

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nexium 40 mg comprimés gastro-résistants

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé gastro-résistant contient 44,5 mg d'ésoméprazole magnésium trihydraté équivalent à 40 mg d'ésoméprazole.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé gastro-résistant contient 30 mg de saccharose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant

Comprimé pelliculé rose, oblong, biconvexe, gravé 40 mg sur une face et ^A_{EI} de l'autre côté.

4. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Les comprimés de Nexium sont indiqués chez l'adulte pour :

Le reflux gastro-œsophagien (RGO)

- traitement de l'œsophagite par reflux érosif.

Le traitement prolongé après une administration IV induit une prévention des saignements répétés des ulcères gastroduodénaux.

Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison

Les comprimés de Nexium sont indiqués chez les adolescents à partir de l'âge de 12 ans pour :

Le reflux gastro-œsophagien (RGO)

- le traitement de l'œsophagite par reflux érosif

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Le reflux gastro-œsophagien (RGO)

- le traitement de l'œsophagite par reflux érosif

40 mg une fois par jour pendant 4 semaines.

Un traitement supplémentaire de 4 semaines est recommandé pour les patients chez lesquels l'œsophagite n'a pas cicatrisé ou qui présentent des symptômes persistants.

Le traitement prolongé après une administration IV induit une prévention des saignements répétés des ulcères gastroduodénaux.

40 mg une fois par jour pendant 4 semaines après une administration IV induit une prévention des saignements répétés des ulcères gastroduodénaux.

Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison

La posologie initiale recommandée est de 40 mg de Nexium deux fois par jour. La posologie doit ensuite être ajustée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps que cliniquement indiqué. Sur la base des données cliniques disponibles, la majorité des patients peut être contrôlée avec des doses comprises entre 80 et 160 mg d'ésoméprazole par jour. Pour des doses supérieures à 80 mg par jour, la dose doit être répartie et administrée deux fois par jour.

Populations spéciales

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. En raison d'une expérience limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, ces patients doivent être traités avec prudence (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Pour les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la dose maximale de 20 mg de Nexium ne doit pas être dépassée (voir rubrique 5.2)

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées.

Population pédiatrique

Adolescents à partir de 12 ans

Le reflux gastro-œsophagien (RGO)

- le traitement de l'œsophagite par reflux érosif

40 mg une fois par jour pendant 4 semaines

Un traitement supplémentaire de 4 semaines est recommandé pour les patients chez lesquels l'œsophagite n'a pas cicatrisé ou qui présentent des symptômes persistants.

Enfants de moins de 12 ans

Pour la posologie chez les patients âgés de 1 à 11 ans, se référer au RCP du sachet de Nexium.

Mode d'administration

Les comprimés doivent être avalés entiers avec du liquide. Les comprimés ne doivent pas être mâchés ou écrasés. Pour les patients ayant des difficultés à avaler, les comprimés peuvent également être dilués dans un demi-verre d'eau non gazeuse. Aucun autre liquide ne doit être utilisé car l'enrobage entérique peut être dissous. Agitez jusqu'à ce que les comprimés se désintègrent et buvez le liquide avec les granules immédiatement ou dans les 30 minutes. Rincez le verre avec un demi-verre d'eau et buvez. Les granules ne doivent pas être mâchés ou écrasés.

Pour les patients qui ne peuvent pas avaler, les comprimés peuvent être dilués dans de l'eau non gazeuse et administrés par une sonde gastrique. Il est important de tester soigneusement la pertinence de la seringue et du tube sélectionnés. Pour les instructions de préparation et d'administration, voir la rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, aux benzimidazoles substitués ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'ésoméprazole ne doit pas être utilisé en association avec le nelfinavir (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En présence de tout symptôme d'alarme (p. ex. perte de poids involontaire significative, vomissements récurrents, dysphagie, hématomèse ou méléna) et en cas de suspicion ou de présence d'un ulcère gastrique, l'éventualité d'une malignité doit être exclue, car le traitement par Nexium peut soulager les symptômes et retarder le diagnostic.

Utilisation à long terme

Les patients sous traitement au long cours (en particulier ceux traités pendant plus d'un an) doivent faire l'objet d'une surveillance régulière.

Traitement à la demande

Les patients sous traitement à la demande doivent être informés de contacter leur médecin si leurs symptômes changent de nature.

