

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nexium Control 20 mg, comprimés gastro-résistants

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé gastro-résistant contient 20 mg d'ésoméprazole (sous forme de magnésium trihydraté)

### Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé gastro-résistant contient 28 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant.

Comprimé pelliculé, rose pâle, oblong, biconvexe gravé 20 mg sur une face et A/EH sur l'autre face.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Nexium Control est indiqué dans le traitement à court terme des symptômes du reflux gastro-œsophagien (par exemple pyrosis et régurgitation acide) chez l'adulte.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

La dose recommandée est de 20 mg d'ésoméprazole (un comprimé) par jour.

La prise des comprimés pendant 2 ou 3 jours consécutifs peut être nécessaire pour obtenir une amélioration des symptômes. La durée du traitement peut aller jusqu'à 2 semaines. Une fois les symptômes disparus, le traitement doit être arrêté.

En cas de persistance des symptômes après 2 semaines de traitement continu, il doit être conseillé au patient de consulter un médecin.

#### Populations spécifiques

##### *Patients présentant une insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. Les patients présentant une insuffisance rénale sévère doivent être traités avec précaution en raison de l'expérience limitée chez ces patients (voir rubrique 5.2).

##### *Patients présentant une insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Cependant, les patients présentant une insuffisance hépatique sévère doivent être conseillés par un médecin avant de prendre Nexium Control (voir rubriques 4.4 et 5.2).

##### *Personnes âgées (≥ 65 ans)*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

### *Population pédiatrique*

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Nexium Control dans la population pédiatrique de moins de 18 ans dans l'indication: « traitement à court terme des symptômes du reflux gastro-œsophagien (par exemple pyrosis et régurgitation acide) ».

### Mode d'administration

Les comprimés doivent être avalés entiers avec un demi-verre d'eau. Les comprimés ne doivent pas être mâchés ni croqués.

Par ailleurs, le comprimé peut être délité dans un demi-verre d'eau non gazeuse. Aucun autre liquide ne doit être utilisé car l'enrobage entérique peut être dissous. Mélanger la solution jusqu'à ce que le comprimé soit désintégré. La solution avec les granules doit être ingérée immédiatement ou dans les 30 minutes. Le verre doit être rincé avec un demi-verre d'eau et l'eau doit être ingérée. Les granules ne doivent pas être mâchés ni croqués.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à l'ésoméprazole, aux dérivés benzimidazolés ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1).

L'ésoméprazole ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec le nelfinavir (voir rubrique 4.5).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Général

Il est conseillé aux patients de prendre un avis médical en cas de :

- perte de poids significative et non intentionnelle, vomissements répétés, dysphagie, hématomène ou méléna et en cas de suspicion ou de présence d'un ulcère gastrique, l'éventualité d'une malignité doit être exclue car un traitement avec l'ésoméprazole peut atténuer les symptômes et retarder le diagnostic.
- antécédents d'ulcère gastrique ou de chirurgie digestive.
- traitement symptomatique continu contre l'indigestion ou les brûlures d'estomac depuis 4 semaines ou plus.
- jaunisse ou maladie hépatique grave.
- apparition de nouveaux symptômes ou de modification récente des symptômes chez des patients âgés de plus de 55 ans

Les patients souffrant de troubles persistants et récidivants de type digestion difficile (dyspepsie) ou brûlures d'estomac (pyrosis) doivent régulièrement consulter leur médecin. Les patients âgés de plus de 55 ans prenant quotidiennement des médicaments non soumis à prescription en raison d'une digestion difficile ou de brûlures d'estomac doivent en informer leur pharmacien ou leur médecin.

Les patients ne doivent pas prendre Nexium Control comme médicament préventif au long cours.

Un traitement par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) peut conduire à une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales, notamment à *Salmonella* et *Campylobacter*, et éventuellement à *Clostridium difficile* chez des patients hospitalisés (voir rubrique 5.1).

Les patients doivent consulter leur médecin avant de prendre ce médicament si une endoscopie ou un test respiratoire à l'urée sont prévus.

