

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
Incluant les renseignements sur le médicament pour le patient

NEXIUM® 24 h

Capsules d'ésoméprazole magnésien à libération retardée, USP

Capsules à libération retardée, 20 mg d'ésoméprazole (sous forme d'ésoméprazole magnésien trihydraté), voie orale

USP

Inhibiteur de l'H⁺, K⁺-ATPase/antisécrétoire

GlaxoSmithKline Soins de santé aux
consommateurs SRI
55 Standish Court, bureau 450, Mississauga
(Ontario) L5R 4B2

Date d'approbation : 5 février 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 290208

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

2 Contre-indications	2025-02
4 Posologie et administration, 4.4 Administration	2025-02
7 Mises en garde et précautions	2025-02
7 Mises en garde et précautions, 7.1.2 Allaitement	2025-02

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	5
4.5 Dose oubliée	5
5 SURDOSAGE	5
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	5
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Femmes enceintes :	10
7.1.2 Allaitement :.....	10
7.1.3 Enfants (< 18 ans) :	10
7.1.4 Personnes âgées (> 71 ans) :.....	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES	10
8.1 Aperçu des effets indésirables	10
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	11
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques — enfants	11
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	12
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	12
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	12
9.4 Interactions médicament-médicament.....	13
9.5 Interactions médicament-aliment.....	16
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	16
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire	16
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	16

10.1 Mode d'action.....	16
10.2 Pharmacodynamie	17
10.3 Pharmacocinétique	22
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	24
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....	25
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	25
14 ESSAIS CLINIQUES.....	25
15. MICROBIOLOGIE.....	32
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	32
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	36

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Adultes

NEXIUM 24 h (capsules d'ésoméprazole magnésien à libération retardée, USP) est indiqué pour le traitement des brûlures d'estomac fréquentes (qui surviennent deux jours par semaine ou plus).

NEXIUM 24 h en capsules n'est pas indiqué pour le traitement des brûlures d'estomac peu fréquentes (c.-à-d. un épisode de brûlures d'estomac par semaine ou moins) ou pour le soulagement immédiat des brûlures d'estomac.

Le plein effet de ce médicament peut prendre de 1 à 4 jours à se manifester.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de NEXIUM 24 h dans la population pédiatrique < 18 ans n'ont pas été démontrées. Par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 71 ans) : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique n'entraîne pas de différences en matière d'innocuité ou d'efficacité.

2 CONTRE-INDICATIONS

L'ésoméprazole est contre-indiqué

- avec l'administration concomitante de nelfinavir ou de rilpivirine. Voir les sections 7, « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS », et 9, « INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ».
- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à d'autres inhibiteurs de la pompe à protons ou à l'un des ingrédients de la formulation, y compris à l'un des ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du récipient. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 « FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE ».

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Prendre une capsule avec un verre d'eau avant de manger le matin.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Adultes (≥ 18 ans) : Prendre 1 capsule par jour pendant 14 jours. Ne pas prendre ce médicament pendant plus de 14 jours et ne pas répéter le traitement plus souvent qu'une fois tous les quatre mois, sauf sur l'avis d'un médecin.

4.4 Administration

Populations particulières

Patients atteints d'insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients. Puisqu'on dispose d'une expérience limitée de l'utilisation du produit chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, ces patients doivent consulter un médecin avant de l'utiliser (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Patients atteints d'insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. En règle générale, il ne faut pas dépasser une dose quotidienne de 20 mg chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Patients âgés : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

4.5 Dose oubliée

Une dose oubliée doit être prise dès que possible, dans les 12 heures qui suivent. Si plus de 12 heures se sont écoulées, il faut prendre la prochaine dose prévue à l'heure habituelle.

5 SURDOSAGE

Étant donné que l'information est limitée sur les effets des doses élevées chez l'homme, on ne peut recommander de traitement spécifique. Un patient qui a volontairement ingéré une surdose d'ésoméprazole (280 mg) a présenté des symptômes transitoires comprenant de la faiblesse, des selles molles et des nausées. Des doses uniques de 80 mg d'ésoméprazole n'ont été associées à aucun incident. On ne connaît aucun antidote spécifique.