Éradication d'*Helicobacter pylori*

Lors de la prescription d'ésoméprazole pour l'éradication d'*Helicobacter pylori*, les interactions médicamenteuses possibles pour tous les composants de la trithérapie doivent être envisagées. La clarithromycine est un inhibiteur puissant du CYP3A4 et, par conséquent, des contre-indications et des interactions avec la clarithromycine doivent être envisagées lorsque la trithérapie est utilisée chez des patients prenant simultanément d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4 tels que le cisapride.

Infections gastro-intestinales

Le traitement par inhibiteurs de la pompe à protons peut entraîner une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales, telles que : *Salmonella* et *Campylobacter* (voir rubrique 5.1).

Absorption de la vitamine B12

L'ésoméprazole, comme tous les médicaments anti-acides, peut réduire l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) en raison d'une hypo ou achlorhydrie. Ceci doit être pris en compte chez les patients présentant des réserves corporelles réduites ou des facteurs de risque de réduction de l'absorption de la vitamine B12 sous traitement à long terme.

Hypomagnésémie

Des cas d'hypomagnésémie sévère ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) comme l'ésoméprazole pendant au moins trois mois, et dans la plupart des cas pendant un an. Des manifestations graves d'hypomagnésémie, telles que fatigue, tétanie, délire, convulsions, étourdissements et arythmie ventriculaire, peuvent survenir, mais elles peuvent commencer insidieusement et passer inaperçues. Chez la plupart des patients affectés, l'hypomagnésémie s'est améliorée après une substitution en magnésium et l'arrêt des IPP.

Pour les patients susceptibles de suivre un traitement prolongé ou qui prennent des IPP avec de la digoxine ou des médicaments qui peuvent causer une hypomagnésémie (p. ex. diurétiques), les professionnels de santé doivent envisager de mesurer les taux de magnésium avant de commencer le traitement par IPP et régulièrement pendant le traitement.

Risque de fracture

Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à fortes doses et sur de longues durées (> 1 an), peuvent légèrement augmenter 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 global de fracture de 10 à 40 %. Une partie de cette augmentation peut être due à d'autres facteurs de risque. Les patients à risque d'ostéoporose doivent recevoir des soins selon les directives cliniques en vigueur et un apport adéquat en vitamine D et en calcium doit être assuré.

Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS)

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés à de très rares cas de LECS. En cas de survenue de lésions, en particulier 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 Nexium. Le risque de LECS après un traitement antérieur par un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.

Association avec d'autres médicaments

La co-administration d'ésoméprazole et d'atazanavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). Si l'association d'atazanavir et d'un inhibiteur de la pompe à protons est considérée comme inévitable, une surveillance clinique étroite est recommandée en association avec une augmentation de la dose d'atazanavir à 400 mg avec 100 mg de ritonavir ; l'ésoméprazole à 20 mg ne doit pas être dépassé.

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

Lors de la prescription d'ésoméprazole pour un traitement à la demande, les implications des interactions avec d'autres produits pharmaceutiques, dues à la fluctuation des concentrations plasmatiques d'ésoméprazole, doivent être prises en compte. Voir rubrique 4.5.

Réactions indésirables cutanées graves (SCAR)

Des réactions indésirables cutanées graves (SCAR) telles que érythème polymorphe (EP), syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), nécrolyse épidermique toxique (NET) et syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital, ont été très rarement rapportées en association avec un traitement par ésoméprazole.

Les patients doivent être informés des signes et symptômes de la réaction cutanée sévère EP/SSJ/NET/DRESS et doivent consulter immédiatement leur médecin en cas de signes ou symptômes évocateurs.

L'ésoméprazole doit être arrêté immédiatement dès les signes et symptômes de réactions cutanées sévères et des soins médicaux supplémentaires/une surveillance étroite doivent être dispensés si nécessaire.

Une réintroduction du traitement ne doit pas être entreprise chez les patients atteints d'EP/SSJ/NET/DRESS.

Saccharose

Ce médicament contient du saccharose. Les patients atteints de maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ou une insuffisance en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

Interférence avec les examens de laboratoire

L'augmentation du taux de Chromogranine A (CgA) peut interférer avec les recherches pour les tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par ésoméprazole doit être interrompu pendant au moins 5 jours avant les mesures de la CgA (voir rubrique 5.1). Si les taux de CgA et de gastrine ne sont pas revenus aux valeurs de référence après la mesure initiale, les mesures doivent être répétées 14 jours après l'arrêt du traitement par inhibiteur de la pompe à protons.

