin, des produits non combinés sont disponibles. Lorsqu'une dose journalière totale de 1 000 mg de naproxène (500 mg deux fois par jour) n'est pas jugée appropriée, des alternatives thérapeutiques avec un dosage plus faible de naproxène ou d'autres AINS non combinés doivent être utilisées.

Le traitement doit être poursuivi afin d'atteindre les objectifs individuels de traitement, réévalué régulièrement et arrêté en l'absence d'amélioration ou en cas de détérioration.

En raison de la libération retardée du naproxène provenant de la formulation à enrobage entérique (3-5 heures), VIMOVO n'est pas destiné au soulagement rapide de douleurs aiguës (telles que douleurs dentaires). Cependant, l'inflammation due à l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante peut être traitée par VIMOVO.
Populations spéciales
Insuffisance rénale
Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère à modérée, VIMOVO doit être utilisé avec précaution et la fonction rénale doit être étroitement surveillée. Une réduction de la dose journalière totale de naproxène doit être envisagée (voir rubriques 4.4 et 4.5). Quand la dose journalière totale de 1 000 mg de naproxène (500 mg deux fois par jour) n'est pas jugée appropriée, des alternatives thérapeutiques avec un dosage plus faible de naproxène ou d'autres AINS non combinés doivent être utilisées et la nécessité de continuer le traitement gastro-protecteur doit être réévaluée.

VIMOVO est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) car une accumulation des métabolites du naproxène a été observée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère et chez les patients dialysés (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Insuffisance hépatique
Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée, VIMOVO doit être utilisé avec précaution et la fonction hépatique doit être étroitement surveillée. Une réduction de la dose journalière totale de naproxène doit être envisagée (voir rubriques 4.4 et 5.2). Quand la dose journalière totale de 1 000 mg de naproxène (500 mg deux fois par jour) n'est pas considérée appropriée, des alternatives thérapeutiques avec un dosage plus faible de naproxène ou d'autres AINS non combinés doivent être utilisées et la nécessité de continuer le traitement gastro-protecteur doit être réévaluée.

VIMOVO est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Personnes âgées (> 65 ans)
Les personnes âgées présentent un risque plus élevé de développer des conséquences graves d'effets indésirables (voir rubriques 4.4 et 5.2). Quand la dose journalière totale de 1 000 mg de naproxène (500 mg deux fois par jour) n'est pas jugée appropriée (ex : chez les personnes âgées ayant une insuffisance rénale ou un faible poids corporel), des alternatives thérapeutiques avec un dosage plus faible de naproxène ou d'autres AINS non combinés doivent être utilisées et la nécessité de continuer le traitement gastro-protecteur doit être réévaluée.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de VIMOVO chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration
VIMOVO doit être avalé en entier avec de l'eau. Les comprimés ne doivent être ni divisés, ni mâchés ou écrasés.

Il est recommandé de prendre VIMOVO au moins 30 minutes avant la prise de nourriture (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou aux dérivés benzimidazolés.
- Antécédents d'asthme, d'urticaire ou de réactions de type allergique, induits par l'administration d'acide acétylsalicylique ou d'autres AINS (voir rubrique 4.4)
- Troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6)
- Insuffisance hépatique sévère (ex. Child-Pugh C)
- Insuffisance cardiaque sévère
- Insuffisance rénale sévère
- Ulcération peptique active (voir rubrique 4.4, effets gastro-intestinaux, *naproxène*)
- Hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébrovasculaire ou autres troubles du saignement (voir rubrique 4.4 Effets hématologiques)
- VIMOVO ne doit pas être utilisé en concomitance avec l'atazanavir et le nelfinavir (voir rubriques 4.4 et 4.5)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En général
La combinaison de VIMOVO et d'AINS, y compris d'inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2, doit être évitée en raison des risques cumulatifs d'induire de graves événements indésirables liés aux AINS. VIMOVO peut être utilisé avec une faible dose d'acide acétylsalicylique (voir aussi rubrique 4.5).

Les effets indésirables peuvent être diminués en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la plus courte période nécessaire pour contrôler les symptômes (voir rubrique 4.2 et les risques gastro-intestinaux et cardiovasculaires ci-dessous).

Pour prévenir un traitement excessif le prescripteur doit évaluer, à intervalles cliniquement significatifs basés sur les risques individuels et dépendants des caractéristiques et de la sévérité de la maladie sous-jacente traitée, si un contrôle suffisant de la douleur est possible avec des doses plus faibles d'AINS non combinés.

Quand la dose journalière totale de 1 000 mg de naproxène (500 mg deux fois par jour) n'est pas jugée appropriée, des alternatives thérapeutiques avec un dosage plus faible de naproxène ou d'autres AINS non combinés doivent être utilisées et la nécessité de continuer le traitement gastro-protecteur doit être réévaluée.

Les facteurs de risques favorisant les complications gastro-intestinales dues aux AINS sont un grand âge, l'administration concomitante d'anticoagulants, de corticostéroïdes, d'autres AINS comme l'acide acétylsalicylique à faible dose, les pathologies cardiovasculaires débilitantes, l'infection par *Helicobacter pylori* et les antécédents d'ulcères gastriques et/ou duodénaux et de saignement de la partie gastro-intestinale supérieure.

Le naproxène ne doit être utilisé qu'après une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice-risque chez les patients présentant les affections suivantes :

- Porphyries inductibles
- Lupus érythémateux systémique et connectivité mixte car de rares cas de méningite aseptique ont été décrits chez ces patients.

Les patients traités à long terme (notamment ceux traités depuis plus de 1 an) doivent être régulièrement surveillés.

VIMOVO contient des taux très faibles de parahydroxybenzoate de méthyle et de parahydroxybenzoate de propyle qui peuvent provoquer des réactions allergiques (parfois de type retardé) (voir rubriques 2 et 6.1).

Personnes âgées
Naproxène : les personnes âgées présentent une augmentation de la fréquence des effets indésirables, tout particulièrement des saignements gastro-intestinaux et des perforations, pouvant être fatals (voir rubriques 4.2 et 5.2). L'ésoméprazole contenu dans VIMOVO diminue l'incidence des ulcères chez les personnes âgées.

Effets gastro-intestinaux
Naproxène : des hémorragies gastro-intestinales, des ulcérations ou des perforations pouvant être fatales ont été rapportées avec tous les AINS et ce, quel que soit le moment du traitement, avec ou sans signes avant-coureurs ou antécédents d'événements gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragies gastro-intestinales, d'ulcérations ou de perforations avec les AINS est plus important si on augmente les doses d'AINS chez les patients ayant des antécédents d'ulcère, tout particulièrement si cet ulcère est compliqué avec hémorragie ou perforation (voir rubrique 4.3) et chez les personnes âgées. Ces patients doivent commencer leur traitement avec les doses disponibles les plus faibles. Une association de traitement avec des agents de protection (ex : misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) doit être considérée chez ces patients, ainsi que chez ceux nécessitant l'administration concomitante d'acide acétylsalicylique à faible dose ou d'autres médicaments qui augmentent vraisemblablement les risques gastro-intestinaux (voir ci-dessous et rubrique 4.5). L'ésoméprazole contenu dans VIMOVO est un inhibiteur de la pompe à protons.

Les patients avec des antécédents de toxicité gastro-intestinale, notamment les personnes âgées, doivent rapporter tous les symptômes abdominaux inhabituels (tout particulièrement l'hémorragie gastro-intestinale), particulièrement au début du traitement.

La prudence s'impose chez les patients recevant un AINS en concomitance avec d'autres traitements qui pourraient augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, tels que corticoïdes oraux, anticoagulants (ex. : warfarine), inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine ou agents antiplaquettaires (ex. : acide acétylsalicylique) (pour une information concernant l'utilisation de VIMOVO avec de l'acide acétylsalicylique à faible dose, voir rubrique 4.5).

Les complications des ulcères telles que les saignements, les perforations et les obstructions n'ont pas été étudiées dans les études cliniques de VIMOVO.

Si une hémorragie gastro-intestinale ou une ulcération se produit chez les patients traités par VIMOVO, le traitement doit être arrêté (voir rubrique 4.3).

Les AINS doivent être donnés avec prudence chez les patients qui ont des antécédents de maladies gastro-intestinales (colite ulcérative, maladie de Crohn) car ces pathologies peuvent être exacerbées (voir rubrique 4.8 - Effets indésirables).

Esoméprazole : en présence de tout symptôme alarmant (ex : perte de poids importante et involontaire, vomissements répétés, dysphagie, hématémèse ou méléna) et en cas de suspicion ou de présence d'un ulcère gastrique, l'éventualité d'une lésion maligne doit être exclue car le traitement par le sel de magnésium d'ésoméprazole peut atténuer les symptômes et retarder le diagnostic.

Une dyspepsie peut se produire malgré la présence d'ésoméprazole dans le comprimé (voir rubrique 5.1).

Le traitement par des inhibiteurs de la pompe à protons peut légèrement augmenter le risque d'infections gastro-intestinales telles que *Salmonella* et *Campylobacter* (voir rubrique 5.1).

