

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MEDICAMENT

Nexiam 20 mg, comprimés gastro-résistants

Nexiam 40 mg, comprimés gastro-résistants

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

20 mg: Chaque comprimé gastro-résistant contient 22,3 mg d'ésoméprazole magnésium trihydraté, équivalent à 20 mg d'ésoméprazole.

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

#### Excipients à effet notoire:

20 mg: Chaque comprimé gastro-résistant contient 28 mg de saccharose.

40 mg: 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

20 mg: comprimé pelliculé rose pâle, de forme ellipsoïdale, biconvexe, gravé 20 mg sur une face et A/EH sur l'autre.

40 mg: comprimé pelliculé rose, de forme ellipsoïdale, biconvexe, gravé 40 mg sur une face et A/EI sur l'autre.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

Les comprimés de Nexiam sont indiqués chez les adultes dans:

#### **Maladie du reflux gastro-oesophagien (RGO)**

- traitement de l'oesophagite érosive par reflux
- traitement à long terme des patients avec une oesophagite cicatrisée dans le but d'éviter des récurrences
- traitement symptomatique de la maladie du reflux gastro-oesophagien (RGO)

#### **En association avec un traitement antibactérien approprié pour l'éradication d'*Helicobacter pylori* et**

- la cicatrisation de l'ulcère duodénal associé à la présence d'*Helicobacter pylori* et
- la prévention de la récurrence d'ulcères peptiques chez les patients souffrant d'ulcères associés à la présence d'*Helicobacter pylori*

#### **Patients qui ont besoin d'un traitement chronique par des produits anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

- cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS
- prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risque

## Traitement de prolongation après la prévention initiée en i.v. d'une récurrence hémorragique d'ulcères peptiques

### Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison

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

#### Maladie du reflux gastro-oesophagien (RGO)

- traitement de l'œsophagite érosive par reflux
- traitement à long terme des patients avec une œsophagite cicatrisée dans le but d'éviter des récurrences
- traitement symptomatique de la maladie du reflux gastro-oesophagien (RGO)

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

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Posologie

##### Adultes

##### *Maladie du reflux gastro-oesophagien (RGO)*

- Traitement de l'œsophagite érosive par reflux  
40 mg 1x/jour pendant 4 semaines.  
On recommandera un traitement additionnel de 4 semaines chez les patients dont l'œsophagite n'est pas cicatrisée ou qui présentent des symptômes persistants.
- Traitement à long terme des patients avec une œsophagite cicatrisée dans le but d'éviter les récurrences  
20 mg 1x/jour.
- Traitement symptomatique de la maladie du reflux gastro-oesophagien (RGO)  
20 mg 1x/jour en l'absence d'œsophagite. Si les symptômes ne sont pas sous contrôle au bout de 4 semaines, il faudra pousser plus loin les investigations. Une fois les symptômes disparus, on pourra obtenir un contrôle ultérieur des symptômes en prescrivant 20 mg 1x/jour. « Un traitement à la demande » (« on demand ») avec 20 mg 1x/jour quand c'est nécessaire peut être suivi. Le contrôle ultérieur des symptômes par un traitement à la demande n'est pas conseillé chez les patients traités par des AINS, présentant un risque d'ulcères gastriques et duodénaux.

##### *En association avec un traitement antibactérien approprié pour l'éradication d'Helicobacter pylori et*

- la cicatrisation de l'ulcère duodénal associé à la présence d'Helicobacter pylori et
- la prévention de la récurrence d'ulcères peptiques chez les patients souffrant d'ulcère associé à la présence d'Helicobacter pylori.  
20 mg de Nexiam avec 1 g d'amoxicilline et 500 mg de clarithromycine: chacun 2 x/jour pendant 7 jours.

##### *Patients qui ont besoin d'un traitement chronique par AINS*

- Cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS  
La dose habituelle est de 20 mg 1 fois par jour. La durée du traitement est de 4 à 8 semaines.
- Prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risque  
20 mg 1 fois par jour.