Teneur en sodium

Ce médicament 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'interaction

Effets de l'ésoméprazole sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Inhibiteurs de protéase

Des interactions de l'oméprazole avec certains inhibiteurs de protéase ont été rapportées. L'importance clinique et les mécanismes à l'origine de ces interactions rapportées ne sont pas toujours connus. L'augmentation du pH gastrique pendant le traitement par oméprazole peut modifier l'absorption des inhibiteurs de protéase. Les autres mécanismes d'interaction possibles sont l'inhibition du CYP2C19.

Pour l'atazanavir et le nelfinavir, des diminutions des concentrations sériques ont été rapportées en cas d'administration concomitante avec l'oméprazole, et leur administration concomitante n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) et d'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg à des volontaires sains a entraîné une réduction substantielle de l'exposition à l'atazanavir (diminution d'environ 75 % de l'ASC, C_{max} et C_{min}). L'augmentation de la dose d'atazanavir à 400 mg n'a pas compensé l'impact de l'oméprazole sur l'exposition à l'atazanavir. La co-administration d'oméprazole (20 mg une fois par jour) avec atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg chez des volontaires sains a entraîné une diminution d'environ 30 % de l'exposition à l'atazanavir par rapport à l'exposition observée avec atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg une fois par jour sans oméprazole 20 mg une fois par jour. L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) a réduit l'ASC moyenne du nelfinavir, C_{max} et C_{min} entre 36 et 39 % et l'ASC moyenne, C_{max} et C_{min} pour le métabolite pharmacologiquement actif M8 ont été réduites de 75 à 92 %. En raison de la similarité des effets pharmacodynamiques et des propriétés pharmacocinétiques de l'oméprazole et de l'ésoméprazole, l'administration concomitante d'ésoméprazole et d'atazanavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4) et l'administration concomitante d'ésoméprazole et de nelfinavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Pour le saquinavir (associé au ritonavir), une augmentation des concentrations sériques (80 à 100 %) a été rapportée lors d'un traitement concomitant par oméprazole (40 mg une fois par

jour). Un traitement par oméprazole 20 mg une fois par jour n'a pas eu d'effet sur l'exposition au darunavir (associé au ritonavir) et à l'amprénavir (associé au ritonavir). Un traitement par ésoméprazole 20 mg une fois par jour n'a pas modifié l'exposition à l'amprénavir (associé ou non au ritonavir). Un traitement par oméprazole 40 mg une fois par jour n'a pas eu d'effet sur l'exposition au lopinavir (associé au ritonavir).

Méthotrexate

Lorsque le méthotrexate est administré en même temps que des IPP, une augmentation des taux sanguins de méthotrexate a été rapportée chez certains patients. Lors de l'administration de fortes doses de méthotrexate, un arrêt temporaire de l'ésoméprazole peut être envisagé.

Tacrolimus

Une augmentation des concentrations sériques du tacrolimus a été rapportée lors de l'administration concomitante d'ésoméprazole. Une surveillance renforcée des concentrations du tacrolimus et de la fonction rénale (clairance de la créatinine) doit être réalisée et la posologie du tacrolimus ajustée si nécessaire.

Médicaments à absorption pH-dépendante

La suppression de l'acide gastrique au cours du traitement avec l'ésoméprazole et les autres IPP peuvent diminuer ou augmenter l'absorption des médicaments dont l'absorption est dépendante du pH gastrique. Comme avec d'autres médicaments qui réduisent l'acidité intragastrique, l'absorption de médicaments tels que le kétoconazole, l'itraconazole et l'erlotinib peut diminuer et l'absorption de la digoxine peut augmenter pendant le traitement par l'ésoméprazole. Un traitement concomitant avec l'oméprazole (20 mg par jour) et la digoxine chez des sujets sains a augmenté la biodisponibilité de la digoxine de 10 % (jusqu'à 30 % chez deux sujets sur dix). Une toxicité de la digoxine a été rarement rapportée. Cependant, des précautions doivent être prises lorsque l'ésoméprazole est administré à fortes doses chez les patients âgés. Le suivi thérapeutique médicamenteux de la digoxine doit alors être renforcé.

Médicaments métabolisés par le CYP2C19

L'ésoméprazole inhibe le CYP2C19, la principale enzyme métabolisant l'ésoméprazole. Ainsi, lorsque l'ésoméprazole est associé à des médicaments métabolisés par le CYP2C19, tels que le diazépam, le citalopram, l'imipramine, la clomipramine, la phénytoïne, etc., les concentrations plasmatiques de ces médicaments peuvent être augmentées et une réduction de la dose peut être nécessaire. Ceci doit être pris en compte en particulier lors de la prescription d'ésoméprazole pour un traitement à la demande.