L'ésoméprazole se lie fortement aux protéines et n'est donc pas facilement dialysable. Dans les cas de surdosage, il faut traiter les symptômes et assurer le maintien des fonctions vitales.

La dose orale maximale qui n'a pas causé la mort de rats mâles et femelles a varié de 240 à 480 mg/kg (voir *TOXICOLOGIE NON CLINIQUE*).

- Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Voie	Forme posologique / concentration /	Ingrédients non médicinaux
------	--	----------------------------

d'administration	composition	
Orale	Capsule à libération retardée, 20 mg d'ésoméprazole (sous forme d'ésoméprazole magnésien trihydraté)	amidon de maïs, bleu n° 1 FD&C, citrate d'éthyle, copolymère d'acide méthacrylique, dioxyde de titane, encre pharmaceutique, gélatine, hydroxypropylcellulose, hypromellose, laurylsulfate de sodium, monostéarate de glycérile, polysorbate 80, rouge n° 28 D&C, rouge n° 40 FD&C, saccharose, stéarate de magnésium, talc.

NEXIUM 24 h (capsules d'ésoméprazole magnésien à libération retardée, USP) contenant 20 mg d'ésoméprazole (sous forme d'ésoméprazole magnésien trihydraté) est présenté en capsules de gélatine dure composées de deux parties, une coiffe et un corps violets opaques. La coiffe porte deux bandes jaunes à impression radiale. Le corps porte l'inscription radiale NEXIUM 20 mg imprimée en jaune.

Les capsules à 20 mg sont présentées en flacons de 14, dans une boîte. Chaque boîte contient un, deux (total de 28 capsules) ou trois (total de 42 capsules) flacons. Chaque flacon renferme un dessiccant et est muni d'un dispositif de fermeture scellé par induction et d'un bouchon à l'épreuve des enfants.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

En présence d'un symptôme alarmant, quel qu'il soit (p. ex., perte de poids involontaire importante, vomissements récurrents, dysphagie, hématurie ou méléna), et/ou d'un ulcère gastrique confirmé ou soupçonné, la possibilité d'une tumeur maligne doit être écartée avant d'instaurer un traitement, car ce dernier peut atténuer les symptômes et retarder le diagnostic. En conséquence, il faut dire au patient de consulter un médecin si ces symptômes se manifestent ou si les symptômes présents s'aggravent ou s'ils persistent plus de deux semaines.

Il faut recommander aux patients de consulter leur médecin dans les situations suivantes :

- brûlures d'estomac depuis plus de 3 mois;
- brûlures d'estomac qui s'accompagnent de sensations de vertige, de sueurs ou d'étourdissements;
- douleurs à la poitrine ou aux épaules qui s'accompagnent d'un essoufflement; sueurs; douleurs se propageant aux bras, au cou ou aux épaules; vertiges;
- douleurs thoraciques fréquentes;
- respiration sifflante, particulièrement en présence de brûlures d'estomac;
- perte de poids inexplicable;

- dysphagie (difficulté à avaler);
- nausées ou vomissements;
- hématemèse et méléna;
- maux d'estomac;
- ulcère gastrique ou chirurgie gastro-intestinale antérieurs;
- ictère, maladie du foie sévère ou insuffisance rénale sévère;
- patients de plus de 55 ans présentant de nouveaux symptômes ou des symptômes qui ont récemment changé.

Les patients qui doivent subir un examen endoscopique ou un test respiratoire à l'urée doivent consulter leur médecin avant de prendre ce produit médicamenteux.

Les IPP peuvent camoufler temporairement les causes de certaines maladies gastro-œsophagiennes lors de l'examen endoscopique et peuvent entraîner des résultats faussement négatifs au test respiratoire à l'urée.