#### Association avec d'autres médicaments

L'association de l'ésoméprazole avec l'atazanavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). Si l'association de l'atazanavir avec un inhibiteur de la pompe à protons est jugée indispensable, une surveillance clinique étroite est recommandée associée à une augmentation de la dose d'atazanavir à 400 mg avec 100 mg de ritonavir. Une dose de 20 mg d'ésoméprazole ne doit pas être dépassée.

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 médicaments métabolisés par le CYP2C19 doit être envisagé. Une interaction entre le clopidogrel et l'ésoméprazole a été observée. La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. L'utilisation concomitante d'ésoméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée (voir rubrique 4.5).

Les patients ne doivent pas prendre un autre IPP ou anti-H<sub>2</sub> de manière concomitante.

#### Saccharose

Ce médicament contient des sphères de sucre (saccharose). Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

#### Interférence avec les tests de laboratoire

Une augmentation du taux de Chromogranine A (CgA) peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines. Afin d'éviter cette interférence, le traitement par ésoméprazole doit être momentanément arrêté 5 jours avant le dosage de CgA.

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

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

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

Comme l'ésoméprazole est un énantiomère de l'oméprazole, les interactions rapportées avec l'oméprazole sont à prendre en considération.

#### Inhibiteurs de protéases

Il a été rapporté une interaction entre l'oméprazole et certains inhibiteurs de protéases. L'importance clinique et les mécanismes de ces interactions ne sont pas toujours connus. L'augmentation du pH gastrique lors d'un traitement par l'oméprazole peut modifier l'absorption des inhibiteurs de protéases. Il existe d'autres mécanismes d'interactions possibles qui se font via l'inhibition du CYP2C19.

Pour l'atazanavir et le nelfinavir, une diminution des concentrations plasmatiques de ces médicaments a été rapportée lorsqu'ils sont administrés de façon concomitante avec l'oméprazole ; l'administration concomitante d'oméprazole et de ces médicaments n'est donc pas recommandée. L'administration concomitante de l'oméprazole (40 mg, en une prise par jour) avec l'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg chez des volontaires sains, a entraîné une diminution substantielle des concentrations plasmatiques de l'atazanavir (une diminution d'environ 75% de l'ASC, de la C<sub>max</sub> et de la C<sub>min</sub>). L'augmentation de la posologie de l'atazanavir à 400 mg n'a pas compensé l'effet de l'oméprazole sur les concentrations plasmatiques de l'atazanavir. L'administration concomitante d'oméprazole (20 mg, une fois par jour) et d'atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg chez des volontaires sains a entraîné une diminution d'environ 30% de l'exposition à l'atazanavir, en comparaison à l'exposition observée après l'administration d'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg une fois par jour, sans oméprazole 20 mg une fois par jour. L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg, une fois par jour) a diminué de 36 à 39% les moyennes de l'ASC, de la C<sub>max</sub> et de la C<sub>min</sub> du nelfinavir et de 75 à 92% les moyennes de l'ASC, de la C<sub>max</sub> et de la C<sub>min</sub> de son métabolite pharmacologiquement actif M8. Du fait de la similarité des effets pharmacodynamiques et des propriétés pharmacocinétiques de l'oméprazole et de l'ésoméprazole, l'administration concomitante d'ésoméprazole et d'atazanavir n'est pas recommandée et l'administration concomitante d'ésoméprazole et de nelfinavir est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Pour le saquinavir (en association avec le ritonavir), une augmentation de la concentration plasmatique (de 80 à 100%) a été rapportée lors d'un traitement concomitant avec l'oméprazole (40 mg une fois par jour). Un traitement avec l'oméprazole 20 mg une fois par jour n'a pas modifié l'exposition au darunavir (associé au ritonavir), ni celle à l'amprénavir (associé au ritonavir).

Un traitement avec l'ésoméprazole 20 mg, une fois par jour, n'a pas modifié l'exposition à l'amprénavir (associé ou non au ritonavir). Un traitement avec l'oméprazole 40 mg une fois par jour n'a pas modifié l'exposition au lopinavir (associé au ritonavir).