Diazépam

L'administration concomitante de 30 mg d'ésoméprazole a entraîné une diminution de 45 % de la clairance du diazépam, un substrat du CYP2C19.

Phénytoïne

L'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole a entraîné une augmentation de

13 % des concentrations plasmatiques résiduelles de phénytoïne chez les patients épileptiques. Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques de phénytoïne lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par ésoméprazole.

Voriconazole

Oméprazole (40 mg une fois par jour) a augmenté la $C_{\max}$ et l'ASC τ du voriconazole (un substrat du CYP2C19) de 15 % et 41 %, respectivement.

Cilostazol

L'oméprazole ainsi que l'ésoméprazole agissent comme inhibiteurs du CYP2C19. Dans une étude croisée, l'oméprazole, administré à des doses de 40 mg à des sujets sains, a augmenté la $C_{\max}$ et l'ASC du cilostazol respectivement de 18 % et 26 %, et de l'un de ses métabolites actifs respectivement de 29 % et 69 %.

Cisapride

Chez des volontaires sains, l'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole a entraîné une augmentation de 32 % de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) et un allongement de 31 % de la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) mais pas d'augmentation significative des concentrations plasmatiques maximales de cisapride. L'allongement léger de l'intervalle QTc observé après administration du cisapride seul n'a pas été prolongé davantage lorsque le cisapride était administré en association avec l'ésoméprazole (voir également rubrique 4.4).

Warfarine

Dans un essai clinique, l'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole chez des patients traités par warfarine a montré que les temps de coagulation étaient compris dans les valeurs admises. Cependant, après commercialisation, quelques cas isolés d'élévation du rapport normalisé international (INR) cliniquement significative ont été rapportés lors d'un traitement concomitant. Une surveillance est recommandée lors de l'instauration et de l'arrêt d'un traitement concomitant par ésoméprazole pendant un traitement par warfarine ou autres dérivés coumariniques.

Clopidogrel

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

Lors d'une étude chez des volontaires sains, l'association du clopidogrel et d'une dose fixe de 20 mg d'ésoméprazole + 81 mg d'AAS a été associée au clopidogrel seul, en diminuant l'exposition de près de 40 % du métabolite actif du clopidogrel. Cependant, les niveaux maximaux d'inhibition de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP) chez ces sujets étaient identiques dans les groupes clopidogrel et clopidogrel + association (ésoméprazole + AAS).

Des données contradictoires sur les implications cliniques d'une interaction PK/PD de l'ésoméprazole en termes d'événements cardiovasculaires majeurs ont été rapportées dans des études observationnelles et cliniques. Par mesure de précaution, l'utilisation concomitante de clopidogrel doit être déconseillée.

Médicaments étudiés sans interaction cliniquement significative

Amoxicilline et quinidine

Il a été montré que l'ésoméprazole n'a aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de l'amoxicilline ou de la quinidine.

Naproxène ou rofécoxib

Des études évaluant l'administration concomitante d'ésoméprazole et de naproxène ou de rofécoxib n'ont pas identifié d'interactions pharmacocinétiques cliniquement pertinentes au cours des études à court terme.

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'ésoméprazole

Médicaments inhibiteurs du CYP2C19 et/ou du CYP3A4

L'ésoméprazole est métabolisé par les CYP2C19 et CYP3A4. L'administration concomitante d'ésoméprazole et d'un inhibiteur du CYP3A4, la clarithromycine (500 mg deux fois par jour), a entraîné un doublement de l'exposition (ASC) à l'ésoméprazole. L'administration concomitante d'ésoméprazole et d'un inhibiteur combiné du CYP2C19 et du CYP3A4 peut entraîner une augmentation de plus du double de l'exposition à l'ésoméprazole. Le voriconazole, un inhibiteur du CYP2C19 et du CYP3A4, a augmenté l'ASC_T de l'oméprazole de 280 %. Dans ces situations, un ajustement posologique de l'ésoméprazole n'est pas nécessaire de façon régulière. Cependant, une adaptation posologique doit être envisagée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère et si un traitement au long cours est indiqué.

Médicaments inducteurs du CYP2C19 et/ou du CYP3A4

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

Population pédiatrique

Les études d'interaction ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données cliniques sur les grossesses exposées à Nexium sont insuffisantes. Avec le mélange racémique oméprazole, les données sur un plus grand nombre de grossesses exposées issues d'études épidémiologiques n'indiquent aucun effet malformatif ou fœtotoxique. Les études chez l'animal avec l'ésoméprazole n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur le développement embryonnaire/fœtal. Les études chez l'animal avec le mélange racémique n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la

gestation, la parturition ou le développement post-natal. La prudence est de rigueur lors de la prescription chez la femme enceinte.

