

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MEDICAMENT

Nexiam 10 mg, granulés gastro-résistants pour suspension buvable, sachet

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque sachet contient 10 mg d'ésoméprazole (sous forme de magnésium trihydraté).

Excipients à effet notoire:

Chaque sachet contient 6,8 mg de saccharose et 2,8 g de glucose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés gastro-résistants pour suspension buvable, sachet

Fins granulés jaune pâle. Des granulés brunâtres peuvent être visibles.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

NEXIAM, suspension buvable, est principalement indiqué chez:

Population pédiatrique

Enfants âgés de 1 à 11 ans

dans la Maladie du reflux gastro-oesophagien (RGO)

- traitement de l'oesophagite érosive par reflux constatée par endoscopie
- traitement symptomatique de la maladie du reflux gastro-oesophagien (RGO)

Enfants âgés de plus de 4 ans

En association à des antibiotiques dans le traitement de l'ulcère duodéal dû à l'*Helicobacter pylori*

Adultes et adolescents à partir de 12 ans

Pour les patients âgés de plus de 12 ans, se reporter aux indications du RCP de NEXIAM, comprimés gastro-résistants.

NEXIAM, suspension buvable, peut aussi être utilisé chez les patients qui ont des difficultés à avaler les comprimés gastro-résistants de NEXIAM après dispersion.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Population pédiatrique

Enfants âgés de 1 à 11 ans avec un poids corporel ≥ 10 kg

Maladie du reflux gastro-oesophagien (RGO)

- *Traitement de l'œsophagite érosive par reflux constatée par endoscopie*
Poids ≥ 10 kg - < 20 kg: 10 mg 1x/jour pendant 8 semaines.
Poids ≥ 20 kg: 10 mg ou 20 mg 1x/jour pendant 8 semaines.
- *Traitement symptomatique de la maladie du reflux gastro-oesophagien (RGO)*
10 mg 1x/jour pour une période allant jusqu'à 8 semaines.

Des doses de 1 mg/kg par jour n'ont pas été étudiées.

Enfants âgés de plus de 4 ans

Traitement de l'ulcère duodénal dû à l'Helicobacter pylori

Lors du choix de la combinaison thérapeutique appropriée, il convient de tenir compte des recommandations officielles nationales, régionales et locales, relative à la résistance bactérienne, à la durée du traitement (le plus souvent 7 jours, mais cette durée peut atteindre parfois 14 jours), et à l'utilisation adéquate des antibiotiques.

Le traitement doit être surveillé par un spécialiste.

La posologie recommandée est la suivante:

Poids	Posologie
< 30 kg	Association avec deux antibiotiques: NEXIAM 10 mg, l'amoxicilline à raison de 25 mg/kg de poids corporel et la clarithromycine à raison de 7,5 mg/kg de poids corporel sont tous administrés ensemble deux fois par jour pendant 1 semaine.
30 - 40 kg	Association avec deux antibiotiques: NEXIAM 20 mg, 750 mg d'amoxicilline et la clarithromycine à raison de 7,5 mg/kg de poids corporel sont tous administrés ensemble deux fois par jour pendant 1 semaine.
>40 kg	Association avec deux antibiotiques: NEXIAM 20 mg, 1 g d'amoxicilline et 500 mg de clarithromycine sont tous administrés ensemble deux fois par jour pendant 1 semaine.

Enfants âgés de moins de 1 an

L'expérience du traitement avec l'ésoméprazole chez les enfants de moins de 1 an est limitée et le traitement n'est donc pas recommandé (voir rubrique 5.1).

Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus

Pour la posologie des patients âgés de 12 ans et plus, se reporter au RCP de NEXIAM comprimé gastro-résistant.

Populations spéciales

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale. Vu l'expérience limitée dont on dispose, la prudence s'impose lors du traitement de patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients âgés de 12 ans et plus souffrant d'insuffisance hépatique sévère, une dose maximale de 20 mg de NEXIAM ne peut pas être dépassée. Chez les patients âgés de 1 à 11 ans souffrant

d'insuffisance hépatique sévère, une dose maximale de 10 mg ne peut pas être dépassée (voir rubrique 5.2).

Personnes âgées

Un ajustement de la posologie n'est pas nécessaire chez les personnes âgées.

Mode d'administration

Pour une dose de 10 mg, vider le contenu d'un sachet-dose à 10 mg dans un verre contenant 15 ml d'eau. Pour une dose de 20 mg, vider le contenu de deux sachets-dose à 10 mg dans un verre contenant 30 ml d'eau. Ne pas utiliser d'eau gazeuse. Remuer le contenu jusqu'à ce que les granulés soient dispersés et laisser reposer quelques minutes jusqu'à épaississement. Remuer une nouvelle fois et boire dans les 30 minutes. Les granulés ne doivent pas être mâchés ni écrasés. Rincer avec 15 ml d'eau pour boire tous les granulés.