L'ésoméprazole, comme tous les médicaments bloquant l'acidité, peut réduire l'absorption de la vitamine B_{12} (cyanocobalamine), en raison de l'hypo – ou de l'achlorhydrie. Ceci devra être pris en compte lors d'un traitement à long terme chez les patients disposant de réserves corporelles réduites ou présentant des facteurs de risques de diminution de l'absorption de la vitamine B_{12}.

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires
Naproxène : Une surveillance et un conseil appropriés sont nécessaires pour les patients qui ont des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque congestive légère à modérée car une rétention hydrique et des œdèmes ont été rapportés lors de traitements par AINS.

Les données épidémiologiques et les données provenant des études cliniques suggèrent que l'utilisation des coxibs et de certains AINS (tout particulièrement à fortes doses et à long terme) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombo-artériels (ex : infarctus du myocarde ou AVC). Bien que les données suggèrent que l'utilisation de naproxène (1 000 mg par jour) peut être associée à un plus faible risque, le risque ne peut être exclu.

Les patients ayant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une pathologie cardiaque ischémique établie, une pathologie artérielle périphérique et/ou une pathologie cérébrovasculaire ne pourront être traités avec le naproxène qu'après une considération attentive. Des considérations similaires sont nécessaires avant d'initier un traitement à long terme chez des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires (ex. : hypertension, hyperlipidémie, diabète, fumeur).

Effets rénaux
Naproxène : l'administration à long terme d'AINS a entraîné une nécrose des papilles rénales et d'autres dommages rénaux. Une toxicité rénale a été également observée pour les patients chez qui les prostaglandines rénales ont un rôle compensatoire dans le maintien de la perfusion rénale. Chez ces patients, l'administration d'AINS peut provoquer une diminution dose-dépendante de la formation des prostaglandines et secondairement du flux sanguin rénal qui pourrait précipiter une décompensation rénale manifeste. Les patients les plus à risques sont ceux qui souffrent d'insuffisance rénale, d'hypovolémie, d'insuffisance cardiaque, de dysfonction hépatique, de déplétion sodique, ceux qui prennent des diurétiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou des antagonistes du récepteur de l'angiotensine II ainsi que les personnes âgées. L'interruption du traitement par AINS entraîne habituellement un retour au stade précédant le traitement (voir aussi ci-dessous et rubriques 4.2 et 4.5).

Une néphrite tubulo-interstitielle (NTI) aiguë a été observée chez des patients prenant des produits contenant de l'ésoméprazole et du naproxène et pourrait survenir à tout moment pendant le traitement par VIMOVO (voir rubrique 4.8). La néphrite tubulo-interstitielle aiguë peut évoluer vers l'insuffisance rénale.
La prise de VIMOVO doit être interrompue en cas de soupçons de NTI, et un traitement adapté initié rapidement.

Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale
Comme le naproxène et ses métabolites sont éliminés en grande partie (95%) dans les urines par filtration glomérulaire, il doit être utilisé avec beaucoup de prudence chez les patients dont la fonction rénale est perturbée ; le contrôle de la créatinine sérique et/ou de la clairance de la créatinine est recommandé chez ces patients. VIMOVO est contre-indiqué chez les patients dont la clairance de la créatinine de base est inférieure à 30 ml/minute (voir rubrique 4.3).

L'hémodialyse ne diminue pas la concentration plasmatique du naproxène, du fait du pourcentage important de liaison aux protéines.

Chez certains patients, notamment ceux dont le flux sanguin rénal est compromis (à cause de la diminution du volume extracellulaire, de cirrhose hépatique, de rétention sodique, d'insuffisance cardiaque congestive, et de pathologie rénale préexistante), une évaluation de la fonction rénale est nécessaire avant l'initiation et pendant le traitement par VIMOVO. C'est le cas également pour certaines personnes âgées chez qui une atteinte de la fonction rénale peut être prévisible et chez des patients utilisant des diurétiques, des inhibiteurs de l'ECA ou des antagonistes du récepteur de l'angiotensine II. Chez ces patients, une réduction de la dose journalière doit être envisagée afin d'éviter la possibilité d'une accumulation excessive des métabolites du naproxène.

Effets hépatiques
Une élévation à la limite de la normale d'un ou plusieurs tests hépatiques peut se produire chez les patients prenant des AINS. Les anomalies hépatiques peuvent être le résultat d'une hypersensibilité plutôt qu'une toxicité directe. De rares cas de réactions hépatiques sévères, incluant ictère et hépatite fulminante fatale, nécrose hépatique et insuffisance hépatique, dont certaines ont été fatales, ont été rapportés.

Syndrome hépatorénal
L'utilisation d'AINS peut être associée à une insuffisance rénale aiguë chez les patients avec une hépatocirrhose grave. Ces patients ont aussi fréquemment une coagulopathie liée à une synthèse inadéquate des facteurs coagulants. Les effets antiplaquettaires associés au naproxène pourraient augmenter le risque de saignements sévères chez ces patients.

Effets hématologiques
Naproxène : les patients présentant des troubles de la coagulation ou recevant une thérapie influençant l'hémostase devront être surveillés étroitement, en cas d'administration de médicaments contenant du naproxène.

La prise concomitante de médicaments contenant du naproxène chez les patients présentant des risques hémorragiques importants et chez les patients sous traitement anticoagulant complet (ex. : dérivés du dicoumarol) peut augmenter le risque hémorragique (voir rubrique 4.5).

Le naproxène diminue l'agrégation plaquettaire et prolonge le temps de saignement. Il est important de s'en souvenir lors de la mesure de ces paramètres.

En cas d'hémorragie active et cliniquement significative, chez des patients prenant VIMOVO, le traitement doit être interrompu, et cela quelle que soit l'origine de l'hémorragie.

Effets oculaires
Naproxène : il est recommandé d'effectuer un contrôle ophtalmologique en cas d'apparition de modifications ou de troubles visuels car des effets indésirables sur les yeux dans les études sur des animaux traités par des AINS ont été observés.

Effets dermatologiques
Naproxène : des réactions cutanées graves, dont certaines fatales, y compris la dermatite exfoliante, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrose épidermique toxique, ont été très rarement rapportées lors de l'utilisation en association avec des AINS (voir rubrique 4.8). Il semble y avoir plus de risques de développer ces effets en début de traitement car la majorité des cas apparaissent lors du premier mois de traitement. Une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) a été signalée chez des patients prenant des AINS. VIMOVO doit être arrêté lors de la première apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou lors de survenue de signes d'hypersensibilité.

Effets indésirables cutanés sévères (SCAR)
Esoméprazole : Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) telles que l'érythème polymorphe (EP), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET), la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital ou être mortelles, ont été rapportées dans de très rares cas en association avec un traitement par l'ésoméprazole.

Les patients doivent être informés des signes et symptômes des réactions cutanées sévères EP/SSJ/NET/DRESS et consulter leur médecin immédiatement s'ils les observent. Vimovo doit être immédiatement arrêté en cas de signes et symptômes de réactions cutanées sévères et une surveillance étroite/des soins médicaux supplémentaires doivent être assurés au besoin. Le traitement ne doit pas être repris chez les patients atteints d'EP/SSJ/NET/DRESS.

Esoméprazole : Les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés à des cas très occasionnels de lupus érythémateux cutané subaigu (LECS). Si des lésions se développent, notamment sur les zones cutanées exposées au soleil, et si elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient doit consulter un médecin rapidement et le professionnel de santé doit envisager d'arrêter VIMOVO. La survenue d'un LECS après traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de LECS avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.

Réactions anaphylactiques (anaphylactoïdes)
Naproxène : des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez les sujets prédisposés. Des réactions anaphylactiques (anaphylactoïdes) peuvent survenir sans qu'il y ait nécessairement d'antécédents d'hypersensibilité ou d'exposition à l'acide acétylsalicylique, à d'autres AINS ou à des médicaments contenant du naproxène. Ces réactions peuvent survenir également chez les sujets ayant des antécédents d'angio-œdème, de réactivité bronchospastique (ex. : asthme), de rhinites et de polypes nasaux.

Asthme préexistant
Naproxène : l'utilisation d'acide acétylsalicylique chez des patients asthmatiques et sensibles à l'acide acétylsalicylique a été associée à des cas de bronchospasmes sévères pouvant être fatals. Il a été rapporté des réactions croisées, y compris des bronchospasmes, entre l'acide acétylsalicylique et les autres AINS chez les patients sensibles à l'acide acétylsalicylique. VIMOVO ne doit pas être administré chez les patients présentant cette forme de sensibilité à l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.3) et doit être utilisé avec précaution chez les patients avec de l'asthme préexistant.

Inflammation
Naproxène : les activités antipyrétiques et anti-inflammatoires du naproxène peuvent diminuer la fièvre et les autres signes d'inflammation et ainsi masquer les symptômes nécessaires pour le diagnostic.