#### Méthotrexate

Une augmentation des concentrations de méthotrexate a été observée chez certains patients en cas d'administration concomitante de méthotrexate avec les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Lors de l'administration de fortes doses de méthotrexate, un arrêt provisoire du traitement par ésoméprazole peut être nécessaire.

#### Tacrolimus

Une augmentation des concentrations sériques du tacrolimus a été rapportée en cas d'administration concomitante de tacrolimus et d'ésoméprazole. Une surveillance renforcée des concentrations du tacrolimus et de la fonction rénale (clairance de la créatinine) doit être effectuée et la posologie du tacrolimus doit être adaptée si besoin.

#### Médicaments dont l'absorption est dépendante du pH

L'inhibition de l'acide gastrique au cours d'un traitement avec l'ésoméprazole et d'autres IPPs pourrait diminuer ou augmenter l'absorption de médicaments si celle-ci est dépendante du pH gastrique. L'absorption de médicaments pris par voie orale tels que le kétoconazole, l'itraconazole et l'erlotinib peut diminuer pendant le traitement par l'ésoméprazole et l'absorption de la digoxine peut augmenter pendant le traitement par l'ésoméprazole.

Un traitement concomitant avec de l'oméprazole (20 mg par jour) et de la digoxine chez des sujets sains a augmenté la biodisponibilité de la digoxine de 10% (jusqu'à 30% chez deux des dix sujets). Une toxicité de la digoxine a rarement été rapportée. Cependant, une attention particulière doit être portée lorsque l'ésoméprazole est donné à fortes 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, principale enzyme de métabolisation de l'ésoméprazole. De ce fait, lors d'une administration concomitante avec des médicaments métabolisés par le CYP2C19, tels que la warfarine, la phénytoïne, le citalopram, l'imipramine, la clomipramine, le diazépam, etc., les concentrations plasmatiques de ces médicaments peuvent être augmentées et une réduction des doses peut être nécessaire. Dans le cas du clopidogrel, prodrogue transformée en son métabolite actif via le CYP2C19, les concentrations plasmatiques du métabolite actif peuvent être diminuées.

#### Warfarine

Un essai clinique a montré que lors de l'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole chez les patients traités par warfarine, les temps de coagulation restent dans les valeurs normales. Cependant depuis la mise sur le marché, quelques cas isolés d'élévation de l'INR cliniquement significatifs ont été rapportés lors d'un traitement concomitant. Une surveillance est recommandée à l'initiation et à la fin du traitement concomitant de l'ésoméprazole avec la warfarine ou d'autres dérivés coumariniques.

#### Clopidogrel

Les résultats des études chez les sujets sains ont montré une interaction pharmacocinétique (PK)/pharmacodynamique (PD) entre le clopidogrel (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) entraînant une diminution de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel de 40% en moyenne et une diminution de l'inhibition maximale de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP) de 14% en moyenne.

Dans une étude chez des sujets sains, une diminution de l'exposition d'environ 40% du métabolite actif du clopidogrel a été observée lors de la prise d'une association fixe d'ésoméprazole 20 mg et d'acide acétylsalicylique (AAS) 81 mg avec du clopidogrel en comparaison avec le clopidogrel seul. Cependant, les niveaux maximum d'inhibition de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP) chez ces patients étaient identiques dans les deux groupes.

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

#### Phénytoïne

L'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole conduit à une augmentation de 13% des concentrations plasmatiques de phénytoïne chez les patients épileptiques. Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques de la phénytoïne lors de la mise en œuvre ou à l'arrêt du traitement avec l'ésoméprazole.

#### Voriconazole

L'oméprazole (à la dose de 40 mg en une prise par jour) a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques du voriconazole (un substrat du CYP2C19), avec la  $C_{max}$  et l'ASC $\tau$  augmentés respectivement de 15% et 41%.

#### Cilostazol

Comme l'oméprazole, l'ésoméprazole est un inhibiteur du CYP2C19. Dans une étude en cross-over, l'oméprazole administré à la dose de 40 mg à des sujets sains a augmenté la  $C_{max}$  et l'ASC du cilostazol de 18 et 26% respectivement, et de l'un de ses métabolites actifs de 29 et 69% respectivement.