Pour les patients qui ont une sonde naso-gastrique ou gastrique: se reporter à la rubrique 6.6 pour la préparation et les instructions d'administration.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité connue 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 même temps que le nelfinavir (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En cas de symptôme alarmant (p. ex. perte de poids significative et involontaire, vomissements récurrents, dysphagie, hématomèse ou méléna) et en cas de suspicion ou de présence d'ulcère gastrique, on écartera au préalable la possibilité d'une malignité, car le traitement par NEXIAM peut en atténuer les symptômes et en retarder le diagnostic.

Utilisation à long terme

On surveillera régulièrement les patients traités à long terme (plus particulièrement lorsque le traitement dépasse un an). Un traitement à long terme est indiqué chez les adultes et les adolescents (12 ans et plus, voir rubrique 4.1).

Traitement à la demande

Il faut donner aux patients qui suivent « un traitement à la demande » l'instruction de consulter leur médecin au cas où la nature de leurs symptômes change. « Un traitement à la demande » n'a pas été étudié chez les enfants et n'est donc pas recommandé dans ce groupe de patients.

Eradication de *l'Helicobacter pylori*

Quand on prescrit de l'ésoméprazole pour l'éradication de *l'Helicobacter pylori*, il faut tenir compte des interactions médicamenteuses possibles pour tous les composants du traitement triple. La clarithromycine est un inhibiteur puissant du CYP3A4 et il faut donc prendre en considération les contre-indications et les interactions de la clarithromycine lorsque le traitement triple est prescrit à des patients qui prennent en même temps d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4, tels que le cisapride.

Infections gastro-intestinales

Le traitement avec des inhibiteurs de la pompe à protons peut conduire à une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales telles que des infections par la *Salmonelle* et par le *Campylobacter* (voir rubrique 5.1).

Absorption de vitamine B12

L'ésoméprazole, comme tous les médicaments bloquant l'acidité, peut réduire l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) en raison de l'hypo- ou de l'achlorhydrie. Il faut en tenir compte chez les patients disposant de réserves réduites ou qui présentent des facteurs de risque entraînant la réduction de l'absorption de la vitamine B12 lors d'un traitement à long terme.

Hypomagnésémie

Une hypomagnésémie sévère a été rapportée chez les patients traités avec des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tels que l'ésoméprazole pendant au moins trois mois, et dans la plupart des cas pendant un an. Des manifestations graves d'hypomagnésémie, comme fatigue, tétanie, délire, convulsions, sensations vertigineuses et arythmie ventriculaire peuvent survenir, mais elles peuvent débuter insidieusement et être négligées. Chez la plupart des patients atteints, l'hypomagnésémie s'améliore après apport de magnésium et arrêt de l'IPP. Pour les patients qui requièrent un traitement prolongé par IPP ou qui prennent des IPP avec de la digoxine ou des médicaments susceptibles de causer une hypomagnésémie (ex. les diurétiques), les professionnels de santé doivent envisager de mesurer les concentrations de magnésium avant de débuter le traitement par IPP et, cela périodiquement pendant le traitement.

Risque de fractures

Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à fortes doses et pendant de longues périodes (> 1 an), peuvent légèrement augmenter le risque de fracture de la hanche, du poignet et du rachis, principalement chez les patients âgés ou en présence d'autres facteurs de risque reconnus. Les études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40%. Cette augmentation peut être due en partie à d'autres facteurs de risque. Les patients à risque d'ostéoporose doivent recevoir des soins en fonction des recommandations cliniques en vigueur et ils doivent recevoir un apport adéquat de vitamine D et de calcium.

Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS)

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés à des cas très occasionnels de 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 Nexiam. 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.

Combinaison avec d'autres médicaments

L'administration concomitante d'ésoméprazole et d'atazanavir 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 et d'augmenter la dose d'atazanavir à 400 mg associée à 100 mg de ritonavir; on ne dépassera pas 20 mg d'ésoméprazole.

L'ésoméprazole est un inhibiteur du CYP2C19. Au début ou à la fin d'un traitement avec 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.

Lorsque l'ésoméprazole est prescrit selon un traitement à la demande, les implications pour les interactions avec d'autres médicaments doivent être considérées en raison des concentrations plasmatiques fluctuantes d'ésoméprazole (voir rubrique 4.5).