Fertilité féminine
Comme pour tout médicament susceptible d'inhiber la synthèse de cyclooxygénase/prostaglandine, l'utilisation de VIMOVO peut diminuer la fertilité féminine et n'est pas recommandée chez les femmes désirant être enceinte. Chez les femmes qui ont des difficultés pour être enceinte ou qui subissent des examens pour infertilité, l'arrêt de VIMOVO doit être envisagé (voir rubrique 4.6).

Combinaison avec d'autres médicaments
L'administration concomitante d'atazanavir avec des inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). Si l'on ne peut éviter l'association d'atazanavir et d'un inhibiteur de la pompe à protons, il est recommandé d'assurer un suivi clinique étroit (ex. : charge virale) et d'augmenter la dose jusqu'à 400 mg d'atazanavir associée à 100 mg de ritonavir ; on ne dépassera pas 20 mg d'ésoméprazole et VIMOVO ne doit donc pas être utilisé en concomitance avec l'atazanavir (voir rubrique 4.3).

L'ésoméprazole est un inhibiteur du CYP2C19. Au début et à la fin d'un traitement par l'ésoméprazole, le risque d'interactions avec les produits métabolisés par le CYP2C19 doit être envisagé. Une interaction entre le clopidogrel et l'ésoméprazole a été observée (voir rubrique 4.5). La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. Par précaution, l'utilisation concomitante d'ésoméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée.

Hypomagnésémie
Une hypomagnésémie sévère a été rapportée chez les patients traités par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) comme l'ésoméprazole pendant au moins 3 mois et dans la plupart des cas pendant un an. Des manifestations sérieuses d'hypomagnésémie telles que fatigue, tétanie, delirium, convulsions, vertiges et arythmies ventriculaires peuvent se produire mais elles peuvent commencer insidieusement et passer inaperçues. Chez la plupart des patients affectés, l'hypomagnésémie s'est améliorée après le remplacement par du magnésium et l'arrêt de l'IPP.
Pour les patients pour lesquels on s'attend à un traitement prolongé ou qui prennent un IPP avec de la digoxine ou des médicaments qui peuvent provoquer une hypomagnésémie (par ex. des diurétiques), les professionnels de la santé doivent envisager de mesurer le taux de magnésium avant de commencer le traitement par IPP et périodiquement pendant le traitement.

Fracture osseuse
Des inhibiteurs de la pompe à protons, particulièrement s'ils sont utilisés à de fortes doses et sur de longues périodes (> 1 an) peuvent augmenter modestement le risque de fracture de la hanche, du poignet et de la colonne vertébrale, principalement chez les personnes âgées ou en présence d'autres facteurs de risque reconnus. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque total de fracture de 10-40%. Certaines de ces augmentations peuvent être dues à d'autres facteurs de risque. Les patients à risque d'ostéoporose doivent recevoir des soins conformément aux recommandations cliniques actuelles et doivent recevoir une prise adéquate de vitamine D et de calcium.

Interférence avec les tests de laboratoire
L'augmentation du taux de Chromogranine A (CgA) peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par VIMOVO doit être interrompu au moins 5 jours avant de mesurer le taux de CgA (voir rubrique 5.1). Si les taux de CgA et de gastrine ne se sont pas normalisés après la mesure initiale, les mesures doivent être répétées 14 jours après l'arrêt du traitement par inhibiteur de la pompe à protons.

VIMOVO contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Utilisation concomitante contre-indiquée (voir rubrique 4.3)
Agents antirétroviraux
Il a été rapporté des interactions entre l'oméprazole (mélange racémique de D et S oméprazole (ésoméprazole)) et certains antirétroviraux. L'importance clinique et le mécanisme de ces interactions ne sont pas toujours connus. L'augmentation du pH gastrique lors d'un traitement par l'oméprazole peut modifier l'absorption des antirétroviraux. D'autres mécanismes d'interactions possibles se font via le CYP 2C19. Pour certains antirétroviraux tels que l'atazanavir et le nelfinavir, il a été rapporté une diminution des concentrations sériques lorsqu'ils sont associés à l'oméprazole. L'oméprazole (40 mg en une prise par jour) administré en association avec l'atazanavir 300 mg associé au ritonavir 100 mg, chez des volontaires sains, a entraîné une diminution substantielle de l'exposition à l'atazanavir (approximativement une diminution de 75% de l'ASC, la C_{max} et la C_{min}). L'augmentation de la posologie de l'atazanavir à 400 mg n'a pas compensé l'effet de l'oméprazole sur l'exposition à l'atazanavir. L'association d'oméprazole (40 mg une fois par jour), a diminué de 36-39% les moyennes des ASC, C_{max} et C_{min} du nelfinavir et de 75-92% les moyennes des ASC, C_{max} et C_{min} de son métabolite pharmacologiquement actif M8.

Pour d'autres antirétroviraux tels que le saquinavir, une augmentation de leur concentration sérique a été rapportée. Il a été également rapporté que les taux sériques de certains antirétroviraux ne sont pas modifiés lorsqu'ils sont associés à l'oméprazole.

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec VIMOVO et l'atazanavir. Cependant, du fait de la similarité des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de l'oméprazole et de l'ésoméprazole, une administration concomitante d'atazanavir et de nelfinavir avec l'ésoméprazole n'est pas recommandée et l'administration concomitante avec VIMOVO est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Utilisation concomitante avec précaution
Autres analgésiques, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2
L'utilisation concomitante de deux AINS ou plus doit être évitée car cela peut augmenter le risque d'effets indésirables, particulièrement les ulcères gastro-intestinaux et les saignements. L'usage concomitant de VIMOVO avec d'autres AINS, excepté l'acide acétylsalicylique à faible dose (≤ 325 mg par jour), n'est pas recommandé (voir rubrique 4.4).

Acide acétylsalicylique
VIMOVO peut être administré avec de l'acide acétylsalicylique à faible dose (≤ 325 mg/jour). Dans les études cliniques, les patients prenant VIMOVO en association à de l'acide acétylsalicylique à faible dose n'ont pas présenté d'augmentation de la fréquence d'ulcères gastriques comparativement à ceux qui prenaient uniquement VIMOVO (voir rubrique 5.1). Cependant, l'utilisation concomitante d'acide acétylsalicylique et de VIMOVO peut augmenter le risque d'effets indésirables graves (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Des données pharmacodynamiques cliniques suggèrent que l'utilisation concomitante de naproxène pendant plus d'une journée consécutive pourrait inhiber l'effet de l'acide acétylsalicylique à faible dose sur l'activité des plaquettes et que cette inhibition pourrait persister plusieurs jours après l'arrêt du traitement par le naproxène. La pertinence clinique de cette interaction est inconnue.

Tacrolimus
Comme avec tous les AINS, il y a un possible risque de néphrotoxicité quand le naproxène est co-administré avec le tacrolimus. L'administration concomitante d'ésoméprazole a été rapportée comme augmentant les taux sériques de tacrolimus. Durant le traitement de VIMOVO, un contrôle renforcé des concentrations de tacrolimus ainsi que de la fonction rénale (clairance de la créatinine) doit être réalisé et la posologie de tacrolimus doit être adaptée si nécessaire.

Ciclosporine
Comme avec tous les AINS, la prudence s'impose quand la ciclosporine est co-administrée du fait de l'augmentation du risque de néphrotoxicité.

Diurétiques
Des études cliniques et des observations post-commercialisation ont montré que les AINS peuvent réduire l'effet natriurétique du furosémide et des thiazides chez quelques patients. Cette réponse a été attribuée à l'inhibition de la synthèse rénale des prostaglandines. Pendant un traitement concomitant avec un AINS, le patient doit être surveillé étroitement pour rechercher des signes d'insuffisance rénale. Il est nécessaire de s'assurer de l'efficacité du diurétique (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)
L'administration concomitante d'AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de COX-2, et d'ISRS augmente le risque de saignements gastro-intestinaux (voir rubrique 4.4).

Corticoïdes
Le risque d'hémorragie gastro-intestinale augmente lorsque des corticoïdes sont associés à un AINS, y compris des inhibiteurs sélectifs de COX-2. La prudence s'impose lorsqu'un AINS est administré en concomitance avec des corticoïdes (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs de l'ECA/antagonistes du récepteur de l'angiotensine II
Des rapports suggèrent que les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA et des antagonistes du récepteur de l'angiotensine II. Les AINS peuvent aussi augmenter le risque d'insuffisance rénale associé à l'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA ou d'antagonistes du récepteur de l'angiotensine II. L'association d'AINS et d'inhibiteurs de l'ECA ou d'antagonistes du récepteur de l'angiotensine II doit être administrée avec précaution chez les patients âgés, les patients présentant une dépression volémique, ou chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

Digoxine
Les AINS peuvent augmenter les taux plasmatiques de glycosides cardiaques lorsqu'ils sont administrés avec des glycosides cardiaques comme la digoxine.