La baisse de l'acidité gastrique par quelque moyen que ce soit, notamment par la prise d'un inhibiteur de la pompe à protons, augmente le nombre de bactéries gastriques normalement présentes dans le tube digestif. Le traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut entraîner une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales causées entre autres par les genres *Salmonella* et *Campylobacter*, et, possiblement, par *Clostridium difficile*.

L'administration concomitante du médicament avec l'atazanavir n'est pas recommandée (voir *INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Les résultats d'études réalisées chez des sujets sains ont révélé une interaction pharmacocinétique/pharmacodynamique entre le clopidogrel (dose d'attaque de 300 mg et dose d'entretien de 75 mg/jour) et l'ésoméprazole (40 mg une fois par jour) entraînant une baisse de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel de 40 % en moyenne et une diminution de l'inhibition maximale de l'agrégation plaquettaire (provoquée par l'ADP) de 14 % en moyenne. À la lumière de ces données, l'emploi concomitant d'ésoméprazole et de clopidogrel doit être évité (voir *INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Utilisation concomitante des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et du méthotrexate : Les données de la littérature semblent indiquer que l'utilisation concomitante de méthotrexate (principalement à dose élevée) et d'un IPP peut augmenter les taux sériques de méthotrexate et/ou de son métabolite, et les maintenir élevés, ce qui pourrait entraîner des effets toxiques du méthotrexate. Un arrêt temporaire de l'IPP peut être envisagé chez certains patients recevant un traitement par le méthotrexate à dose élevée (voir *INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Cancérogenèse et mutagenèse

Des études sur la toxicité de l'oméprazole à long terme ont révélé que la muqueuse gastrique était la cible de ses effets toxiques. Le pouvoir carcinogène de l'ésoméprazole a été évalué à partir des études réalisées sur l'oméprazole. L'étude de 24 mois sur le pouvoir cancérigène du médicament chez le rat a mis en évidence des carcinoïdes à cellules ECL chez certains animaux qui avaient reçu de 14 à 140 mg/kg/jour du médicament pendant leur durée de vie.

normale. Ces carcinoïdes s'accompagnaient d'une hyperplasie des cellules ECL. Aucun carcinoïde à cellules ECL n'a été décelé durant l'étude sur la carcinogénicité chez la souris ni durant les études de toxicité générale à long terme (jusqu'à 7 ans) chez le chien.

Un nombre considérable d'études ont révélé qu'une hypergastrinémie prononcée et persistante était la cause de l'apparition des carcinoïdes à cellules ECL gastriques chez le rat. De tels carcinoïdes ont été observés chez des rats ayant reçu un traitement à vie par d'autres inhibiteurs de la sécrétion acide, comme des antagonistes des récepteurs H2 et d'autres inhibiteurs de la pompe à protons. Une fundusectomie partielle entraîne une hypergastrinémie et l'apparition de carcinoïdes à cellules ECL gastriques dans le reste de la muqueuse du fundus, vers la fin de la vie des rats.

Le traitement par l'ésoméprazole de plus de 800 patients jusqu'à une période maximale de 1 an n'a pas entraîné de modifications pathologiques significatives des cellules endocrines pariétales de l'estomac. Le traitement de courte ou de longue durée par l'oméprazole (le racémate) en capsules chez un nombre restreint de patients pendant un maximum de 11 ans n'a pas produit de modifications pathologiques significatives des cellules endocrines pariétales de l'estomac.

Pendant un traitement par un antisécrétoire, quel que soit l'agent, les taux sériques de gastrine augmentent en réponse à la diminution de la sécrétion acide. L'effet de l'ésoméprazole sur les taux sériques de gastrine a été évalué chez environ 2700 patients dans le cadre d'essais cliniques ayant duré jusqu'à 8 semaines et chez plus de 1300 patients dans le cadre d'essais cliniques ayant duré de 6 à 12 mois (doses quotidiennes de 20 ou de 40 mg). Le taux moyen de gastrine à jeun a augmenté en fonction de la dose. Cette hausse a atteint un plateau (environ 100 pg/mL) après deux à trois mois de traitement, et les taux sont revenus aux valeurs initiales (environ 30 à 40 pg/mL) dans les quatre semaines qui ont suivi l'arrêt du traitement.