#### Cisapride

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

#### Diazépam

Une administration concomitante de 30 mg d'ésoméprazole a entraîné une diminution de 45% de la clairance du métabolite du diazépam, métabolisé par le CYP2C19.

#### Médicaments sans interaction cliniquement significative

##### Amoxicilline et quinidine

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

##### Naproxène ou rofécoxib

Des études à court terme évaluant l'administration concomitante d'ésoméprazole avec du naproxène ou du rofécoxib n'ont pas montré d'interaction pharmacocinétique cliniquement significative.

#### Effets des autres médicaments sur la 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 avec un inhibiteur du CYP3A4, la clarithromycine (500 mg deux fois par jour), conduit à un doublement de l'exposition (ASC) à l'ésoméprazole. L'administration concomitante d'ésoméprazole et d'un inhibiteur combiné du CYP2C19 et du CYP3A4, peut entraîner une augmentation de plus du double de l'exposition à l'ésoméprazole. Le voriconazole, inhibiteur des CYP2C19 et CYP3A4 a entraîné une augmentation de l'ASC $\tau$  de l'oméprazole de 280%. Un

ajustement systématique de la dose de l'ésoméprazole n'est pas nécessaire dans l'une ou l'autre de ces situations. Cependant, un ajustement de la dose doit être envisagé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, et si un traitement au long cours est indiqué.

#### Médicaments qui induisent le CYP2C19 et/ou le CYP3A4

Des médicaments connus pour induire le CYP2C19 ou le CYP3A4 ou les deux (comme la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*)) peuvent conduire à une diminution des taux sériques d'ésoméprazole par augmentation du métabolisme de l'ésoméprazole.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

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

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Nexium Control pendant la grossesse.

#### Allaitement

On ne sait pas si l'ésoméprazole/métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de l'ésoméprazole chez les nouveau-nés/nourrissons.

L'ésoméprazole ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

#### Fertilité

Les études effectuées chez l'animal avec le mélange racémique d'oméprazole, administré par voie orale, n'indiquent pas d'effet 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 ou à utiliser des machines. Des effets indésirables tels que sensations vertigineuses et troubles visuels sont peu fréquents (voir rubrique 4.8). Les patients présentant ce type d'effets indésirables ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité d'emploi

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

#### Résumé tabulé des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés ou suspectés au cours des essais cliniques de l'ésoméprazole et depuis sa mise sur le marché. Les effets indésirables sont classés par fréquence selon la convention MedDRA: très fréquent  $\geq 1/10$  ; fréquent  $\geq 1/100$  ;  $< 1/10$  ; peu fréquent  $\geq 1/1000$  ;  $< 1/100$  ; rare  $\geq 1/10\ 000$  ;  $< 1/1000$  ; très rare  $< 1/10\ 000$  ; fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Rare</b>	<b>Très rare</b>	<b>Indéterminé</b>
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			leucopénie, thrombocytopénie	Agranulocytose, pancytopenie	

	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Rare</b>	<b>Très rare</b>	<b>Indéterminé</b>
<b>Affections du système immunitaire</b>			Réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angio-œdème, réaction/choc anaphylactique.		
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		œdème périphérique	hyponatrémie		hypomagnésémie, une hypomagnésémie sévère peut être associée à une hypocalcémie; une hypomagnésémie peut aussi entraîner une hypokaliémie
<b>Affections psychiatriques</b>		insomnie	agitation, confusion, dépression	agressivité, hallucinations	
<b>Affections du système nerveux</b>	céphalées	sensations vertigineuses, paresthésie, somnolence	troubles du goût		
<b>Affections oculaires</b>			vision trouble		
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>		vertiges			
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>			bronchospasme		
<b>Affections gastro-intestinales</b>	douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées /vomissements	sécheresse buccale	stomatite et candidose gastro-intestinale		colite microscopique
<b>Affections hépatobiliaires</b>		augmentation des enzymes hépatiques	hépatite avec ou sans ictère	insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients ayant une maladie hépatique pré-existante	