Lithium
Les AINS ont entraîné des augmentations des taux plasmatiques de lithium et une diminution de la clairance rénale de lithium. Ces effets ont été attribués à l'inhibition de la synthèse rénale des prostaglandines par les AINS. Par conséquent, lorsque les AINS et le lithium sont administrés en concomitance, les sujets doivent être étroitement surveillés pour rechercher des signes de toxicité au lithium.

Méthotrexate
Lorsqu'administré ensemble avec des inhibiteurs de la pompe à protons, il a été rapporté que les taux de méthotrexate augmentent chez certains patients. Il a été rapporté que les AINS réduisent la sécrétion tubulaire du méthotrexate dans un modèle animal. Ceci peut indiquer que l'ésoméprazole et le naproxène peuvent augmenter la toxicité du méthotrexate. La relevance clinique est probablement plus grande chez les patients recevant des doses élevées de méthotrexate et chez les patients présentant une dysfonction rénale. La prudence s'impose quand VIMOVO est administré de façon concomitante avec le méthotrexate. Lors de l'administration de méthotrexate à haute dose, un arrêt temporaire de VIMOVO est recommandé.

Sulfonylurées, hydantoïne
Le naproxène est fortement lié à l'albumine plasmatique. Ceci peut théoriquement entraîner des interactions avec d'autres médicaments qui se lient à l'albumine, tels que les sulfonylurées et l'hydantoïne. Les patients recevant simultanément du naproxène et une hydantoïne, un sulfonamide ou un sulfonylurée doivent être surveillés pour un ajustement de dose si nécessaire.

Clopidogrel
Les résultats d'études chez des sujets sains ont montré une interaction pharmacocinétique (PK)/pharmacodynamique (PD) entre le clopidogrel (300 mg en dose de charge/75 mg par jour en dose d'entretien) et l'ésoméprazole (40 mg par jour p.o) entraînant une exposition diminuée au métabolite actif du clopidogrel de 40% en moyenne, et entraînant une diminution de l'inhibition maximale (induite par l'ADP) de l'agrégation plaquettaire de 14% en moyenne.

Dans une étude chez des sujets sains, il y avait une diminution de l'exposition de presque 40% au métabolite actif du clopidogrel quand une combinaison fixe de dose de 20 mg d'ésoméprazole et de 81 mg d'acide acétylsalicylique était donnée avec du clopidogrel comparée au clopidogrel seul. Cependant, les niveaux maximum d'inhibition (induite par l'ADP) de l'agrégation plaquettaire chez ces sujets étaient identiques dans les deux groupes.

Aucune étude clinique sur l'interaction entre le clopidogrel et la combinaison de dose fixe de naproxène+ésoméprazole (VIMOVO) n'a été réalisée.

Des données inconsistantes sur les implications cliniques de cette interaction PK/PD de l'ésoméprazole en termes d'événements cardiovasculaires majeurs ont été rapportées à la fois dans les études cliniques et dans les études observationnelles. Par précaution, l'utilisation concomitante de VIMOVO et de clopidogrel doit être déconseillée (voir rubrique 4.4).

Anti-coagulants et inhibiteurs de l'agrégation des thrombocytes
Les AINS peuvent exacerber les effets des anti-coagulants oraux (ex : warfarine, dicoumarol), des héparines et des inhibiteurs de l'agrégation des thrombocytes (voir rubrique 4.4).

L'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole chez des patients traités par la warfarine a montré que, bien qu'il y ait une légère élévation des concentrations plasmatiques résiduelles de l'isomère R moins efficace de la warfarine, les temps de coagulation sont restés dans des limites acceptables. Cependant, à partir des cas observés depuis la commercialisation, une augmentation de l'INR cliniquement significative a été rapportée pendant un traitement concomitant avec la warfarine. Une surveillance étroite est recommandée lors de l'initiation et à la fin du traitement avec la warfarine ou un autre dérivé coumarinique.

Bétabloquants
Le naproxène et les autres AINS peuvent réduire l'effet antihypertenseur du propranolol et des autres bétabloquants.

Probénécide
La prise concomitante de probénécide augmente la concentration plasmatique de la forme anionique du naproxène et allonge significativement sa demi-vie plasmatique.

Médicaments dont l'absorption est dépendante du pH gastrique
La suppression de l'acide gastrique au cours du traitement avec l'ésoméprazole et d'autres IPPs peut diminuer ou augmenter l'absorption de médicaments avec une absorption dépendante du pH gastrique. Comme avec d'autres médicaments qui diminuent l'acidité intragastrique, l'absorption de médicaments tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole et l'erlotinib peut diminuer alors que l'absorption de médicaments tels que la digoxine peut augmenter au cours du traitement avec l'ésoméprazole. L'utilisation concomitante avec le posaconazole et l'erlotinib doit être évitée. Le traitement concomitant par l'oméprazole (20 mg par jour) et la digoxine chez des sujets sains augmente la biodisponibilité de la digoxine de 10% (jusqu'à 30% chez 2 des 10 sujets).

Autres informations concernant des interactions médicamenteuses
Des études évaluant l'administration concomitante d'ésoméprazole avec du naproxène (AINS non sélectif) ou du rofécoxib (AINS COX-2 sélectif) n'ont pas montré d'interaction cliniquement significative.

Comme il a été observé avec d'autres AINS, la cholestyramine administrée en concomitance peut retarder l'absorption du naproxène.

Chez les volontaires sains, l'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole a conduit à une augmentation de 32% de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) et à une prolongation de 31% de la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) sans augmentation significative du pic plasmatique du cisapride. La légère prolongation de l'intervalle QTc observée après administration du cisapride seul n'est pas majorée lors de l'administration concomitante du cisapride avec l'ésoméprazole (voir aussi rubrique 4.4).

L'ésoméprazole n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'amoxicilline et de la quinidine.

L'ésoméprazole inhibe le CYP2C19, principale enzyme de métabolisation de l'ésoméprazole. L'ésoméprazole est aussi métabolisé par le CYP3A4. Les cas suivants ont été observés et sont attribuables à ces enzymes :

- Une administration concomitante de 30 mg d'ésoméprazole a entraîné une diminution de 45% de la clairance du diazépam, substrat du CYP2C19. Cette interaction n'a probablement pas de signification clinique.
- L'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole a conduit à une augmentation de 13% des concentrations plasmatiques de phénytoïne chez les patients épileptiques.
- L'administration concomitante d'ésoméprazole et d'un inhibiteur combiné du CYP2C19 et CYP3A4 tel que le voriconazole peut entraîner une augmentation de plus du double de l'exposition de l'ésoméprazole.
- L'administration concomitante d'ésoméprazole avec un inhibiteur du CYP3A4, la clarithromycine (500 mg deux fois par jour) a conduit à un doublement de l'exposition (ASC) à l'ésoméprazole.

Un ajustement de la dose de l'ésoméprazole n'est pas nécessaire dans l'une ou l'autre de ces situations.

Les médicaments connus pour induire le CYP2C19 ou le CYP3A4 ou les deux (tels que la rifampicine et le millepertuis) peuvent conduire à une diminution des taux sériques d'ésoméprazole en augmentant le métabolisme de l'ésoméprazole.

L'oméprazole ainsi que l'ésoméprazole jouent le rôle d'inhibiteurs du CYP 2C19. L'oméprazole, donné à des doses de 40 mg à des sujets sains dans une étude en cross-over, a augmenté la C_{max} et l'ASC du cilostazol de respectivement 18% et 26% et d'un de ses métabolites actifs de respectivement 29% et 69%.

Les études sur les animaux ont montré que les AINS peuvent augmenter le risque de convulsions associé aux antibiotiques quinolones. Les patients prenant des quinolones peuvent dès lors présenter un risque plus élevé de développer des convulsions.

Tests d'interactions des médicaments/en laboratoire
Le naproxène peut diminuer l'agrégation plaquettaire et prolonger le temps de saignement. Ces effets doivent être gardés en mémoire quand les temps de saignement sont déterminés.

L'administration du naproxène peut augmenter le taux dans les urines du stéroïde 17-ketogénique à cause de l'interaction entre le médicament et/ou ses métabolites avec du m-dinitrobenzène utilisé lors de cette évaluation. Bien que les mesures du 17-hydroxycorticosteroïde (test de Porter Silber) n'apparaissent pas artificiellement modifiées, il est suggéré d'arrêter temporairement le naproxène pendant 72 heures avant la réalisation d'un test de Porter Silber portant sur la fonction surrénale.

Le naproxène peut interférer lors d'évaluations urinaires d'acide 5-hydroxy indoleacétique (5HIAA).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Naproxène :
L'inhibition de la synthèse de prostaglandine peut nuire à la grossesse et/ou au développement du fœtus/embryon. Les données d'études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse couche, de malformation cardiaque et de gastroschisis après l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse de prostaglandine dans les stades précoces de la grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire a été augmenté de moins de 1% jusqu'à environ 1,5%. Il est probable que le risque augmente en fonction de la dose et de la durée du traitement. Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse de prostaglandine a montré une augmentation de pertes pré et post-implantation et de létalité foeto-embryonnaire. De plus, chez l'animal sous inhibiteur de la synthèse de prostaglandine pendant la période organogénétique, il a été rapporté une augmentation de l'incidence de malformations diverses dont cardiovasculaires (voir rubrique 5.3).