Effets indésirables cutanés sévères (SCAR - Serious cutaneous adverse reactions)

Les effets indésirables cutanés sévères (SCAR) tels que l'érythème polymorphe (EM), le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie, qui peuvent mettre la vie en danger ou être mortelles, ont été rapportés très rarement en association avec un traitement par ésoméprazole.

Les patients doivent être informés des signes et symptômes de la réaction cutanée sévère EM/SJS/TEN/DRESS et doivent immédiatement consulter un médecin lorsqu'ils observent des signes ou symptômes indicatifs.

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

Une nouvelle provocation ne doit pas être entreprise chez les patients atteints d'EM/SJS/TEN/DRESS.

Saccharose et glucose

Ce médicament contient du saccharose et du glucose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase ne peuvent pas prendre ce médicament.

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 Nexiam Sachet 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.

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

Effets de l'ésoméprazole sur le profil pharmacocinétique d'autres médicaments

Inhibiteurs de protéase

Il a été rapporté que l'oméprazole interagit avec certains inhibiteurs de la protéase. L'importance clinique et les mécanismes responsables de ces interactions ne sont pas toujours connus. Une augmentation du pH gastrique lors d'un traitement par l'oméprazole peut modifier l'absorption des inhibiteurs de la protéase. D'autres mécanismes d'interaction possibles peuvent impliquer une inhibition du CYP 2C19.

En ce qui concerne l'atazanavir et le nelfinavir, on a signalé une diminution des taux sériques de ces médicaments lorsque ceux-ci sont administrés en même temps que l'oméprazole et leur administration concomitante n'est pas recommandée. L'administration concomitante de l'oméprazole (40 mg 1x/jour) avec l'atazanavir 300 mg/le ritonavir 100 mg chez des volontaires sains, a entraîné une diminution significative de l'exposition à l'atazanavir (une diminution d'environ 75% de l'AUC, de la C_{max} et de la C_{min}). Une augmentation jusqu'à 400 mg de la dose d'atazanavir n'a pas pu compenser l'effet de l'oméprazole sur l'exposition à l'atazanavir. L'administration concomitante d'oméprazole (20 mg, une fois par jour) et d'atazanavir 400 mg plus ritonavir 100 mg à des volontaires sains a entraîné une diminution d'environ 30% de l'exposition à l'atazanavir, par rapport à l'exposition observée après l'administration une fois par jour d'atazanavir 300 mg plus ritonavir 100 mg, sans oméprazole 20 mg une fois par jour. L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg, une fois par jour) a diminué de 36 à 39% l'AUC, la C_{max} et la C_{min} moyennes du nelfinavir et de 75 à 92% l'AUC, la C_{max} et la C_{min} moyennes de son métabolite pharmacologiquement actif (M8). Étant donné 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); l'administration concomitante d'ésoméprazole et de nelfinavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

En ce qui concerne le saquinavir (avec administration concomitante de ritonavir), on observe une augmentation de ses taux sériques (de 80 à 100%) au cours d'un traitement concomitant par l'oméprazole (40 mg, une fois par jour). Un traitement par l'oméprazole 20 mg, une fois par jour, n'a aucun effet sur l'exposition au darunavir (avec administration concomitante de ritonavir) et à l'amprénavir (avec administration concomitante de ritonavir). Un traitement par l'ésoméprazole 20 mg,

une fois par jour, n'a aucun effet sur l'exposition à l'amprénavir (avec ou sans administration concomitante de ritonavir). Un traitement par l'oméprazole 40 mg, une fois par jour, n'a aucun effet sur l'exposition au lopinavir (avec administration concomitante de ritonavir).

Méthotrexate

Lorsque le méthotrexate est administré en association avec des IPPs, on a rapporté une augmentation des taux de méthotrexate chez certains patients. Lors de l'administration de méthotrexate à forte dose, il peut être nécessaire d'envisager un arrêt temporaire de l'ésoméprazole.

Tacrolimus

Il a été rapporté que l'administration concomitante d'ésoméprazole augmentait les niveaux de tacrolimus sérique. Une surveillance renforcée des concentrations du tacrolimus et de la fonction rénale (clairance de la créatinine) doit être réalisée ainsi qu'un ajustement du dosage du tacrolimus si nécessaire.

Médicaments avec une absorption dépendant du pH

L'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique au cours d'un traitement avec l'ésoméprazole et d'autres IPPs pourrait diminuer ou augmenter l'absorption de médicaments dont l'absorption dépend du pH gastrique. Comme avec les autres médicaments qui diminuent 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 au cours d'un 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 2 sujets sur 10). Une toxicité de la digoxine a rarement été rapportée. Cependant, la prudence s'impose lorsque l'ésoméprazole est donné à hautes doses chez des patients âgés. La surveillance du traitement par la digoxine doit dès lors être renforcée.