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1 000 grossesses) n'a pas mis en évidence de malformation ni de toxicité fœtale/néonatale de l'ésoméprazole.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Le passage de l'ésoméprazole dans le lait maternel n'est pas connu. Les informations sur les effets de l'ésoméprazole chez les nouveau-nés/nourrissons sont insuffisantes. L'ésoméprazole ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les études chez l'animal avec le mélange racémique d'oméprazole, administré par voie orale, n'indiquent pas d'effets sur la fertilité.

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

L'ésoméprazole a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables tels que sensations vertigineuses (peu fréquentes) et vision trouble (rare) ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Si les patients sont affectés, ils ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser de machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les maux de tête, les douleurs abdominales, la diarrhée et les nausées font partie des effets indésirables qui ont été le plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques (et également lors de l'utilisation après commercialisation). De plus, le profil de sécurité d'emploi est similaire pour les différentes formulations, les indications de traitement, les groupes d'âge et les populations de patients. Aucun effet indésirable dépendant à la dose n'a été identifié.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été identifiés ou suspectés au cours du programme d'essais cliniques de l'ésoméprazole et après la mise sur le marché. Aucun n'a été jugé dépendant à la dose. Les réactions sont classées selon leur fréquence : très fréquent $\geq 1/10$; fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$; peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$; rare $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$; très rare $< 1/10\ 000$; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organe	Fréquence	Effet Indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Leucopénie, thrombocytopénie
	Très rare	Agranulocytose, pancytopenie
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions d'hypersensibilité, p. ex. fièvre, angioedème et réaction/choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Cedème périphérique
	Rare	Hyponatrémie
	Inconnu	Hypomagnésémie (voir rubrique 4.4) ; une hypomagnésémie sévère peut être corrélée à une hypocalcémie. L'hypomagnésémie peut également être associée à une hypokaliémie.
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Insomnie
	Rare	Agitation, confusion, dépression
	Très rare	Agressivité, hallucinations
Affections du système nerveux	Fréquent	Maux de tête
	Peu fréquent	Vertiges, paresthésies, somnolence
	Rare	Altération du goût
Affections oculaires	Rare	Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Vertige
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulences, nausées/vomissements, polypes des glandes fundiques (bénins)
	Peu fréquent	Sécheresse buccale
	Rare	Stomatite, candidose gastro-intestinale
	Inconnu	Colite microscopique
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques
	Rare	Hépatite avec ou sans jaunisse
	Très rare	Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients présentant une maladie hépatique pré-existante
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Dermatite, prurit, éruption cutanée, urticaire
	Rare	Alopécie, photosensibilité

Classe de système d'organe	Fréquence	Effet Indésirable
	Très rare	Érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (NET), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)
	Inconnu	Lupus érythémateux cutané subaigu (voir rubrique 4.4)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Fracture de la hanche, du poignet ou du rachis (voir rubrique 4.4)
	Rare	Arthralgies, myalgies
	Très rare	Faiblesse musculaire
Affections rénales et urinaires	Très rare	Néphrite interstitielle ; chez certains patients, une insuffisance rénale a été rapportée de façon concomitante.
Affections des organes de reproduction et du sein	Très rare	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rare	Malaise, transpiration accrue

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 sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté via le site Internet du programme « Carte Jaune » : www.mhra.gov.uk/yellowcard ou recherchez Carte jaune MHRA dans Google Play ou Apple App Store.

4.9. Surdosage

L'expérience à ce jour en matière de surdosage intentionnel est très limitée. Les symptômes décrits en relation avec 280 mg étaient des symptômes gastro-intestinaux et une faiblesse musculaire. Des doses uniques de 80 mg d'ésoméprazole n'ont pas entraîné d'évènement. On ne connaît pas d'antidote spécifique. L'ésoméprazole est fortement lié aux protéines plasmatiques et n'est donc pas facilement dialysable. Comme en cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique et des mesures générales de soutien doivent être mises en place.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les troubles liés à l'acide Inhibiteurs de la pompe à protons

Code ATC : A02B C05

L'ésoméprazole est l'isomère *S* de l'oméprazole et réduit la sécrétion gastrique acide par un mécanisme d'action spécifique ciblé. Il s'agit d'un inhibiteur spécifique de la pompe à acide dans la cellule pariétale. Les deux isomères *R* et *S* de l'oméprazole ont une activité pharmacodynamique similaire.