Chez les femmes essayant de concevoir ou pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse, VIMOVO ne doit pas être administré à moins que le bénéfice potentiel pour le patient surpasse le risque potentiel pour le foetus. A partir de la 20ème semaine de grossesse, l'utilisation de VIMOVO peut entraîner un oligohydramnios résultant d'un dysfonctionnement rénal du foetus. Ce phénomène peut survenir peu de temps après le début du traitement et est généralement réversible à l'arrêt du traitement. De plus, des cas de constriction du canal artériel ont été rapportés après le traitement au cours du deuxième trimestre, la plupart d'entre eux s'étant résolus après l'arrêt du traitement. Par conséquent, si naproxène est utilisé chez la femme essayant de procréer ou pendant le premier et deuxième trimestre de grossesse, la dose doit être aussi faible que possible et la durée du traitement aussi courte que possible.
Une surveillance prénatale de l'oligohydramnios et de la constriction du canal artériel doit être envisagée après une exposition à VIMOVO pendant plusieurs jours à partir de la 20e semaine de gestation. L'administration de VIMOVO doit être interrompue si un oligohydramnios ou une constriction du canal artériel sont constatés.

Pendant le troisième trimestre de la grossesse, l'exposition à des inhibiteurs de la synthèse de prostaglandine peut entraîner chez le fœtus :

- une toxicité cardio-pulmonaire (constriction/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) ;
- un dysfonctionnement rénal (voir ci-dessus) ;

chez la mère et le nouveau-né, à la fin de la grossesse :

- une possible prolongation du temps de saignement, un effet anti-agrégant qui peut se produire même à doses très faibles.
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard ou la prolongation de l'accouchement.

Par conséquent VIMOVO est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.3).

Esoméprazole :
Les données relatives à l'utilisation de l'ésoméprazole chez la femme enceinte sont limitées. D'après des études épidémiologiques, des données sur de nombreuses femmes enceintes exposées au mélange racémique oméprazole n'ont révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique. Les études chez l'animal avec l'ésoméprazole n'ont révélé aucun effet délétère direct ou indirect au niveau du développement embryonnaire/fœtal. Les études chez l'animal avec le mélange racémique n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects quant à la grossesse, l'accouchement ou le développement postnatal.

Allaitement
Le naproxène est excrété en faibles quantités dans le lait maternel. On ne sait pas si l'ésoméprazole est excrété dans le lait maternel. Un rapport de cas publié sur le mélange racémique oméprazole a mentionné l'excrétion en faible quantité dans le lait maternel humain (dose ajustée de poids < 7%). VIMOVO ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité
L'utilisation d'AINS comme le naproxène peut entraîner un dysfonctionnement de la fertilité féminine. L'utilisation de VIMOVO n'est pas recommandée chez la femme cherchant à procréer (voir rubrique 4.4).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

VIMOVO a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, sur base du fait que certains des effets indésirables (par ex. sensation vertigineuse) rapportés suite à l'utilisation de VIMOVO peuvent réduire la capacité de réaction.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
L'ésoméprazole à libération immédiate a été inclus dans une formulation en comprimé pour diminuer l'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux du naproxène. VIMOVO a révélé une diminution significative de la survenue des ulcères gastriques et des événements indésirables au

niveau gastro-intestinal supérieur associés à la prise d'AINS, par comparaison avec la prise de naproxène seul (voir rubrique 5.1).

En comparaison avec les profils de sécurité d'emploi bien connus des substances actives seules (naproxène et ésoméprazole), aucune donnée supplémentaire de sécurité d'emploi n'a été observée durant le traitement par VIMOVO dans la population totale étudiée (n=1157).

Résumé tabulé des effets indésirables
Les effets indésirables sont classés par fréquence et classe de système d'organes. Les différentes catégories de fréquence sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

VIMOVO
Les événements indésirables indiqués ci-dessous ont été identifiés chez les patients sous traitement par VIMOVO lors des études cliniques

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations			infection	diverticulite
Affections hématologiques et du système lymphatique				éosinophilie, leucopénie
Affections du système immunitaire				réactions d'hypersensibilité
Affections du métabolisme et de la nutrition			trouble de l'appétit	rétention de fluides, hyperkaliémie, hyperuricémie
Affections psychiatriques			anxiété, dépression, insomnie	confusion, rêves anormaux
Affections du système nerveux		sensation de vertige, maux de tête, troubles du goût	paresthésie, syncope	somnolence, tremblement
Affections de l'oreille et du labyrinthe			acouphènes, vertige	
Affections cardiaques			arythmie, palpitations	infarctus du myocarde, tachycardie
Affections vasculaires		hypertension		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			asthme, bronchospasme, dyspnée	
Affections gastro-intestinales	dyspepsie	douleur abdominale, constipation, diarrhée, oesophagite, flatulence, ulcères gastriques/duodénaux*, gastrite, nausées, vomissement	sécheresse buccale, éructation, saignements gastro-intestinaux, stomatite	glossite, hématémèse, saignement rectal
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		éruptions cutanées	dermatite, hyperhydrose, prurit, urticaire	alopécie, ecchymoses
Affections musculo-squelettiques et systémiques		arthralgie	myalgie	
Affections du rein et des voies urinaires				protéinurie, insuffisance rénale
Affections des organes de reproduction et du sein				troubles menstruels
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		oedème	asthénie, fatigue, pyrexie	

Investigations			anomalies des tests biologiques hépatiques, augmentation du taux de créatinine sérique	

*détecté par endoscopie de routine programmée

Naproxène
Les événements indésirables suivants ont été rapportés chez des patients prenant du naproxène lors des études cliniques et lors de l'utilisation postmarketing.

	Fréquent	**Peu fréquent/rare**
Infections et infestations	diverticulite	méningite aseptique, infection, sepsis
Affections hématologiques et du système lymphatique		agranulocytose, anémie aplastique, éosinophilie, granulocytopénie, anémie hémolytique, leucopénie, lymphadénopathie, pancytopénie, thrombocytopénie
Affections du système immunitaire		réactions anaphylactiques, réactions anaphylactoïdes, réactions d'hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition		troubles de l'appétit, rétention de fluides, hyperglycémie, hyperkaliémie, hyperuricémie, hypoglycémie, modification de poids
Affections psychiatriques	dépression, insomnie	agitation, anxiété, confusion, rêves anormaux, hallucinations, nervosité
Affections du système nerveux	sensation de vertige, envie de dormir, maux de tête, sensation de tête vide, vertige	dysfonction cognitive, coma, convulsions, incapacité à se concentrer, névrite optique, paresthésie, syncope, tremblement
Affections oculaires	troubles visuels	vision trouble, conjonctivite, opacité de la cornée, papilloedème, papillite
Affections de l'oreille et du labyrinthe	acouphènes, troubles de l'audition	diminution de l'audition
Affections cardiaques	palpitations	arythmie, insuffisance cardiaque congestive, infarctus du myocarde, tachycardie
Affections vasculaires		hypertension, hypotension, vasculite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	dyspnée	asthme, bronchospasme, pneumopathie à éosinophiles, pneumonie, œdème pulmonaire, dépression respiratoire
Affections gastro-intestinales	dyspepsie, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, constipation, pyrosis, ulcères peptiques, stomatite	sécheresse buccale, œsophagite, ulcères gastriques, gastrite, glossite, éructation, flatulence, ulcères gastriques/duodénaux, hémorragie et/ou perforation gastro-intestinale, méléna, hématémèse, pancréatite, colite, exacerbation de maladies intestinales inflammatoires (colite ulcérative, maladie de Crohn), ulcération gastro-intestinale non peptique, hémorragie rectale, stomatite ulcérative
Affections hépatobiliaires		cholestase, hépatite, ictère, insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	prurit, ecchymoses, purpura, éruptions cutanées	alopécie, exanthème, urticaire, réactions bulleuses y compris syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme, érythème noueux, éruption fixe d'origine médicamenteuse, lichen plan, lupus systémique érythémateux, dermatite photosensible, réactions de photosensibilité, incluant de rares cas ressemblant à une porphyrie cutanée tardive (pseudo porphyrie), dermatite exfoliante, œdème angioneurotique, réaction pustullaire

Affections musculo-squelettiques et systémiques		faiblesse musculaire, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires		glomérulonéphrite, hématurie, néphrite tubulo-interstitielle (avec évolution possible vers l'insuffisance rénale), syndrome néphrotique, oligurie/polyurie, protéinurie, insuffisance rénale, nécrose des papilles rénales, nécrose tubulaire
Affections des organes de reproduction et du sein		infertilité, troubles menstruels
Affections généraux et du site d'administration	fatigue, œdème, transpiration, sensation de soif	asthénie, malaise, pyrexie
Investigations		anomalies des tests biologiques hépatiques, augmentation du temps de saignement, augmentation du taux sérique de créatinine

Esoméprazole
Les effets indésirables suivants ont été identifiés ou suspectés lors des études cliniques du programme de développement de l'ésoméprazole comprimé gastro-résistant et/ou lors de l'utilisation postmarketing. Aucun n'est dépendant de la dose.