Médicaments métabolisés par le CYP2C19

L'ésoméprazole inhibe le CYP2C19, enzyme principale de la métabolisation de l'ésoméprazole. Donc, lorsque l'ésoméprazole est associé à d'autres médicaments également 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 posologie sera peut-être nécessaire. Ceci doit être spécifiquement pris en considération quand on prescrit de l'ésoméprazole pour un « traitement à la demande ».

Diazépam

Une administration concomitante de 30 mg d'ésoméprazole s'est traduite par une diminution de 45% de la clairance du diazépam (substrat du CYP2C19).

Phénytoïne

Un traitement concomitant par 40 mg d'ésoméprazole a provoqué une augmentation de 13% des taux plasmatiques minima de phénytoïne chez les patients épileptiques. On recommandera de surveiller les concentrations plasmatiques de phénytoïne au début ou à la fin du traitement par l'ésoméprazole.

Voriconazole

L'oméprazole (40 mg une fois par jour) a augmenté la C_{max} et l' AUC_{τ} du voriconazole (un substrat du CYP2C19) de respectivement 15% et 41%.

Cilostazole

L'oméprazole ainsi que l'ésoméprazole agissent comme inhibiteurs du CYP2C19. 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' AUC du cilostazol de respectivement 18% et 26% et d'un de ses métabolites actifs de respectivement 29% et 69%.

Cisapride

Chez des volontaires sains, la prise concomitante de 40 mg d'ésoméprazole a provoqué une augmentation de 32% de l'aire sous la courbe (AUC) de la concentration plasmatique par rapport au

temps, et a prolongé de 31% la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$), mais on n'a constaté aucune augmentation significative des pics de concentration plasmatique du cisapride. Après l'administration de cisapride seul, on a observé une légère prolongation de l'intervalle QT_c qui n'a pas été prolongé davantage lors d'administration concomitante d'ésoméprazole.

Warfarine

Au cours d'un essai clinique, en cas d'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole à des patients traités par de la warfarine, on a constaté que les temps de coagulation se situaient dans les limites recommandées. En utilisation post-marketing, on a cependant relevé quelques cas isolés d'augmentations cliniquement significatives des INR lors de traitement concomitant. Une surveillance est recommandée au début et à la fin d'un traitement concomitant par l'ésoméprazole pendant un traitement avec la warfarine ou d'autres dérivés de la coumarine.

Clopidogrel

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

Dans une étude menée chez des volontaires sains, il y avait une diminution de l'exposition d'au moins 40% du métabolite actif du clopidogrel quand une dose fixe combinée d'ésoméprazole de 20mg et d'ASA de 81 mg était donnée avec du clopidogrel comparée au clopidogrel seul. Cependant, les niveaux maximum des inhibitions de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP) chez ces sujets ont été similaires dans le groupe clopidogrel et clopidogrel + l'association (ésoméprazole + ASA).

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 mesure de précaution, l'utilisation concomitante de clopidogrel doit être déconseillée.

Médicaments investigués sans interaction cliniquement relevante

Amoxicilline et quinidine

L'ésoméprazole n'exerce aucun effet cliniquement significatif sur le profil pharmacocinétique de l'amoxicilline ou de la quinidine.

Naproxène ou rofécoxib

Des études qui ont évalué l'administration concomitante d'ésoméprazole et de naproxène ou de rofécoxib, n'ont mis en évidence aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative pendant des études à court terme.

Effets des autres médicaments sur le profil pharmacocinétique de l'ésoméprazole

Médicaments qui inhibent le CYP2C19 et/ou le CYP3A4

L'ésoméprazole est métabolisé par le CYP2C19 et le CYP3A4. L'administration concomitante d'ésoméprazole et de l'inhibiteur du CYP3A4, la clarithromycine (500 mg 2x/jour) a doublé l'exposition à l'ésoméprazole (AUC). L'administration concomitante de l'ésoméprazole et d'un inhibiteur combiné du CYP2C19 et du CYP3A4 peut résulter en une exposition à l'ésoméprazole plus que doublée. Le voriconazole, inhibiteur du CYP2C19 et du CYP3A4, a augmenté l'AUC_τ de l'ésoméprazole de 280%. Un ajustement de la posologie de l'ésoméprazole n'est pas régulièrement nécessaire dans une de ces deux situations. Cependant, un ajustement de la posologie doit être envisagé chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère et si un traitement à long terme est indiqué. Un traitement à long terme est indiqué chez les adultes et les adolescents (12 ans et plus, voir rubrique 4.1).