*Traitement de prolongation après la prévention initiée en i.v. d'une récurrence hémorragique d'ulcères peptiques*

40 mg une fois par jour pendant 4 semaines après la prévention initiée en i.v. d'une récurrence hémorragique d'ulcères peptiques.

*Traitement du syndrome Zollinger-Ellison*

La dose de départ recommandée est Nexiam 40 mg deux fois par jour. La dose devra ensuite être adaptée individuellement et le traitement devra être poursuivi aussi longtemps que la situation clinique l'exige. Sur base des données cliniques disponibles, la plupart des patients peuvent être contrôlés avec des doses d'ésoméprazole allant de 80 mg à 160 mg par jour. Avec des doses supérieures à 80 mg par jour, la dose doit être divisée et donnée deux fois par jour.

Populations spéciales

*Insuffisance rénale*

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire en cas de troubles de la fonction 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 de troubles de la fonction hépatique légers à modérés. En cas de troubles de la fonction hépatique sévères, une dose maximale de 20 mg de Nexiam ne peut pas être dépassée (voir rubrique 5.2).

*Patients âgés*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés.

Population pédiatrique

Adolescents à partir de l'âge de 12 ans

*Maladie du reflux gastro-oesophagien (RGO)*

- Traitement de l'œsophagite érosive par reflux

40 mg 1x/jour pendant 4 semaines.

On recommandera un traitement additionnel de 4 semaines chez les patients dont l'œsophagite n'est pas cicatrisée ou qui présentent des symptômes persistants.

- Traitement à long terme des patients avec une œsophagite cicatrisée dans le but d'éviter les récurrences

20 mg 1x/jour.

- Traitement symptomatique de la maladie du reflux gastro-oesophagien (RGO)

20 mg 1x/jour en l'absence d'œsophagite. Si les symptômes ne sont pas sous contrôle au bout de 4 semaines, il faudra pousser plus loin les investigations. Une fois les symptômes disparus, on pourra obtenir un contrôle ultérieur des symptômes en prescrivant 20 mg 1x/jour.

*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, concernant la résistance bactérienne, la durée du traitement (le plus souvent 7 jours, mais cette durée peut atteindre parfois 14 jours) et l'utilisation adéquate d'antibiotiques.

Le traitement doit être surveillé par un spécialiste.

La posologie recommandée est la suivante:

Poids	Posologie
30-40 kg	Association avec deux antibiotiques: Nexiam 20 mg, amoxicilline 750 mg et clarithromycine 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, amoxicilline 1 g et clarithromycine 500 mg sont tous administrés ensemble deux fois par jour pendant 1 semaine.

#### Enfants de moins de 12 ans

Pour la posologie des patients âgés de 1 à 11 ans, se reporter au RCP de Nexiam sachet.

#### Mode d'administration

Les comprimés doivent être avalés en entier avec un liquide. Les comprimés ne peuvent être ni mâchés, ni écrasés.

Chez les patients souffrant de problèmes de déglutition, les comprimés peuvent également être dispersés dans un demi-verre d'eau plate. On ne peut pas utiliser d'autres liquides, vu que l'enrobage entérique peut être dissout. Agitez le mélange jusqu'à ce que les comprimés soient désintégrés et buvez le liquide et les granules immédiatement ou dans les 30 minutes. Rincez le verre avec un demi-verre d'eau et buvez également ce liquide. Les granules ne peuvent être ni mâchés, ni écrasés.

Chez les patients incapables d'avaler, les comprimés peuvent être dispersés dans de l'eau plate et administrés par sonde gastrique. Il est important de tester soigneusement l'adéquation de la seringue et de la sonde choisie. Veuillez consulter les instructions pour la préparation et l'administration dans 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 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, hématemèse 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 ainsi le diagnostic.

#### Utilisation à long terme

On surveillera régulièrement les patients traités à long terme (plus particulièrement lorsque le traitement dépasse un an).