Mécanisme d'action

L'ésoméprazole est une base faible, concentrée et convertie en forme active dans l'environnement fortement acide des canalicules sécréteurs des cellules pariétales, où elle inhibe l'enzyme $H^+K^+-ATPase$ - la pompe à acide et inhibe la sécrétion acide basale et stimulée.

Effets pharmacodynamiques

Après administration orale de 20 mg et 40 mg d'ésoméprazole, l'effet débute dans l'heure qui suit. Après administration répétée de 20 mg d'ésoméprazole une fois par jour pendant cinq jours, le pic de production acide moyen après stimulation par la pentagastrine est diminué de 90 % lorsqu'il est mesuré 6 à 7 heures après l'administration au cinquième jour.

Après cinq jours d'administration orale de 20 mg et 40 mg d'ésoméprazole, un pH intragastrique supérieur à 4 a été maintenu pendant une durée moyenne de respectivement 13 heures et 17 heures sur 24 heures chez les patients symptomatiques atteints de RGO. La proportion de patients maintenant un pH intragastrique supérieur à 4 pendant au moins 8, 12 et 16 heures était respectivement de 76 %, 54 % et 24 % pour l'ésoméprazole 20 mg. Les proportions correspondantes pour l'ésoméprazole 40 mg étaient de 97 %, 92 % et 56 %.

En utilisant l'ASC comme paramètre intermédiaire pour la concentration plasmatique, une relation entre l'inhibition de la sécrétion acide et l'exposition a été démontrée.

La guérison de l'œsophagite par reflux est obtenue avec l'ésoméprazole 40 mg chez environ 78 % des patients après quatre semaines et chez 93 % des patients après huit semaines.

Un traitement d'une semaine par ésoméprazole 20 mg deux fois par jour et des antibiotiques appropriés permet une éradication réussie de *H. pylori* chez environ 90 % des patients.

Après un traitement d'éradication d'une semaine, il n'est pas nécessaire de recourir à une monothérapie ultérieure par des médicaments antisécrétoires pour une cicatrisation efficace des ulcères et une résolution des symptômes des ulcères duodénaux non compliqués.

Dans une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, des patients présentant un ulcère gastroduodénal confirmé par endoscopie, de type Forrest Ia, Ib, IIa ou IIb (9 %, 43 %, 38 % et 10 % respectivement) ont été randomisés pour recevoir une solution de Nexium pour perfusion (n = 375) ou le placebo (n = 389). Après hémostase endoscopique, les patients ont reçu 80 mg d'ésoméprazole en perfusion intraveineuse de 30 minutes, suivie d'une perfusion continue de 8 mg par heure ou un placebo pendant 72 heures. Après la période initiale de 72 heures, tous les patients ont reçu 40 mg de Nexium par voie orale en ouvert pendant 27 jours pour la suppression acide. La survenue de nouveaux saignements dans les 3 jours était de 5,9 % dans le groupe traité par Nexium contre 10,3 % dans le groupe placebo. 30 jours après le traitement, la survenue de nouveaux saignements dans le groupe traité par Nexium a été de 7,7 % dans le groupe traité par Nexium contre 13,6 % dans le groupe placebo.

Pendant le traitement par des médicaments antisécrétoires, la gastrine sérique augmente en réponse à la diminution de la sécrétion acide. La CgA augmente également en raison d'une diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation du taux de CgA peut interférer avec les recherches pour les tumeurs neuroendocrines. Les données publiées disponibles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons doivent être arrêtés entre 5 jours et 2 semaines avant les mesures de la CgA. Ceci afin de permettre aux taux de CgA qui pourraient être faussement élevés après un traitement par IPP de revenir à la plage de référence.

Une augmentation du nombre de cellules entérochromaffines (ECL), possiblement liée à l'augmentation des taux sériques de gastrine, a été observée chez les enfants et les adultes lors d'un traitement au long cours par ésoméprazole. Ces résultats ne sont pas considérés comme cliniquement significatifs.

Lors d'un traitement au long cours par des médicaments antisécrétoires, des kystes glandulaires gastriques ont été rapportés avec une fréquence légèrement accrue. Ces modifications sont une conséquence physiologique d'une inhibition prononcée de la sécrétion acide, sont bénignes et semblent réversibles.

La diminution de l'acidité gastrique due à tout moyen, y compris les inhibiteurs de la pompe à protons, augmente la numération gastrique des bactéries normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Le traitement par inhibiteurs de la pompe à protons peut entraîner une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales, telles que : *Salmonella* et *Campylobacter* et, chez les patients hospitalisés, peut-être aussi *Clostridium difficile*.