Médicaments qui induisent le CYP2C19 et/ou le 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'interactions ont uniquement été réalisées chez les adultes.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

On ne dispose pas de données cliniques suffisantes relatives à l'utilisation de Nexiam chez les femmes enceintes. Les résultats provenant d'études épidémiologiques portant sur l'exposition d'un grand nombre de grossesses au mélange racémique de l'oméprazole n'ont pas mis en évidence de malformations ou d'effets foetotoxiques. Les études sur animaux avec l'ésoméprazole ne révèlent aucun effet nocif direct ou indirect sur le développement de l'embryon et du fœtus. Les études sur animaux réalisées avec le mélange racémique n'ont révélé aucun effet nocif direct ou indirect sur la grossesse, l'accouchement ou le développement post-natal. La prudence s'impose en cas de prescription à une femme enceinte.

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né par 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

On ne sait pas si l'ésoméprazole est excrété dans le lait humain. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de l'ésoméprazole chez les nouveau-nés/nourrissons. On n'utilisera donc pas l'ésoméprazole pendant la période d'allaitement.

Fertilité

Des études effectuées chez l'animal avec un mélange racémique d'oméprazole, administré oralement, 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 des vertiges (peu fréquent) et une vision trouble (rare) ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Si affectés, les patients ne doivent pas conduire des véhicules ou utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Maux de tête, douleur abdominale, diarrhée et nausées sont, entre autres, les réactions indésirables qui ont été le plus fréquemment rapportés dans les études cliniques (et également lors de l'usage après commercialisation). De plus, le profil de sécurité est similaire pour les différentes formulations, les indications de traitement, les groupes d'âges et les populations de patient. Aucune réaction indésirable liée à la dose n'a été identifiée.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été identifiés ou suspectés au cours du programme d'essais cliniques et post-marketing réalisés avec l'ésoméprazole. On n'a mis en évidence aucune relation avec la dose administrée. Les fréquences des effets indésirables sont répertoriées comme suit: très fréquent (> 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

Système de classes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Leucopénie, thrombocytopénie
	Très rare	Agranulocytose, pancytopénie
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angioedème et réaction/choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Oedème périphérique
	Rare	Hyponatrémie
	Fréquence indéterminée	Hypomagnésémie (voir rubrique 4.4); une hypomagnésémie sévère peut être associée à une hypocalcémie. Une hypomagnésémie peut également être associée à une hypokaliémie.
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Insomnies
	Rare	Agitation, confusion, dépression
	Très rare	Agressivité, hallucinations
Affections du système nerveux	Fréquent	Maux de tête
	Peu fréquent	Vertiges, paresthésie, somnolence
	Rare	Troubles gustatifs
Affections oculaires	Rare	Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare	Bronchospasmes
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées/vomissements, polypes des glandes fundiques (bénins)
	Peu fréquent	Bouche sèche
	Rare	Stomatite, candidose gastro-intestinale
	Fréquence indéterminée	Colite microscopique
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques
	Rare	Hépatite avec ou sans jaunisse
	Très rare	Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez des patients atteints d'une maladie hépatique préexistante
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Dermatite, prurit, rash, urticaire
	Rare	Alopécie, photosensibilité
	Très rare	Erythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (NET), réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
	Fréquence indéterminée	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	Arthralgie, myalgie
	Très rare	Faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	Très rare	Néphrite interstitielle; chez certains patients, une insuffisance rénale a été rapportée de manière concomitante
Affections des organes de reproduction et du sein	Très rare	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au	Rare	Malaise, augmentation de la transpiration

Système de classes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
site d'administration		

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 le système national de déclaration – voir [détails](#) ci-dessous.

Pour la Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www-afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Pour le Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9. Surdosage

On ne dispose que d'une expérience très limitée relative à un surdosage délibéré. Les symptômes décrits suite à une dose de 280 mg furent des symptômes gastro-intestinaux et de la faiblesse. Des doses uniques de 80 mg d'ésoméprazole n'ont provoqué aucun effet indésirable. On ne connaît aucun antidote spécifique. L'ésoméprazole est fortement lié aux protéines plasmatiques, et n'est donc pas facilement dialysable. Comme pour n'importe quel cas de surdosage, le traitement sera symptomatique et l'on prendra des mesures générales de soutien.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Médicaments pour les troubles liés à l'acidité, inhibiteur de la pompe à proton, code ATC: A02B C05.

L'ésoméprazole est l'isomère S de l'oméprazole, il réduit la sécrétion d'acide gastrique par un mécanisme d'action très ciblé. C'est un inhibiteur spécifique de la pompe à acide au niveau de la cellule pariétale. Les isomères R et S de l'oméprazole ont une activité pharmacodynamique similaire.