#### 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.

#### Eradication de *Helicobacter pylori*

Quand on prescrit de l'ésoméprazole pour l'éradication de *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

Un traitement par des inhibiteurs de la pompe à protons peut conduire à un risque légèrement accru d'infections gastro-intestinales, telles que par les *Salmonelles* et 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'améliorait 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 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 graves (SCAR - Serious cutaneous adverse reactions)

Les effets indésirables cutanés graves (SCAR) tels que l'érythème polymorphe (EM), le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), qui peuvent mettre la vie en danger, 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

Ce médicament contient du saccharose. 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.

#### Sodium

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

#### 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 l'ésoméprazole 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; 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 a rapporté 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'avait 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'avait aucun effet sur l'exposition à l'amprénavir (avec et sans administration concomitante de ritonavir). Un traitement par l'oméprazole 40 mg, une fois par jour, n'avait 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 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 particulièrement 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' $AUC_{\tau}$  du voriconazole (un substrat du CYP2C19) de respectivement 15% et 41%.

#### Cilostazol

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 et de cisapride 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 (voir également la rubrique 4.4).

#### Warfarine

Au cours d'une étude 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 durant 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 de presque 40% du métabolite actif du clopidogrel quand une dose fixe combinée d'ésoméprazole de 20 mg 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 d'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 d'un 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<sub>τ</sub> de l'oméprazole de 280%. Un ajustement de la posologie de l'ésoméprazole n'est pas régulièrement nécessaire dans une de ces 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.

##### 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 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 maternel 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 le 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 réalisés avec l'ésoméprazole et en post-marketing. 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 ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système de classes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Leucopénie, thrombocytopénie
	Très rare	Agranulocytose, pancytopenie
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

Système de classes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
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 site d'administration	Rare	Malaise, augmentation de la transpiration

#### 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, Division Vigilance,  
Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou  
Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)  
e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

Pour le Luxembourg :  
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy  
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)  
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois  
Rue du Morvan  
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX  
Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87  
E-mail : [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr)

ou

Direction de la Santé  
Division de la Pharmacie et des Médicaments  
20, rue de Bitbourg  
L-1273 Luxembourg-Hamm Tél. : (+352) 2478 5592

E-mail : [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu)

Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

#### 4.9. Surdosage

On ne dispose que d'une expérience très limitée relative à un surdosage délibéré. Les symptômes décrits pour une dose de 280 mg d'ésoméprazole 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, inhibiteurs 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 spécifique 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, 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.

Une semaine de traitement par 2 x 20 mg d'ésoméprazole/jour et des antibiotiques appropriés éradique avec succès *Helicobacter pylori* dans 90% des cas environ.

Après le traitement d'éradication d'une semaine, il n'est pas nécessaire de prescrire une monothérapie par anti-sécrétoires pour guérir efficacement l'ulcère et pour faire disparaître les symptômes en cas d'ulcères duodénaux non compliqués.

Dans une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, les patients avec un ulcère peptique hémorragique confirmé par endoscopie et caractérisé comme Forrest Ia, Ib, IIa ou IIb (respectivement 9%, 43%, 38% et 10%) ont été randomisés pour recevoir soit Nexiam en solution pour perfusion (n=375) soit le placebo (=389). Suite à une hémostase endoscopique, les patients ont reçu soit une perfusion intraveineuse de 80 mg d'ésoméprazole sur une période de 30 minutes suivie par 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 en posologie ouverte 40 mg de Nexiam par voie orale pendant 27 jours pour la suppression acide. La fréquence de récurrences hémorragiques dans les 3 jours était de 5,9% dans le groupe traité par Nexiam comparativement à 10,3% pour le groupe placebo. 30 jours après le traitement, la fréquence de récurrences hémorragiques dans le groupe traité par Nexiam comparativement au groupe placebo était de 7,7% versus 13,6%.

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 le *Clostridium difficile*.

#### Efficacité clinique

Dans deux études versus ranitidine comme comparateur actif, Nexiam s'est révélé meilleur dans la cicatrisation des ulcères gastriques chez les patients utilisant des AINS, y compris les AINS COX-2 sélectifs.