Efficacité clinique

Dans deux études avec la ranitidine comme comparateur actif, Nexium a montré un meilleur effet sur la cicatrisation des ulcères gastriques chez les patients utilisant des AINS, y compris des AINS sélectifs de la COX-2.

Dans deux études comparant le placebo, Nexium a montré un meilleur effet dans la prévention des ulcères gastriques et duodénaux chez les patients utilisant des AINS (âgés de > 60 ans et/ou ayant des antécédents d'ulcère), y compris les AINS sélectifs de la COX-2.

Population pédiatrique

Dans une étude menée chez des patients pédiatriques (< 1 à 17 ans) atteints de RGO recevant un traitement par IPP à long terme, 61 % des enfants ont développé des degrés mineurs d'hyperplasie des cellules ECL sans signification clinique connue et sans développement de gastrite atrophique ou de tumeurs carcinoïdes.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'ésoméprazole est acido-labile et est administré par voie orale sous forme de granulés gastro-résistants. La conversion *in vivo* en isomère *R* est négligeable. L'absorption de l'ésoméprazole est rapide, avec un pic plasmatique atteint environ 1 à 2 heures après l'administration. La biodisponibilité absolue est de 64 % après une dose unique de 40 mg et augmente à 89 % après des administrations répétées une fois par jour. Pour 20 mg d'ésoméprazole, les valeurs correspondantes sont respectivement de 50 % et 68 %.

La prise d'aliments retarde et diminue l'absorption de l'ésoméprazole, bien que cela n'ait pas d'influence significative sur l'effet de l'ésoméprazole sur l'acidité intragastrique.

Distribution

Le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre chez les sujets sains est d'environ 0,22 l/kg de poids corporel. La liaison de l'ésoméprazole aux protéines plasmatiques est de 97 %.

Biotransformation

L'ésoméprazole est complètement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP). La majeure partie du métabolisme de l'ésoméprazole dépend du polymorphe CYP2C19, responsable de la formation des métabolites hydroxy- et déméthyl de l'ésoméprazole. Le reste dépend d'un autre isoforme spécifique, le CYP3A4, responsable de la formation de l'ésoméprazole sulfone, le principal métabolite plasmatique.

Élimination

Les paramètres ci-dessous reflètent principalement la pharmacocinétique chez des individus ayant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle, des métaboliseurs rapides.

La clairance plasmatique totale est d'environ 17 l/h après administration d'une dose unique et d'environ 9 l/h après administration répétée. La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 1,3 heure après administration quotidienne répétée. L'ésoméprazole est

complètement éliminé du plasma entre les doses, sans tendance à l'accumulation lors d'une administration une fois par jour.

Les principaux métabolites de l'ésoméprazole n'ont pas d'effet sur la sécrétion gastrique acide. Près de 80 % d'une dose orale d'ésoméprazole sont excrétés sous forme de métabolites dans les urines, le reste étant excrété dans les fèces. Moins de 1 % de la molécule mère est retrouvée dans les urines.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique de l'ésoméprazole a été étudiée à des doses atteignant 40 mg deux fois par jour. L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps augmente avec l'administration répétée d'ésoméprazole. Cette augmentation est dépendante de la dose et entraîne une augmentation de l'ASC plus que proportionnelle à la dose après administration répétée. Cette relation dose-temps est due à une diminution du métabolisme de premier passage hépatique et de la clairance systémique, probablement due à une inhibition de l'enzyme CYP2C19 par l'ésoméprazole et/ou son métabolite sulfone.

Populations particulières de patients

Métaboliseurs lents

Environ $2,9 \pm 1,5$ % de la population sont dépourvus d'enzyme CYP2C19 fonctionnelle et sont appelés métaboliseurs lents. Chez ces patients, le métabolisme de l'ésoméprazole est probablement principalement catalysé par le CYP3A4. Après administration répétée de 40 mg d'ésoméprazole une fois par jour, l'aire moyenne sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps était environ 100 % plus élevée chez les métaboliseurs lents que chez les sujets ayant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle (métaboliseurs rapides). Les concentrations plasmatiques maximales moyennes ont été augmentées d'environ 60 %. Ces observations n'ont pas d'incidence sur la posologie de l'ésoméprazole.