	Fréquent	**Peu fréquent**	**Rare**	**Très rare**	**Indéterminé**
Affections hématologiques et du système lymphatique			leucopénie, thrombocytopénie	agranulocytose, pancytopénie	
Affections du système immunitaire			réactions d'hypersensibilité par exemple fièvre, angioedème et réaction/choc anaphylactique		
Troubles du métabolisme et de la nutrition		œdème périphérique	hyponatrémie		Hypomagnésémie, une sévère hypomagnésémie peut entraîner une hypocalcémie. Une hypomagnésémie peut également être associée à une hypokaliémie.
Affections psychiatriques		insomnie	agitation, confusion, dépression	agression, hallucinations	
Affections du système nerveux	maux de tête	sensation de vertige, paresthésie, somnolence	troubles du goût		
Affections oculaires			vision trouble		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		vertige			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			bronchospasme		

Affections gastro-intestinales	douleur abdominale, diarrhée, flatulence, nausées/vomissement, constipation, polypes des glandes fundiques (bénins)	sécheresse buccale	stomatite, candidose gastrointestinale	colite microscopique	
Affections hépatobiliaires		augmentation des enzymes hépatiques	hépatite avec ou sans ictère	insuffisance hépatique, encéphalopathie hépatique chez les patients avec une maladie du foie préexistante	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		dermatite, prurit, urticaire, éruption cutanée	alopécie, photosensibilité	érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse toxique épidermique (NET), réaction médicament-euse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)	lupus érythémateux cutané subaigu (voir rubrique 4.4)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale (voir rubrique 4.4)	arthralgie, myalgie	faiblesse musculaire	
Affections du rein et des voies urinaires				néphrite tubulo-interstitielle (avec évolution possible vers l'insuffisance rénale)	
Affections des fonctions reproductives et du sein				gynécomastie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			malaise, augmentation de la sudation		

Description de certains effets indésirables

Naproxène
Les données d'études cliniques et épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de coxibs et de certains AINS (en particulier à des doses élevées et lors de traitement à long terme) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombo-artériels (par exemple infarctus du myocarde ou AVC). Bien que les données suggèrent que l'utilisation du naproxène (1 000 mg par jour) peut être associée à un risque plus faible, le risque ne peut pas être exclu (voir rubrique 4.4).

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés lors de traitement avec des AINS.

Les effets indésirables les plus communément observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, une perforation ou des saignements gastro-intestinaux parfois fatals, tout particulièrement chez les personnes âgées peuvent se produire (voir rubrique 4.4). Nausée, vomissement, diarrhée, flatulence, constipation, dyspepsie, douleur abdominale, méléna, hématémèse, stomatite ulcérative, exacerbation de colites et maladie de Crohn (voir rubrique 4.4 **'**Mises en garde spéciales et précautions d'emploi') ont été rapportés suite à une administration de naproxène. Des gastrites ont été moins fréquemment observées.

VIMOVO a été développé avec l'ésoméprazole pour diminuer l'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux du naproxène et a montré une diminution significative de l'apparition d'ulcères gastriques et/ou duodénaux et d'effets indésirables au niveau gastro-intestinal supérieur associés aux AINS par comparaison avec du naproxène seul.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de donnée clinique de surdosage de VIMOVO.

On s'attend à ce que les effets de surdosage de VIMOVO reproduisent principalement les effets du naproxène.

Symptômes
Dus à un surdosage de naproxène
Un surdosage significatif de naproxène peut être caractérisé par : léthargie, vertige, somnolence, douleur épigastrique, inconfort abdominal, pyrosis, indigestion, nausées, altération transitoire de la fonction hépatique, hypoprothrombinémie, dysfonctionnement rénal, acidose métabolique, apnée, désorientation ou vomissements.

Une hémorragie gastro-intestinale peut survenir. Hypertension, insuffisance rénale aiguë, dépression respiratoire, et coma peuvent survenir mais sont rares. Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées après l'ingestion thérapeutique d'AINS et peuvent survenir en cas de surdosage. Quelques patients ont eu des convulsions, mais il n'est pas établi qu'elles étaient liées ou non au médicament. La dose létale de ce médicament n'est pas connue.

Dus à un surdosage d'ésoméprazole
Les symptômes décrits lors d'un surdosage délibéré d'ésoméprazole (expérience limitée pour des doses supérieures à 240 mg/jour) sont transitoires. Des doses uniques de 80 mg d'ésoméprazole ont été bien tolérées.

Prise en charge
Dû au naproxène
Suite à un surdosage des AINS, les patients doivent recevoir un traitement symptomatique et de soutien, notamment en ce qui concerne les effets gastro-intestinaux et les dommages rénaux. Il n'y a pas d'antidotes spécifiques.

L'hémodialyse ne diminue pas la concentration plasmatique du naproxène du fait de son pourcentage élevé de fixation aux protéines. L'induction de vomissement et/ou le charbon actif (60 à 100 g chez l'adulte, 1 à 2 g/kg chez l'enfant) et/ou un agent cathartique osmotique peuvent être indiqués chez les patients vus dans les 4 heures qui suivent une ingestion avec symptômes ou un important surdosage. La diurèse forcée, l'alcalinisation des urines ou l'hémoperfusion ne doivent pas être utilisées du fait de la forte liaison aux protéines.

Dû à l'ésoméprazole
Il n'existe pas d'antidote spécifique connu. L'ésoméprazole est fortement lié aux protéines plasmatiques et n'est donc pas aisément dialysable. Comme pour tout surdosage, le traitement devra être symptomatique et des mesures générales appropriées devront être utilisées.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : naproxène et ésoméprazole, code ATC : M01AE52

Mécanisme d'action
VIMOVO a été développé sous une formulation de comprimé à délivrance séquentielle combinant une couche de sel de magnésium d'ésoméprazole à libération immédiate et un noyau contenant du naproxène gastro-résistant à libération retardée. Le résultat est que l'ésoméprazole est libéré dans l'estomac avant la dissolution du naproxène dans l'intestin grêle. La couche entérique prévient la libération du naproxène à des niveaux de pH en-dessous de 5, fournissant ainsi une protection contre une éventuelle toxicité gastrique locale du naproxène.

En raison de la libération retardée du naproxène, VIMOVO n'est pas destiné et n'a pas été étudié pour traiter la douleur aiguë.

Le naproxène est un AINS avec des propriétés analgésiques et antipyrétiques. Le mécanisme d'action de la forme anionique du naproxène, comme celle d'autres AINS, n'est pas complètement élucidé mais peut être lié à l'inhibition de la synthétase de prostaglandine.

L'ésoméprazole est l'énantiomère-S de l'oméprazole, il réduit la sécrétion acide gastrique par un mécanisme d'action ciblé spécifique. L'ésoméprazole est une base faible et est concentré et converti en forme active dans l'environnement très acide du canalicule sécrétoire de la cellule pariétale, où il inhibe l'enzyme H+K+-ATPase, la pompe acide, et inhibe les sécrétions basale et acide stimulée.

Effets pharmacodynamiques
Effet sur la sécrétion acide gastrique
Un effet optimal (maintien d'un pH gastrique élevé) a été atteint avec une formulation de VIMOVO contenant 20 mg d'ésoméprazole. Après 9 jours de posologie à raison de deux prises par jour de VIMOVO, le pH intragastrique a été maintenu au-dessus de 4 pendant un temps moyen de 17,1 heures (DS 3,1) chez des volontaires sains. La valeur correspondante pour NEXIAM 20 mg était de 13,6 heures (DS 2,4).

Autres effets liés à l'inhibition acide
Pendant le traitement par des médicaments antisécrétoires, la concentration sérique de gastrine augmente en réaction à la diminution de la sécrétion acide. De même, le taux de CgA augmente à cause de la diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation du taux de CgA peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines. D'après des données publiées, la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons devrait être interrompue entre 5 jours et 2 semaines avant de mesurer le taux de CgA. Le but est de permettre un retour à la normale des taux de CgA qui auraient été artificiellement augmentés par la prise d'IPP.

Une augmentation du nombre de cellules entérochromaffine-like (ECL), peut-être liée à l'augmentation des taux de gastrine sérique, a été observée chez certains patients durant un traitement à long terme avec l'ésoméprazole. Les résultats sont considérés comme n'ayant aucune signifiance clinique.

Pendant le traitement à long terme avec des médicaments antisécrétoires, des kystes glandulaires gastriques ont été rapportés comme se produisant à une fréquence un peu augmentée. Ces changements sont une conséquence physiologique d'une inhibition prononcée de la sécrétion acide, ils sont bénins et semblent réversibles.