	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Rare</b>	<b>Très rare</b>	<b>Indéterminé</b>
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		dermatite, prurit, rash, urticaire	alopécie, photosensibilité	érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique)	
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>			arthralgie, myalgie	faiblesse musculaire	
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>				néphrite interstitielle	
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>				gynécomastie	
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>			malaise, augmentation de la sudation		

#### 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 [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

À ce jour, l'expérience relative à un surdosage volontaire est très limitée. Les symptômes décrits lors d'une prise de 280 mg sont des symptômes gastro-intestinaux et des signes de fatigue. Des doses uniques de 80 mg d'ésoméprazole ont été bien tolérées. Il n'existe pas d'antidote spécifique connu. L'ésoméprazole est fortement lié aux protéines plasmatiques et donc n'est pas aisément dialysable. En cas de surdosage, un traitement symptomatique approprié doit être instauré.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les troubles de l'acidité, inhibiteurs de la pompe à protons.

Code ATC : A02B C05.

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

### Mécanisme d'action

L'ésoméprazole est une base faible. Il est concentré et converti en forme active dans l'environnement hautement acide des canalicules sécrétoires de la cellule pariétale, où il inhibe l'enzyme H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase (la pompe à protons), la sécrétion acide basale et la sécrétion acide stimulée.

### Effets pharmacodynamiques

Après administration orale de 20 mg et 40 mg d'ésoméprazole, l'effet survient dans un délai d'une heure. Après administrations répétées de 20 mg d'ésoméprazole en une prise pendant 5 jours, le pic moyen d'acide obtenu après stimulation par la pentagastrine diminue de 90% au 5<sup>ème</sup> jour, 6-7 heures après la prise.

Après 5 jours de prises orales de 20 mg et 40 mg d'ésoméprazole, un pH intragastrique supérieur à 4 était maintenu respectivement pendant en moyenne 13 heures et 17 heures sur 24 heures chez les patients souffrant de reflux gastro-œsophagien symptomatique (RGO). Les pourcentages 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 sont respectivement de 76%, 54% et 24%. Avec une dose de 40 mg, les pourcentages correspondants étaient de 97%, 92% et 56%.

En utilisant l'aire sous la courbe comme paramètre reflétant la concentration plasmatique, une relation entre l'inhibition de la sécrétion acide et l'exposition a été démontrée.

Au cours du traitement par les anti-sécrétoires, la concentration de gastrine dans le sérum augmente en réponse à la réduction de la sécrétion gastrique acide. La CgA augmente également à cause de la diminution de l'acidité gastrique.

Une augmentation du nombre de cellules ECL en relation possible avec l'augmentation des concentrations sériques de la gastrine a été observée chez certains patients traités au long cours avec l'ésoméprazole.

La diminution de l'acidité gastrique, quelle qu'en soit la cause, notamment celle induite par les inhibiteurs de la pompe à protons IPPs, augmente dans l'estomac le nombre de bactéries que l'on trouve normalement dans le tube digestif. Le traitement par IPPs pourrait augmenter légèrement le risque d'infections gastro-intestinales dues à des germes tels que par *Salmonella et Campylobacter* et, éventuellement par *Clostridium difficile* chez des patients hospitalisés.

### Efficacité clinique

Il a été démontré que l'ésoméprazole 20 mg, traite efficacement les brûlures d'estomac fréquentes chez les sujets recevant une dose par 24 heures pendant 2 semaines. Dans deux études pivots multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo, 234 sujets ayant des antécédents récents de brûlures d'estomac fréquentes ont été traités avec 20 mg d'ésoméprazole pendant 4 semaines. Les symptômes associés au reflux acide (tels que les brûlures d'estomac et les régurgitations acides) ont été évalués rétrospectivement sur une période de 24 heures. Dans les deux études, l'ésoméprazole 20 mg a été significativement plus efficace que le placebo sur le critère principal, la résolution complète des brûlures d'estomac définie par l'absence de brûlures d'estomac au cours des 7 jours précédant la visite finale (33,9% - 41,6% vs 11,9% - 13,7% pour le placebo ( $p < 0,001$ )). Le critère secondaire, à savoir la résolution complète des brûlures d'estomac définie comme l'absence de brûlures d'estomac consignées dans le journal du patient pendant 7 jours consécutifs, était statistiquement significatif aussi bien à la semaine 1 (10,0% - 15,2% vs 0,9% - 2,4% sous placebo,  $p = 0,014$ ,  $p < 0,001$ ) qu'à la semaine 2 (25,2% - 35,7% vs 3,4% - 9,0% sous placebo,  $p < 0,001$ ).