Insuffisance hépatique

Le métabolisme de l'ésoméprazole magnésien est similaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh) et chez les patients atteints de RGO symptomatique dont la fonction hépatique est normale. Le métabolisme de l'ésoméprazole est ralenti chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique sévère (classe C de Child-Pugh), ce qui double l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique de l'ésoméprazole en fonction du temps. La demi-vie d'élimination plasmatique chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique sévère reste très courte (3 heures) par rapport à l'intervalle d'administration (24 heures). L'ésoméprazole et ses principaux métabolites n'ont pas tendance à s'accumuler quand une dose unique quotidienne est prise. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose en présence d'une insuffisance hépatique légère ou modérée. En règle générale, il ne faut pas dépasser une dose quotidienne de 20 mg chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir *PHARMACOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Système immunitaire

Lupus érythémateux cutané subaigu

Des cas de lupus érythémateux cutané subaigu ont été signalés lors de l'emploi d'IPP. Si des lésions apparaissent, surtout sur des zones de la peau exposées au soleil, et qu'elles sont accompagnées d'arthralgie, le patient doit chercher de l'aide médicale sans tarder, et le professionnel de la santé consulté doit envisager l'arrêt du traitement par NEXIUM 24 h. Si un IPP pris antérieurement a induit un lupus érythémateux cutané subaigu, le risque de récurrence avec d'autres IPP pourrait être plus élevé (voir *EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables observés après la mise en marché*).

Surveillance et épreuves de laboratoires

La documentation clinique relative à NEXIUM 24 h ne justifie pas le recours à une surveillance régulière de la réponse au traitement par des épreuves de laboratoire (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Carcinogenèse et mutagenèse* pour les effets de NEXIUM 24 h sur les taux sériques de gastrine).

Interactions du médicament avec les analyses de laboratoire

Pendant un traitement avec un antisécrétoire, le taux de chromogranine A (CgA) augmente en raison de la baisse de l'acidité gastrique. L'augmentation du taux de CgA peut interférer avec les analyses de dépistage des tumeurs neuroendocrines. Afin d'éviter cette interaction, la prise de NEXIUM 24 h doit être interrompue 14 jours avant le dosage de la CgA (voir *INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Système nerveux

L'ésoméprazole est peu susceptible d'influencer la capacité à conduire et à utiliser des machines. Des effets indésirables comme des étourdissements et des troubles visuels sont peu fréquents. Les patients qui présentent de tels effets doivent éviter de conduire et d'utiliser des machines.

Insuffisance rénale

Comme le rein est responsable de l'excrétion des métabolites de l'ésoméprazole, mais pas de l'élimination du composé mère, le métabolisme de l'ésoméprazole ne devrait pas être modifié chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'ésoméprazole étant fortement lié aux protéines, on ne s'attend pas à ce qu'il soit facilement dialysable. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir *POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Les valeurs de l'ASC et de la $C_{\max}$ étaient légèrement plus élevées (13 %) chez les femmes que chez les hommes, à l'état d'équilibre. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction du sexe.

Métaboliseurs lents : Les isoenzymes CYP2C19 et CYP3A4 sont responsables du métabolisme de l'ésoméprazole. L'isoenzyme CYP2C19, qui intervient dans le métabolisme de

tous les inhibiteurs de la pompe à protons actuellement sur le marché, présente un polymorphisme. On décrit comme « métaboliseurs lents » les quelque 3 % des personnes de race blanche et les 15 à 20 % des personnes asiatiques chez qui la CYP2C19 est absente. À l'état d'équilibre, le rapport entre l'ASC chez les métaboliseurs lents et l'ASC du reste de la population est de 2 environ. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de NEXIUM 24 h en fonction du statut de la CYP2C19.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes :

L'innocuité de NEXIUM 24 h chez la femme enceinte n'a pas été établie. NEXIUM 24 h n'est pas destiné à être utilisé durant la grossesse, sauf s'il est recommandé par un médecin.