Mécanisme d'action

L'ésoméprazole est une base faible. Il se concentre et prend sa forme active dans le milieu très acide du canalicule sécrétoire de la cellule pariétale où il inhibe l'enzyme H⁺, K⁺-ATPase - la pompe à protons - et inhibe les sécrétions acides basales et stimulées.

Effets pharmacodynamiques

Après administration orale de 20 mg et 40 mg d'ésoméprazole, l'effet se manifeste dans l'heure. Au cours d'administrations répétées pendant 5 jours d'une dose quotidienne de 20 mg d'ésoméprazole, la moyenne du pic d'acide obtenu après stimulation par la pentagastrine diminue de 90% quand on le mesure 6-7 heures après la prise au 5ème jour.

Après 5 jours, une dose orale de 20 mg et 40 mg d'ésoméprazole assure un pH intragastrique supérieur à 4 pendant en moyenne respectivement 13 heures et 17 heures sur une période de 24 heures chez les patients souffrant de reflux gastro-oesophagien symptomatique. La proportion de patients dont le pH intragastrique s'est maintenu au-dessus de 4 pendant au moins 8, 12 et 16 heures après une prise de 20

mg d'ésoméprazole est respectivement de 76%, 54% et 24%. Avec une dose de 40 mg d'ésoméprazole, les proportions correspondantes étaient de 97%, 92% et 56%.

En prenant l'aire sous la courbe comme paramètre supposé de la concentration plasmatique, on peut établir une relation entre l'inhibition de la sécrétion acide et l'exposition.

La cicatrisation d'une oesophagite par reflux par 40 mg d'ésoméprazole se produit approximativement chez 78% des patients après 4 semaines de traitement et chez 93% des patients après 8 semaines.

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.

Un nombre élevé de cellules ECL, susceptibles d'avoir un rapport avec les niveaux élevés de gastrine sérique, a été observé chez les enfants et les adultes lors d'un traitement à long terme avec l'ésoméprazole. Ces résultats sont considérés comme n'ayant aucune pertinence clinique.

Au cours de traitements prolongés par des anti-sécrétoires, on a rapporté une légère augmentation des cas de kystes glandulaires gastriques. Ces modifications sont une conséquence physiologique de la forte inhibition de la sécrétion acide. Elles sont bénignes et semblent être 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 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 des infections par la *Salmonelle*, le *Campylobacter* et, chez les patients hospitalisés, également une éventuelle infection par *Clostridium difficile*.

Population pédiatrique

Maladie du reflux gastro-oesophagien (RGO) chez les enfants de 1 à 11 ans

Dans une étude multicentrique, menée avec des groupes parallèles, 109 patients pédiatriques avec une maladie du reflux gastro-oesophagien (RGO) constatée par endoscopie étaient traités avec NEXIAM à raison d'une prise par jour pendant une période allant jusqu'à 8 semaines pour évaluer la sécurité et la tolérance. La posologie selon le poids du patient était comme suit:

Poids <20 kg: traitement par ésoméprazole 5 mg ou 10 mg en une prise par jour

Poids ≥20 kg: traitement par ésoméprazole 10 mg ou 20 mg en une prise par jour

Les patients étaient catégorisés, par endoscopie, selon la présence ou l'absence d'une oesophagite au stade érosif. 53 patients avaient une oesophagite au stade érosif au début de l'étude. Des 45 patients qui ont été suivis par endoscopie, 42 (93,3%) ont vu leur oesophagite au stade érosif cicatrisée (88,9%) ou améliorée (4,4%) après 8 semaines de traitement.

Maladie du reflux gastro-oesophagien (RGO) chez les enfants de 0 à 11 mois

Dans une étude contrôlée par placebo (98 patients de 1 à 11 mois), l'efficacité et la sécurité d'emploi chez des patients avec des signes et symptômes de RGO ont été évaluées. 1 mg/kg d'ésoméprazole a été donné une fois par jour pendant 2 semaines (en phase ouverte) et 80 patients ont été inclus pour 4 semaines supplémentaires (en double aveugle, phase de traitement-arrêt). Il n'y avait pas de différence significative entre l'ésoméprazole et le placebo pour le critère d'évaluation principal, le temps jusqu'à la discontinuation due à l'aggravation des symptômes.

Dans une étude contrôlée par placebo (52 patients âgés de moins d'1 mois), l'efficacité et la sécurité d'emploi chez des patients avec des symptômes de RGO ont été évaluées. 0,5 mg/kg d'ésoméprazole a été donné une fois par jour pendant 10 jours minimum. Il n'y avait pas de différence significative entre l'ésoméprazole et le placebo pour le critère d'évaluation principal, changement au niveau du nombre d'événements de symptômes de RGO par rapport au début.