Une réduction de l'acidité gastrique causée par quelque moyen que ce soit, y compris des inhibiteurs de la pompe à protons, augmente le nombre de bactéries de l'estomac que l'on trouve normalement dans le tractus gastro-intestinal. Le traitement par inhibiteurs de la pompe à protons peut conduire à un risque légèrement accru d'infections gastro-intestinales, telles que *Salmonelles* et *Campylobacter* et, chez les patients hospitalisés, également à une éventuelle infection par le *Clostridium difficile*.

Efficacité et sécurité cliniques
Dans l'ensemble des études cliniques, VIMOVO a été pris par 491 patients pendant 6 mois et 135 patients pendant 12 mois.
Dans deux études randomisées, en double aveugle, activement contrôlées, l'incidence d'ulcères gastriques et duodénaux était significativement plus faible après le traitement par VIMOVO par comparaison à 500 mg de naproxène gastro-résistant 2 fois par jour (sans l'ésoméprazole ou un autre IPP) pendant une période de traitement de 6 mois. Les participants présentaient a priori un risque de développer des ulcères associés aux AINS, en raison d'un âge avancé ou d'antécédent d'ulcères gastriques ou duodénaux. Les patients qui ont été testés positifs pour l'*Helicobacter pylori* ont été exclus de ces études.

L'incidence des ulcères gastriques pour VIMOVO était de 5,6% et 23,7% pour le naproxène gastro-résistant (données sur 6 mois provenant de 2 études endoscopiques). VIMOVO a également significativement réduit la survenue d'ulcères duodénaux liés au naproxène gastro-résistant (0,7 versus 5,4%) (données sur 6 mois provenant de 2 études endoscopiques).

Durant ces études, VIMOVO a aussi significativement réduit la survenue d'effets indésirables pré-définis associés à des AINS au niveau du système gastro-intestinal supérieur par comparaison au naproxène gastro-résistant (53,3% versus 70,4% (données groupées)).

Dans les études VIMOVO, seuls les patients à risque de développer des ulcères gastroduodénaux associés à la prise d'AINS, comme les patients de plus de 50 ans ou les patients avec un antécédent d'ulcère non compliqué ont été inclus ; l'utilisation concomitante d'acide acétylsalicylique à faible dose (LDA) a été permise. Des analyses de sous-groupes confirment la même tendance que celle observée dans la population totale concernant l'efficacité de la prévention des ulcères gastro-intestinaux par VIMOVO. Chez les utilisateurs de LDA, l'incidence des ulcères gastroduodénaux était de 4,0% (IC 95% 1,1-10,0%) dans le groupe VIMOVO (n=99) versus 32,4% (IC 95% 23,4-42,3%) dans le groupe naproxène gastro-résistant seul (n=102). Chez les personnes âgées de 60 ans et plus, l'incidence des ulcères gastroduodénaux était respectivement de 3,3% (IC 95% 1,3-6,7%) versus 30,1% (IC 95% 24,0-36,9%) dans le groupe VIMOVO (n=212) et dans le groupe naproxène gastro-résistant seul (n=209).

Dans deux études cliniques, VIMOVO a entraîné moins de gêne au niveau supérieur de l'abdomen après une période de 6 mois en comparaison avec du naproxène gastro-résistant en utilisant comme mesure les symptômes dyspeptiques. Une proportion significativement plus faible de patients prenant VIMOVO a prématurément arrêté les études en raison d'événements indésirables par comparaison aux patients prenant du naproxène gastro-résistant seul (respectivement 7,9% versus 12,5%) ; respectivement 4,0% et 12,0% des interruptions étaient dues à des effets indésirables d'origine gastrique supérieure, y compris des ulcères duodénaux.

Dans deux études de 12 semaines chez des patients avec une arthrose du genou, VIMOVO (500 mg/20 mg donné deux fois par jour) apportait une amélioration similaire au niveau de la douleur et de la fonction, du délai de disparition de la douleur, et de l'arrêt en raison d'effets indésirables en comparaison à 200 mg de célécoxib une fois par jour.

Population pédiatrique
L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec VIMOVO.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Naproxène
Après l'administration d'une dose unique, le pic de concentrations plasmatiques est atteint après 3 à 5 heures. Cependant, la prise de nourriture induit un délai supplémentaire pouvant aller jusqu'à 8 heures ou plus. A l'état d'équilibre obtenu après l'administration de VIMOVO deux fois par jour, le pic de concentration plasmatique du naproxène est atteint en un temps médian de 3 heures après la prise du matin et du soir.

Il a été démontré une bioéquivalence entre VIMOVO et le naproxène gastro-résistant, basée sur l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) du naproxène.

Le naproxène est rapidement et totalement absorbé par le tractus gastro-intestinal. La biodisponibilité *in vivo* est de 95%.

Les niveaux d'équilibre du naproxène sont atteints en 4 à 5 jours.

Esoméprazole
Après l'administration de VIMOVO deux fois par jour, l'ésoméprazole est rapidement absorbé, le pic de concentration plasmatique est atteint en un temps médian de 0,5-0,75 heures après la prise du matin et du soir que ce soit à l'équilibre ou lors du premier jour de prise. Après des administrations répétées de deux doses par jour de VIMOVO, la C_{max} était de 2-3 fois supérieure et l'ASC 4-5 fois supérieure par comparaison avec

le premier jour d'administration. Ceci est probablement en partie la conséquence d'une augmentation de l'absorption due à l'effet pharmacodynamique de l'ésoméprazole qui augmente le pH intragastrique, en entraînant une diminution de la dégradation acide d'ésoméprazole dans l'estomac. Une diminution du métabolisme de premier passage et de la clairance systémique de l'ésoméprazole lors d'administrations répétées contribue également à l'augmentation de la concentration plasmatique à l'équilibre (voir rubrique 'Linéarité/Non-linéarité').

Bien que les valeurs d'ASC à l'équilibre étaient comparables entre NEXIAM 20 mg 1 fois par jour et VIMOVO 2 fois par jour, respectivement 292,0-2279,0 ng/ml et 189,0-2931,0 ng/ml, l'exposition moyenne était 60% plus élevée (IC : 1,28-1,93) pour VIMOVO. Ceci pourrait être dû à la différence entre les doses totales d'ésoméprazole dans VIMOVO et NEXIAM (40 versus 20 mg). La C_{max} était 60% plus élevée (IC : 1,27-2,02) pour VIMOVO, ce qui était attendu pour une formulation à libération immédiate.

Administration concomitante avec de la nourriture
L'administration de VIMOVO avec de la nourriture n'affecte pas l'absorption totale de naproxène mais retarde significativement l'absorption d'environ 8 heures. Le pic de concentration plasmatique est diminué d'environ 12%.

L'administration de VIMOVO avec de la nourriture ne retarde pas l'absorption de l'ésoméprazole mais réduit significativement sa quantité. Il en résulte des réductions de 52% de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps et de 75% du pic de concentration plasmatique.

L'administration de VIMOVO 30 minutes avant la prise de nourriture a seulement un effet minimal ou pas d'effet sur le taux et le temps d'absorption du naproxène et n'a pas d'effet significatif sur le taux ou la quantité d'absorption de l'ésoméprazole comparativement à son administration à jeun (voir rubrique 4.2).

Distribution
Naproxène
Le naproxène a un volume de distribution de 0,16 l/kg. A dose thérapeutique, le naproxène est lié à plus de 99% à l'albumine. La forme anionique du naproxène a été retrouvée dans le lait de la femme qui allaite à une concentration équivalente à environ 1% de la concentration maximale plasmatique du naproxène (voir rubrique 4.6).

Esoméprazole
Le volume de distribution apparent à l'équilibre chez le sujet sain est d'environ 0,22 l/kg de poids corporel. La liaison de l'ésoméprazole aux protéines plasmatiques est de 97%.

Biotransformation
Naproxène
30% du naproxène est métabolisé dans le foie par le cytochrome P450 (CYP), principalement par le CYP2C9 en 6-0-desméthylnaproxène. Ni le naproxène, ni ses métabolites ne sont des inducteurs enzymatiques. Le naproxène et le 6-0-desméthylnaproxène sont ensuite métabolisés en leurs métabolites acyl-glucurono-conjugués respectifs.

Esoméprazole
L'ésoméprazole est entièrement métabolisé par le système CYP. La majeure partie du métabolisme de l'ésoméprazole est dépendante de l'enzyme polymorphe CYP2C19, responsable de la formation des métabolites hydroxy et déméthyl de l'ésoméprazole. La partie restante dépend d'une autre isoforme spécifique, le CYP3A4, responsable de la formation de sulfone ésoméprazole, principal métabolite plasmatique. Les métabolites principaux de l'ésoméprazole n'ont pas d'effets sur la sécrétion gastrique acide.

Elimination
Naproxène
Après administration de VIMOVO deux fois par jour, la demi-vie moyenne d'élimination pour le naproxène est d'environ 9 heures et 15 heures suivant, respectivement la prise du matin ou du soir, sans changement lors d'administrations répétées.