Les autres critères secondaires étaient concordants avec le critère principal, y compris le soulagement des brûlures d'estomac aux semaines 1 et 2, le pourcentage de journées de 24 heures sans brûlures d'estomac aux semaines 1 et 2, la sévérité moyenne des brûlures d'estomac aux semaines 1 et 2 et le temps d'obtention de la première résolution et de la résolution durable des brûlures d'estomac sur une période de 24 heures et pendant la nuit, en comparaison avec le placebo. Environ 78% des sujets recevant 20 mg d'ésoméprazole ont rapporté une première résolution des brûlures d'estomac pendant la première semaine de traitement contre 52% à 58% des sujets sous placebo. Le temps d'obtention d'une

résolution durable des brûlures d'estomac, définie par 7 journées consécutives sans brûlure d'estomac depuis la première constatation des brûlures d'estomac, était significativement plus court dans le groupe recevant 20 mg d'ésoméprazole (39,7% - 48,7% au jour 14 vs 11,0% - 20,2% sous placebo). Le temps médian d'obtention de la première résolution des brûlures d'estomac nocturnes était de 1 jour, cette valeur était statistiquement significative par rapport au placebo dans une étude ( $p = 0,048$ ) et proche de la signification dans l'autre ( $p = 0,069$ ). Environ 80% des nuits étaient sans brûlures d'estomac pendant toutes les périodes et 90% des nuits étaient sans brûlures d'estomac la deuxième semaine de chaque essai, contre 72,4% à 78,3% pour le placebo. L'évaluation de la résolution des brûlures d'estomac par les investigateurs concordait avec celle des sujets, avec des différences statistiquement significatives entre l'ésoméprazole (34,7% - 41,8%) et le placebo (8,0% - 11,4%). Les investigateurs ont également établi que l'ésoméprazole était significativement plus efficace que le placebo pour résoudre les régurgitations acides (58,5% - 63,6% vs 28,3% - 37,4% pour le placebo) pendant l'évaluation sur 2 semaines.

Suite à l'évaluation thérapeutique globale des patients à la semaine 2, 78,0% - 80,7% des patients recevant l'ésoméprazole 20 mg, contre 72,4% - 78,3% des patients sous placebo, ont déclaré que leur état de santé était amélioré. La majorité d'entre eux ont estimé l'importance de ce changement de Important à Extrêmement Important dans la réalisation de leurs activités de la vie quotidienne (79% - 86% à la semaine 2).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

L'ésoméprazole est instable en milieu acide. Il s'administre par voie orale sous forme de granules gastro-résistants. *In vivo*, la conversion en isomère R est négligeable. L'absorption de l'ésoméprazole est rapide, avec un pic plasmatique survenant environ 1 à 2 heures après la prise. La biodisponibilité absolue est de 64% après administration unique de 40 mg et augmente à 89% après administrations répétées d'une prise par jour. Les valeurs correspondantes pour 20 mg d'ésoméprazole sont 50% et 68% respectivement. La prise d'aliments retarde et diminue l'absorption d'ésoméprazole bien que cela n'ait pas d'influence significative sur l'effet anti-sécrétoire de l'ésoméprazole.

### Distribution

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

### Biotransformation

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

### Élimination

Les paramètres mentionnés ci-dessous reflètent principalement le profil pharmacocinétique chez les individus ayant un enzyme CYP2C19 fonctionnel ou métaboliseurs rapides.