Les résultats des études pédiatriques ont également montré que 0,5 mg/kg et 1,0 mg/kg d'ésoméprazole ont réduit le pourcentage moyen du temps de maintien du pH intraoesophagien < 4 chez des enfants âgés respectivement de moins d'1 mois et de 1 à 11 mois

Le profil de sécurité d'emploi semble être similaire que celui observé chez les adultes.

Dans une étude chez des patients pédiatriques (âgés de moins de 1 an à 17 ans) atteints de RGO et recevant un traitement par IPP à long terme, 61% des enfants ont développé des niveaux faibles 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 labile en milieu acide, il est administré par voie orale sous forme de granules à enrobage entérique. *In vivo*, la conversion en isomère R est négligeable. L'absorption de l'ésoméprazole est rapide, le pic plasmatique apparaît approximativement 1-2 heures après la prise. La biodisponibilité absolue est de 64% après une seule dose de 40 mg et augmente jusqu'à 89% après des administrations répétées d'une dose unique journalière. Les valeurs correspondantes pour 20 mg d'ésoméprazole sont respectivement 50% et 68%. La prise de nourriture retarde et diminue en même temps l'absorption d'ésoméprazole bien que ceci n'ait aucune influence significative sur l'activité de l'ésoméprazole sur l'acidité intragastrique.

Distribution

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

Biotransformation

L'ésoméprazole est complètement métabolisé par le système cytochrome P450 (CYP). La majeure partie du métabolisme de l'ésoméprazole dépend de l'enzyme polymorphique CYP2C19, responsable de la formation des métabolites hydroxy- et déméthylé de l'ésoméprazole. Le reliquat dépend d'une autre enzyme isoforme spécifique, le CYP3A4, responsable de la formation de l'ésoméprazole-sulfone, métabolite majeur dans le plasma.

Élimination

Les paramètres mentionnés ci-dessous représentent principalement le profil pharmacocinétique de patients, métabolisateurs rapides, dont l'enzyme CYP2C19 est fonctionnelle.

La clairance totale plasmatique est de 17 l/h après une dose unique et de 9 l/h après des administrations répétées. La demi-vie plasmatique d'élimination est d'environ 1,3 h après administration répétée d'une dose unique journalière. Les métabolites principaux de l'ésoméprazole sont sans effet sur la sécrétion d'acide gastrique. A peu près 80% d'une dose orale d'ésoméprazole sont excrétés sous forme métabolisée dans l'urine, le reste est éliminé dans les fèces. Dans les urines, on retrouve moins de 1% du produit d'origine.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique de l'ésoméprazole a été étudiée pour des doses allant jusqu'à 40 mg deux fois par jour. L'aire sous la courbe (AUC) des concentrations plasmatiques en fonction du temps augmente avec des administrations répétées d'ésoméprazole. Cette augmentation dépend de la dose et se traduit

par une augmentation de l'AUC plus que proportionnelle à la dose après administrations répétées. Cette dépendance par rapport au temps et à la dose est due à la diminution du métabolisme de premier passage et de la clairance systémique, vraisemblablement attribuable à une inhibition de l'enzyme CYP2C19 par l'ésoméprazole et/ou son métabolite sulfoné. L'ésoméprazole est complètement éliminé du plasma entre les différentes prises. Il n'y a aucune tendance à l'accumulation en cas de prise unique journalière.

Populations spéciales de patients

Métaboliseurs lents

A peu près $2,9 \pm 1,5\%$ de la population ont un déficit en enzyme fonctionnelle CYP2C19 et sont appelés métaboliseurs lents. Dans ces cas individuels, le métabolisme de l'ésoméprazole consiste probablement principalement en une catalyse par le CYP3A4. Après des doses répétées de 40 mg d'ésoméprazole une fois par jour, la moyenne de l'aire sous la courbe (AUC) des concentrations plasmatiques en fonction du temps était approximativement de 100% plus élevée chez les métaboliseurs lents que chez les sujets dont l'enzyme CYP2C19 est fonctionnelle (métaboliseurs rapides). Les concentrations du pic plasmatique étaient en moyenne augmentées de 60% environ. Ces observations sont sans conséquence pour la posologie de l'ésoméprazole.

Sexe

Après une dose unique de 40 mg d'ésoméprazole, la moyenne de l'aire moyenne sous la courbe (AUC) des concentrations plasmatiques en fonction du temps est d'environ 30% plus élevée chez les femmes par rapport aux hommes. Aucune différence liée au sexe n'a été constatée après une administration répétée une fois par jour. Ces observations n'ont aucune influence sur la posologie de l'ésoméprazole.