La clairance du naproxène est de 0,13 ml/min/kg. Approximativement 95% du naproxène, quel que soit la dose, est excrété dans les urines, principalement sous forme de naproxène (< 1%), de 6-0-desmethyl naproxène (< 1%) ou leurs conjugués (66% à 92%). Une petite quantité, 3% ou moins de la dose administrée est excrétée dans les fèces. Chez les patients insuffisants rénaux, les métabolites peuvent s'accumuler (voir rubrique 4.4).

Esoméprazole
Après administration de VIMOVO deux fois par jour, la demi-vie moyenne d'élimination pour l'ésoméprazole est approximativement de 1 heure suite à la prise du matin et du soir le premier jour du traitement. Une demi-vie d'élimination légèrement plus longue est obtenue à l'équilibre (1,2-1,5 heures).

La clairance plasmatique totale de l'ésoméprazole est d'environ 17 l/h après une dose unique et d'environ 9 l/h après administrations répétées.

Environ 80% d'une dose d'ésoméprazole administré par voie orale sont éliminés sous forme de métabolites dans les urines, le reste étant retrouvé dans les fèces. Moins de 1% de la molécule mère est retrouvé dans les urines.

Linéarité/Non-linéarité
Naproxène
A des doses de naproxène supérieures à 500 mg/jour, il y a une augmentation moins que proportionnelle des taux plasmatiques en raison d'une augmentation de la clairance provoquée par la saturation de la liaison aux protéines plasmatiques à de plus hautes doses (creux moyen C_{ss} de 36,5, 49,2 et 56,4 mg/l avec des doses journalières de respectivement 500, 1 000 et 1 500 mg de naproxène).

Esoméprazole
L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique d'ésoméprazole en fonction du temps augmente avec l'administration répétée de VIMOVO. Cette augmentation est dépendante de la dose et conduit à une relation non-linéaire dose-ASC après administration répétée. Cette dépendance temps et dose est partiellement due à une diminution du métabolisme de premier passage et de la clairance systémique probablement causés par une inhibition de l'enzyme CYP2C19 par l'ésoméprazole et/ou son métabolite sulphone. Une augmentation de l'absorption de l'ésoméprazole avec administration répétée de VIMOVO contribue probablement aussi à la dépendance temps et dose (voir Absorption).

Populations particulières
Insuffisance rénale
La pharmacocinétique de VIMOVO n'a pas été déterminée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Naproxène : La pharmacocinétique du naproxène n'a pas été déterminée chez les sujets souffrant d'insuffisance rénale.

Etant donné que le naproxène, ses métabolites et conjugués sont principalement excrétés par le rein, il peut y avoir une accumulation des métabolites du naproxène en présence d'une insuffisance rénale. L'élimination du naproxène est diminuée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère. VIMOVO est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 4.3).

Esoméprazole : Aucune étude n'a été réalisée avec l'ésoméprazole chez les patients dont la fonction rénale est altérée. Comme le rein est responsable de l'élimination des métabolites de l'ésoméprazole mais pas de l'élimination de la molécule mère, on ne s'attend pas à une modification du métabolisme de l'ésoméprazole chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique
La pharmacocinétique de VIMOVO n'a pas été déterminée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

Naproxène : La pharmacocinétique du naproxène n'a pas été déterminée chez les sujets souffrant d'insuffisance hépatique.

Les maladies alcooliques chroniques du foie et probablement les autres formes de cirrhose réduisent la concentration plasmatique totale du naproxène, mais la concentration plasmatique du naproxène libre est augmentée. L'implication de ces résultats sur le composant naproxène du VIMOVO est inconnue mais il est plus prudent d'utiliser la dose minimale efficace.

Esoméprazole : Le métabolisme de l'ésoméprazole des patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée peut être altéré. Le taux de métabolisation est diminué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, il en résulte un doublement de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps.

Les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère ne doivent pas être traités par VIMOVO (voir rubrique 4.3).

Personnes âgées
Il n'y a pas de données spécifiques de pharmacocinétique du VIMOVO chez les patients de plus de 65 ans.

Naproxène : les études montrent que, bien que la concentration plasmatique totale de naproxène soit inchangée, la fraction libre plasmatique du naproxène est augmentée chez la personne âgée. Cependant, la fraction non liée est inférieure à 1% de la concentration totale de naproxène. La signification clinique de ce résultat est mal connue ; il est possible que cette augmentation de naproxène libre soit associée à une augmentation de la fréquence des effets indésirables à une dose donnée chez certaines personnes âgées.

Esoméprazole : Le métabolisme de l'ésoméprazole n'est pas significativement modifié chez les personnes âgées (71-80 ans).

Métaboliseurs lents CYP2C19
Esoméprazole : Environ 3% de la population ont une déficience en enzyme CYP2C19 fonctionnelle et sont appelés "métaboliseurs lents". Chez ces individus, le métabolisme de l'ésoméprazole est probablement catalysé principalement par le CYP3A4. Après administrations répétées d'une prise par jour de 40 mg d'ésoméprazole, la moyenne de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) était environ 100% plus élevée chez les métaboliseurs lents que chez les sujets ayant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle (métaboliseurs rapides). Le pic de concentration plasmatique moyen était augmenté d'environ 60%.

Ces observations sont sans conséquence sur la posologie de VIMOVO.

Sexe
Esoméprazole : Après administration d'une dose unique de 40 mg d'ésoméprazole, la moyenne de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques est d'environ 30% supérieure chez la femme comparativement à l'homme. Aucune différence entre les sexes n'a été observée après administrations répétées une fois par jour. Ces observations n'ont pas de conséquence sur la posologie de VIMOVO.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune donnée non clinique sur l'association des deux substances actives n'est disponible. Il n'y a pas d'interaction connue entre le naproxène et l'ésoméprazole qui pourrait indiquer de nouveaux effets indésirables ou une synergie entre effets indésirables pharmacologiques, pharmaco/toxicocinétiques, toxicologiques, des interactions chimiques ou physiques ou des problèmes de tolérance résultant de leur l'association.

Naproxène
Des données non cliniques issues des études conventionnelles de génotoxicité, potentiel carcinogénique, toxicité embryo-foetale et fertilité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Dans des études de toxicité chez l'animal avec des doses orales élevées répétées, on a principalement remarqué une irritation gastro-intestinale et une atteinte rénale, ces deux symptômes étant attribués à une inhibition de la synthèse des prostaglandines. L'administration orale de naproxène chez la rate au troisième trimestre de grossesse au cours d'études périnatales et postnatales a provoqué des difficultés lors de la mise-bas, qui est un effet connu de cette classe de médicaments.

Esoméprazole
Les études comparatives non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, génotoxicité et des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études de carcinogénèse chez le rat avec le mélange racémique ont montré une hyperplasie des cellules ECL gastriques et des tumeurs carcinoïdes. Chez le rat, ces modifications gastriques sont le résultat d'une hypergastrinémie prolongée et importante, secondaire à la réduction de la sécrétion gastrique acide et sont observées chez cet animal lors de traitement à long terme avec des inhibiteurs de la sécrétion gastrique acide.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé
Croscarmellose de sodium
Stéarate de magnesium
Povidone K90
Silice colloïdale anhydre

Pelliculage
Cire de carnauba
Monostéarate de glycérol 40-55
Hypromellose, type 2910 (3 mPas, 6 mPas et 50 mPas)
Oxyde de fer E172 (jaune)
Macrogol 8000
Copolymère d'acide méthacrylique-acrylate d'éthyle (1:1) dispersion 30%
Parahydroxybenzoate de méthyle E218*
Polydextrose
Polysorbate 80
Parahydroxybenzoate de propyle E216*
Laurilsulfate de sodium
Dioxyde de titane E171
Citrate de triéthyle

Encre
Hypromellose, type 2910 (6 mPas)
Oxyde de fer E172 (noir)
Propylène glycol

*Ces agents conservateurs sont présents dans le film d'enrobage et sont contenus dans le produit fini à très faibles doses à des niveaux non fonctionnels.

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Flacon : A conserver dans l'emballage d'origine. Conserver le flacon soigneusement fermé pour le protéger de l'humidité.

Plaquettes : A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons HDPE contenant un dessicant intégré dans un bouchon à vis en polypropylène sécurisé pour les enfants sans scellage par induction ou flacons HDPE contenant du gel de silice (dessicant) avec un bouchon à vis en polypropylène (soit sécurisé pour les enfants, soit classique) et un scellage par induction. Le sachet contenant le dessicant n'est pas destiné à la consommation.

Conditionnements de 6, 10, 20, 30, 60, 100, 180 ou 500 comprimés à libération modifiée.

Plaquettes aluminium/aluminium.
Conditionnements de 10, 20, 30, 60 ou 100 comprimés à libération modifiée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SA Grünenthal NV
Lenneke Marelaan 8
1932 St-Stevens-Woluwe
Belgique

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique :
Flacon : BE382496
Plaquette : BE382505

Luxembourg : 2011040076

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 14/12/2010
Date de dernier renouvellement : 29-09-2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour : 04/2026
Date d'approbation : 04/2026