La clairance plasmatique totale est d'environ 17 l/h après une dose unique et d'environ 9 l/h après administrations répétées. La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 1,3 heure après administrations répétées d'une prise par jour. L'ésoméprazole est totalement éliminé du plasma entre deux administrations sans tendance à l'accumulation lors d'une prise par jour. Les principaux métabolites de l'ésoméprazole n'ont pas d'effet sur la sécrétion gastrique acide. Environ 80% d'une dose d'ésoméprazole administrée par voie orale sont éliminés sous forme de métabolites dans les urines, le reste étant retrouvé dans les fèces. Moins de 1% de la molécule mère est retrouvé dans les urines.

### Linéarité/non-linéarité

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 (ASC) des concentrations plasmatiques en fonction du temps augmente avec des administrations répétées d'ésoméprazole. Cette augmentation est dose-dépendante et résulte en une augmentation supérieure à la dose-proportionnalité de l'aire sous la courbe après administrations répétées. Cet effet temps- et dose-dépendant est dû à une diminution du métabolisme de premier passage et de la clairance systémique, probablement causée par une inhibition de l'enzyme CYP2C19 par l'ésoméprazole et/ou son métabolite sulfone.

### Populations spécifiques de patients

#### Métaboliseurs lents

Environ  $2,9 \pm 1,5\%$  de la population sont déficients en enzyme fonctionnel CYP2C19 et sont appelés « métaboliseurs lents ». Chez ces individus, le métabolisme de l'ésoméprazole est probablement principalement catalysé par le CYP3A4. Après administrations répétées d'une prise par jour de 40 mg d'ésoméprazole, la moyenne de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques en fonction du temps est environ 100% plus élevée chez les métaboliseurs lents que chez les sujets ayant un enzyme CYP2C19 est fonctionnel (métaboliseurs rapides). Le pic plasmatique est augmenté d'environ 60%.

Ces observations n'ont pas de conséquence sur la posologie de l'ésoméprazole.

#### Sexe

Après une dose unique de 40 mg d'ésoméprazole, la moyenne de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps est d'environ 30% supérieure chez la femme que chez l'homme. Aucune différence entre les sexes n'a été observée après administrations répétées quotidiennes d'ésoméprazole. Ces observations n'ont aucune influence sur la posologie de l'ésoméprazole.

#### Insuffisance hépatique

Le métabolisme de l'ésoméprazole chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée peut être altéré. Le taux de métabolisation est diminué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, résultant en un doublement de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de l'ésoméprazole. Par conséquent, une dose maximale de 20 mg ne doit pas être dépassée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

L'ésoméprazole et ses principaux métabolites ne montrent pas de tendance à l'accumulation avec une seule prise par jour.

#### Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients ayant une fonction rénale altérée.

Comme le rein est responsable de l'élimination des métabolites de l'ésoméprazole mais pas de celle de la molécule mère, le métabolisme de l'ésoméprazole n'est pas modifié chez les patients présentant une insuffisance rénale.

#### Personnes âgées ( $\geq 65$ ans)

Le métabolisme de l'ésoméprazole n'est pas significativement modifié chez le sujet âgé (71-80 ans).

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, 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 :

Les études de carcinogénèse chez le rat avec le mélange racémique ont montré une hyperplasie des cellules ECL gastriques et des tumeurs carcinoïdes. Chez le rat, ces modifications gastriques sont le résultat d'une hypergastrinémie prolongée et importante, secondaire à la réduction de la sécrétion gastrique acide et sont observées chez le rat lors de traitement au long cours avec des inhibiteurs de la

sécrétion gastrique acide.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Monostéarate de glycérol 40-55,  
hyprolose,  
hypromellose,  
oxyde de fer (rouge-brun) (E 172),  
oxyde de fer (jaune) (E 172),  
stéarate de magnésium,  
copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1 : 1) (dispersion à 30 pour cent),  
cellulose microcristalline,  
paraffine synthétique,  
macrogol 6000,  
polysorbate 80,  
crospovidone (Type A),  
fumarate de stéaryle sodique,  
sphères de sucre (saccharose),  
talc,  
dioxyde de titane (E 171),  
citrate de triéthyle.

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

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

Plaquette en aluminium. Boîte de 7 et 14 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

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

Pfizer Consumer Healthcare Ltd  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Royaume-Uni

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

EU/1/13/860/001

EU/1/13/860/002

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

Date de première autorisation : 26 août 2013

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.