7.1.2 Allaitement :

Des renseignements limités indiquent que l'utilisation de l'ésooméprazole chez les mères entraîne une faible concentration du produit dans le lait maternel. Les femmes qui allaitent ne doivent donc pas prendre NEXIUM 24 h, sauf si le médecin le recommande.

7.1.3 Enfants (< 18 ans) :

D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de NEXIUM 24 h dans la population pédiatrique < 18 ans n'ont pas été démontrées. Par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées (> 71 ans) :

Le métabolisme de NEXIUM 24 h n'est pas modifié de façon significative chez les sujets âgés. Après l'administration répétée de doses orales de 40 mg de NEXIUM 24 h à des sujets âgés sains (6 hommes, 8 femmes; de 71 à 80 ans), les valeurs de l'ASC et de la $C_{\max}$ étaient comparables à celles mesurées précédemment chez de jeunes patients atteints de reflux gastro-œsophagien (RGO) (rapport entre les valeurs de l'ASC des patients âgés par rapport à celles des sujets atteints de RGO : 1,25; rapport des valeurs de la $C_{\max}$: 1,18). Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les personnes âgées.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

NEXIUM 24 h (capsules d'ésooméprazole magnésien à libération retardée, USP) est bien toléré. La plupart des effets indésirables signalés ont été légers et transitoires, et ne présentaient pas de lien constant avec le traitement.

Des effets indésirables ont été notés au cours de deux essais cliniques auxquels ont participé 333 sujets adultes traités par NEXIUM 24 h (324 sujets dans le groupe placebo), dans le cadre d'études de phase III pour une utilisation en vente libre dans le traitement des brûlures d'estomac fréquentes. Parmi les effets survenus à une fréquence > 0,5 % dans les études cliniques, l'effet indésirable le plus souvent signalé dans le groupe traité par NEXIUM 24 h

était la constipation. Dans ces études cliniques de deux semaines, aucune préoccupation relative à l'innocuité n'a été soulevée.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les effets indésirables suivants, sans égard au lien de causalité avec le traitement, ont été signalés (par plus de 0,5 % des patients) au cours de deux études cliniques comparatives avec placebo de courte durée (14 jours) menées chez 681 patients :

TABLEAU 1. POURCENTAGE DE PATIENTS TRAITÉS PAR NEXIUM 24 H CHEZ LESQUELS DES EFFETS INDÉSIRABLES ONT ÉTÉ SIGNALÉS (CHEZ AU MOINS 0,5 % DES PATIENTS), SANS ÉGARD AU LIEN DE CAUSALITÉ AVEC LE TRAITEMENT, AU COURS D'ÉTUDES CLINIQUES DE COURTE DURÉE (14 JOURS)		
Nombre de sujets (%) ^a		
Effet indésirable	NEXIUM 24 h (n = 333)	Placebo (n = 324)
Sujets ayant présenté un effet indésirable	19 (5,7)	20 (6,2)
Constipation	3 (0,9)	2 (0,6)
Bronchite	2 (0,6)	0 (0,0)
Baisse de l'hémoglobine	2 (0,6)	0 (0,0)
Baisse de la glycémie	2 (0,6)	1 (0,3)
Toux	2 (0,6)	1 (0,3)
Sinusite	2 (0,6)	1 (0,3)
Infection des voies respiratoires supérieures	2 (0,6)	1 (0,3)
Hausse de la glycémie	2 (0,6)	3 (0,9)
Diarrhée	2 (0,6)	3 (0,9)
Rhinopharyngite	2 (0,6)	2 (0,6)
Nausées	2 (0,6)	4 (1,2)
Bouche sèche	1 (0,3)	2 (0,6)
Douleur	0 (0,0)	3 (0,9)
Vomissements	0 (0,0)	2 (0,6)
a. Les effets signalés avec NEXIUM 24 h sont présentés par ordre décroissant de fréquence. Les effets indésirables qui se sont manifestés chez au moins 0,5 % des patients de l'un ou l'autre des groupes de traitement sont inclus dans ce tableau. Les sujets ayant manifesté plusieurs effets indésirables ont été pris en compte une seule fois pour chaque terme privilégié.		