Sexe

Après une dose unique de 40 mg d'ésoméprazole, l'aire moyenne sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps est environ 30 % plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Aucune différence liée au sexe n'est observée après administration répétée une fois par jour. Ces observations n'ont pas d'incidence sur la posologie de l'ésoméprazole.

Insuffisance hépatique

Le métabolisme de l'ésoméprazole chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée peut être altéré. Le taux métabolique est diminué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, entraînant un doublement de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps de l'ésoméprazole. Par conséquent, une dose maximale de 20 mg ne doit pas être dépassée chez les patients présentant un dysfonctionnement sévère. L'ésoméprazole ou ses principaux métabolites n'ont pas tendance à s'accumuler avec une prise quotidienne unique.

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients présentant une diminution de la fonction rénale. Le rein étant responsable de l'excrétion des métabolites de l'ésoméprazole mais non de l'élimination de la molécule mère, le métabolisme de l'ésoméprazole ne devrait pas être modifié chez les patients insuffisants rénaux.

Personnes âgées

Le métabolisme de l'ésoméprazole n'est pas significativement modifié chez les sujets âgés (71 à 80 ans).

Population pédiatrique

Adolescents de 12 à 18 ans :

Après administration de doses répétées de 20 mg et 40 mg d'ésoméprazole, l'exposition totale (ASC) et le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale du médicament (t_{max}) chez les 12 à 18 ans était similaire à celui chez les adultes pour les deux doses d'ésoméprazole.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse potentielle, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez l'animal à des niveaux d'exposition similaires à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique :

Les études de cancérogénicité chez le rat avec le mélange racémique ont montré une hyperplasie des cellules ECL gastriques et des carcinoïdes. Chez le rat, ces effets gastriques sont le résultat d'une hypergastrinémie prolongée et prononcée secondaire à la réduction de la production d'acide gastrique et sont observés après un traitement à long terme chez le rat par des inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Monostéarate de glycérol 40-55,
hypromellose,
hypromellose,
oxyde de fer (brun-rougeâtre) (E172),
stéarate de magnésium,
dispersion de copolymère d'acrylate d'éthyle d'acide méthacrylique (1:1) à 30 %, cellulose microcristalline,
paraffine synthétique,
macrogoles,

polysorbate 80,
crospovidone,
stéaryl fumarate de sodium,
sphères de sucre (saccharose et amidon de maïs),
talc,
dioxyde de titane (E171),
citrate de triéthyle.

6.2. Incompatibilités

Non applicable.

6.3. Durée de conservation

Zones climatiques III-IV : 30 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

Conservez le récipient soigneusement fermé (flacon) à l'abri de l'humidité. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine (plaquette thermoformée) à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

- Flacon en polyéthylène avec bouchon à vis inviolable en polypropylène muni d'une capsule de dessicant.
- Plaquette en aluminium.

Flacons de 2, 5, 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 100, 140 (5x28) comprimés.

Plaquettes thermoformées dans un étui et/ou une boîte de 3, 7, 7x1, 14, 15, 25x1, 28, 30, 50x1, 56, 60, 90, 98, 100x1, 140 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Administration par sonde gastrique

1. Placez le comprimé dans une seringue appropriée et remplissez la seringue avec environ 25 ml d'eau et environ 5 ml d'air. Pour certains tubes, une dispersion dans 50 ml d'eau est nécessaire pour éviter que les pastilles ne viennent boucher le tube.

2. Agitez immédiatement la seringue pendant environ 2 minutes pour disperser le comprimé.
3. Tenez la seringue avec l'embout vers le haut et vérifiez que l'embout n'est pas obstrué.
4. Fixez la seringue au tube tout en maintenant la position ci-dessus.
5. Secouez la seringue et placez-la avec l'embout vers le bas. Injectez immédiatement 5 à 10 ml dans le tube. Retournez la seringue après l'injection et agitez (la seringue doit être tenue avec l'embout vers le haut pour éviter d'obstruer l'embout).
6. Retournez la seringue avec l'embout vers le bas et injectez immédiatement 5 à 10 ml supplémentaires dans le tube. Répétez cette procédure jusqu'à ce que la seringue soit vide.
7. Remplissez la seringue avec 25 ml d'eau et 5 ml d'air et répétez l'étape 5 si nécessaire pour éliminer les sédiments laissés dans la seringue. Pour certains tubes, 50 ml d'eau sont nécessaires.

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

AstraZeneca UK Limited,
600 Capability Green
Luton, LU1 3LU, UK.

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PL 17901/0069

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE
RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 10 mars 2005
Date du dernier renouvellement : 10 mars 2010

10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

22 février 2023