Insuffisance hépatique

En cas de dysfonctionnement hépatique léger à modéré, le métabolisme de l'ésoméprazole peut être perturbé. La vitesse de métabolisation est diminuée en cas d'affection hépatique sévère, l'aire sous la courbe (AUC) des concentrations plasmatiques en fonction du temps d'ésoméprazole est alors doublée. Il ne faut donc pas dépasser une dose maximale de 20 mg chez les patients atteints d'une affection hépatique sévère. On ne constate aucune tendance à l'accumulation de l'ésoméprazole ou de ses métabolites principaux suite à une administration unique journalière.

Insuffisance rénale

On n'a réalisé aucune étude chez les patients dont la fonction rénale est diminuée. On ne s'attend à aucune modification du métabolisme de l'ésoméprazole en cas d'insuffisance rénale, étant donné que le rein est responsable de l'excrétion des métabolites d'ésoméprazole, mais non de celle du composé d'origine.

Personnes âgées

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

Population pédiatrique

Adolescents (12 –18 ans)

Après une administration répétée de doses de 20 mg et 40 mg d'ésoméprazole chez les adolescents de 12 à 18 ans, l'exposition totale (AUC) et le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale en médicaments (t_{max}) étaient comparables à ceux observés chez les adultes.

Enfants (1 –11 ans)

Après administration de doses répétées de 10 mg d'ésoméprazole, l'exposition totale (AUC) était similaire chez les enfants de 1 à 11 ans et l'exposition était similaire à celle observée avec une dose de 20 mg chez les adolescents et les adultes.

Après administration de doses répétées de 20 mg d'ésoméprazole, l'exposition totale (AUC) était plus importante chez les 6 – 11 ans comparativement à la même dose chez les adolescents et les adultes.

5.3. Données de sécurité précliniques

Des études non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, 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 des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique:

Des études de carcinogénéicité menées chez le rat avec le mélange racémique ont mis en évidence, dans l'estomac, une hyperplasie des cellules ECL et des carcinoïdes. Ces effets gastriques observés chez le rat sont le résultat d'une hypergastrinémie continue et prononcée, secondaire à la réduction de la production d'acide gastrique, et sont observés après un traitement à long terme chez des rats traités par des inhibiteurs de la sécrétion gastrique acide.

Aucune donnée de toxicité nouvelle ou inattendue n'a été observée chez les jeunes rats et les jeunes chiens, après administration d'ésoméprazole sur une période allant jusqu'à 3 mois, par comparaison aux animaux adultes.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Granulés d'ésoméprazole

Monostéarate de glycérol 40-55

Hydroxypropylcellulose

Hypromellose

Stéarate de magnésium

Copolymère (1:1) de l'éthylacrylate d'acide méthacrylique (dispersion 30%)

Polysorbate 80

Sphères de sucre (saccharose et amidon de maïs)

Talc

Citrate de triéthyl

Granulés d'excipients

Acide citrique anhydre (pour un ajustement du pH)

Crospovidone

Glucose

Hydroxypropylcellulose

Oxyde de fer jaune (E172)

Gomme xanthane

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

A utiliser dans les 30 minutes après la reconstitution.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte contenant 28 ou 30 sachets. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.
Sachet (contenant les granulés): stratifié formé de 3 couches: polyéthylène téréphtalate (PET), aluminium, polyéthylène de basse densité (PEBD), qui protège les granulés de l'humidité.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Pour les patients qui ont une sonde naso-gastrique ou gastrique

1. Pour une dose de 10 mg, ajouter le contenu d'un sachet à 10 mg dans 15 ml d'eau.
 2. Pour une dose de 20 mg, ajouter le contenu de deux sachets à 10 mg dans 30 ml d'eau.
 3. Remuer.
 4. Laisser reposer quelques minutes jusqu'à épaississement.
 5. Remuer à nouveau.
 6. Introduire la suspension dans une seringue.
 7. Injecter à travers la sonde entérique, de taille française 6 ou plus grande, dans l'estomac dans les 30 minutes qui suivent la reconstitution.
 8. Remplir la seringue avec 15 ml d'eau pour une dose de 10 mg et 30 ml pour une dose de 20 mg.
 9. Agiter et souffler tout le contenu résiduel de la sonde entérique dans l'estomac.
- Toute suspension non utilisée doit être jetée.

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

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

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

NEXIAM 10 mg: BE323942

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

Date de première autorisation: 22/09/2008
Date de renouvellement de l'autorisation: 01/04/2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

05/2025