Dans deux études versus placebo comme comparateur, Nexiam s'est montré meilleur dans la prévention des ulcères gastriques et duodénaux chez les patients traités par des AINS (âgés de plus de 60 ans et/ou souffrant d'un ulcère antérieur), y compris les AINS COX-2 sélectifs.

#### Population pédiatrique

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 l'absorption d'ésoméprazole bien que ceci n'ait aucun effet significatif 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 plasmatiques est de 97% pour l'ésoméprazole.

### 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, métaboliseurs rapides, dont l'enzyme CYP2C19 est fonctionnelle.

La clairance totale plasmatique est de 17 l/h environ 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. 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.

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.

### 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 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 chez les patients souffrant 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, l'exposition totale (AUC) et le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale en médicaments ( $t_{max}$ ) chez les personnes âgées de 12 à 18 ans étaient comparables à ceux observés chez les adultes pour les deux doses d'ésoméprazole.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

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 et des carcinoïdes des cellules ECL. 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.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Monostéarate de glycérol 40-55,  
hyprolose,  
hypromellose,  
oxydes de fer (comprimés de 20 mg: brun-rougeâtre et jaune; comprimés de 40 mg: brun-rougeâtre)  
(E172),  
stéarate de magnésium,  
copolymère (1:1) de l'éthylacrylate de l'acide méthacrylique (dispersion 30%),  
cellulose microcristalline,  
paraffine synthétique,  
macrogols,  
polysorbate 80,  
crospovidone,  
stéarylfumarate de sodium,  
sphères de sucre (saccharose et amidon de maïs),  
talc,  
dioxyde de titane (E171),  
citrate de triéthyl.

## 6.2. Incompatibilités

Sans objet

## 6.3. Durée de conservation

3 ans

Zones de climat III-IV: 2 ans pour les comprimés de 40 mg et 18 mois pour les comprimés de 20 mg.

## 6.4. Précautions particulières de conservation

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

Conserver le récipient (flacon) soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Conserver dans l'emballage d'origine (plaquette) à l'abri de l'humidité.

## 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

- Flacon en polyéthylène avec une bague d'invulnérabilité, capuchon à visser en polypropylène muni d'une capsule de dessicant.
- Plaquette en aluminium.

20 mg, 40 mg: flacons de 2, 5, 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 100, 140 (5x28) comprimés.

20 mg, 40 mg: plaquettes en étui-portefeuille et/ou en carton 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, remplissez-la de 25 ml d'eau environ et laissez approximativement 5 ml d'air.



Avec certaines sondes, il sera nécessaire de disperser le comprimé dans 50 ml d'eau afin d'éviter le colmatage de la sonde par les particules.

2. Agitez aussitôt la seringue pendant 2 minutes environ afin de disperser le comprimé.
3. Tenez la seringue avec l'embout vers le haut et vérifiez qu'il n'est pas colmaté.
4. Reliez la seringue à la sonde en la maintenant dans cette position.
5. Agitez la seringue et placez-la avec l'embout vers le bas. Injectez immédiatement 5-10 ml dans la sonde. Retournez ensuite la seringue et agitez (la seringue doit être dirigée avec l'embout vers le haut pour éviter le colmatage).
6. Tournez la seringue l'embout vers le bas et injectez immédiatement une autre fraction de 5 à 10 ml dans la sonde. Répétez ce processus jusqu'à ce que la seringue soit vide.
7. Remplissez la seringue avec 25 ml d'eau et laissez 5 ml d'air, répétez l'étape n° 5 si nécessaire afin d'éliminer tout sédiment dans la seringue. Avec certaines sondes, un volume de 50 ml d'eau sera nécessaire.

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

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

## **8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Nexiam 20 mg (plaquette): BE215826  
Nexiam 20 mg (flacon): BE215792  
Nexiam 40 mg (plaquette): BE215887  
Nexiam 40 mg (flacon): BE215853

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 11/08/2000.  
Date de renouvellement de l'autorisation: 01/04/2011.

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation: 01/2022