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques — enfants

Aucune étude portant sur l'innocuité et l'efficacité de NEXUM 24 h n'a été menée en contexte pédiatrique.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance chez des patients recevant des doses d'ésoméprazole sous ordonnance.

Les manifestations suivantes ont été signalées rarement (< 0,1 %) : troubles de la vision, réactions d'hypersensibilité (p. ex., œdème angioneurotique, réaction/choc anaphylactique), myalgie, leucopénie, thrombocytopénie, dépression, alopecie, hépatite accompagnée ou non d'ictère, hyponatrémie, agitation, confusion, altération du goût, bronchospasme, stomatite, candidose du tube digestif, éruption cutanée, dermatite, photosensibilité, arthralgie, malaise et hyperhidrose.

Dans de très rares cas (< 0,01 %), les effets suivants ont été signalés : agranulocytose, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, pancytopénie, agressivité, hallucinations, insuffisance hépatique, encéphalopathie hépatique, néphrite interstitielle, faiblesse musculaire, gynécomastie, hypomagnésémie (une hypomagnésémie sévère peut causer une hypocalcémie et une hypomagnésémie peut également entraîner une hypokaliémie) et colite microscopique.

Dans le cadre du programme de pharmacovigilance, on a signalé des cas de lupus érythémateux cutané subaigu (voir *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système immunitaire*).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'ésoméprazole magnésien est métabolisé par le système du cytochrome P450 (CYP), principalement dans le foie, par les isoenzymes CYP2C19 et CYP3A4. Aucune interaction significative sur le plan clinique n'a été observée entre l'ésoméprazole et le diazépam, la phénytoïne, la quinidine ou le cisapride*. Les médicaments connus comme étant des inhibiteurs de la CYP2C19 ou de la CYP3A4, ou des deux, tels que la clarithromycine et le voriconazole, peuvent entraîner une hausse des concentrations sériques d'ésoméprazole en ralentissant le métabolisme de ce dernier. Les médicaments connus comme étant des inducteurs de la CYP2C19 ou de la CYP3A4, ou des deux, tels que la rifampine et le millepertuis, peuvent entraîner une baisse des concentrations sériques d'ésoméprazole en accélérant le métabolisme de ce dernier. Les patients ne doivent pas prendre d'ésoméprazole en concomitance avec un autre inhibiteur de la pompe à protons (IPP) ni avec un antagoniste des récepteurs de l'histamine (H2). La prise de deux IPP ou plus en concomitance peut augmenter le risque de présenter des effets secondaires. L'effet clinique de l'ésoméprazole est moindre lors de l'administration en concomitance avec un antagoniste des récepteurs H2.

* Non commercialisé au Canada

9.4 Interactions médicament-médicament

Médicaments métabolisés par la CYP2C19 : L'ésoméprazole inhibe la CYP2C19, la principale enzyme intervenant dans sa biotransformation. En conséquence, lorsque l'ésoméprazole est associé à des produits médicinaux métabolisés par la CYP2C19 – comme la warfarine, la phénytoïne, le diazépam et des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine tels que le citalopram –, les concentrations plasmatiques de ces produits médicinaux peuvent augmenter. Dans le cas du clopidogrel, promédicament qui est transformé en un métabolite actif par la CYP2C19, il se peut que la concentration du métabolite actif diminue.

Diazépam : L'administration concomitante d'ésoméprazole (30 mg une fois par jour pendant 5 jours) a entraîné une diminution de 45 % de la clairance du diazépam chez des hommes volontaires en bonne santé. Aucune étude n'a été réalisée chez les femmes. Des concentrations accrues de diazépam ont été observées environ 12 heures après l'administration de la dose et plus tard, alors que les concentrations plasmatiques de diazépam étaient inférieures au seuil thérapeutique. Par conséquent, il est peu probable que cette interaction médicamenteuse soit d'importance clinique.

Warfarine : L'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole (une fois par jour pendant trois semaines) à des hommes et à des femmes recevant une anticoagulothérapie stable par la warfarine a entraîné une augmentation de 13 % des creux plasmatiques de la R-warfarine (l'énantiomère le moins puissant) tandis que ceux de la S-warfarine sont restés inchangés. Les temps de coagulation étaient stables pendant toute la durée de l'étude. Aucune interaction médicamenteuse significative sur le plan clinique n'a été observée. Toutefois, d'après les données de pharmacovigilance, des cas d'élévation importante sur le plan clinique du rapport international normalisé (RIN) ont été signalés pendant le traitement concomitant par la warfarine. Une surveillance étroite est recommandée au moment de l'instauration et à la fin du traitement par la warfarine ou tout autre dérivé de la coumarine (consulter la monographie approuvée de la warfarine ou du dérivé de la coumarine concerné).

Cilostazol* : L'oméprazole, tout comme l'ésoméprazole, agit comme inhibiteur de la CYP2C19. L'oméprazole, administré à des doses de 40 mg à des sujets sains dans le cadre d'une étude croisée, a augmenté la C_{max} et l'ASC du cilostazol de 18 % et de 26 %, respectivement, et de l'un de ses métabolites actifs, le 3,4-dihydrocilostazol, de 29 % et de 69 %, respectivement.

* Non commercialisé au Canada

Clopidogrel : Les résultats d'études réalisées chez des sujets sains ont révélé une interaction pharmacocinétique/pharmacodynamique entre le clopidogrel (dose d'attaque de 300 mg et dose d'entretien de 75 mg/jour) et l'ésoméprazole (40 mg une fois par jour) entraînant une baisse de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel de 40 % en moyenne et une diminution de l'inhibition maximale de l'agrégation plaquettaire (provoquée par l'ADP) de 14 % en moyenne.

L'importance clinique de cette interaction demeure toutefois incertaine. Une étude prospective à répartition aléatoire (incomplète, réalisée auprès de 3760 patients et comparant un placebo

à 20 mg d'oméprazole chez des patients traités par le clopidogrel et l'AAS) ainsi que des analyses a posteriori sans répartition aléatoire de données provenant de vastes études prospectives à répartition aléatoire, axées sur l'issue clinique (menées auprès de plus de 47 000 patients) n'ont révélé aucune preuve d'une hausse du risque de manifestations cardiovasculaires indésirables lorsque le clopidogrel et un IPP, entre autres l'ésoméprazole, étaient administrés en concomitance.

Les résultats d'un certain nombre d'études d'observation sont contradictoires quant à l'augmentation ou non du risque de manifestations thromboemboliques cardiovasculaires lorsque le clopidogrel est administré en concomitance avec un IPP.

Dans une étude réalisée chez des sujets sains, l'administration du clopidogrel en même temps qu'une association à dose fixe de 20 mg d'ésoméprazole et de 81 mg d'AAS a entraîné une baisse de près de 40 % de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel comparativement à l'administration du clopidogrel seul. Toutefois, le degré maximal d'inhibition de l'agrégation plaquettaire (provoquée par l'ADP) chez ces sujets était le même dans le groupe recevant le clopidogrel et le groupe recevant le clopidogrel et l'association médicamenteuse (ésoméprazole et AAS), probablement en raison de l'administration concomitante d'une faible dose d'AAS (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Tacrolimus : L'administration concomitante d'ésoméprazole s'est traduite par une augmentation des concentrations sériques de tacrolimus.

Phénytoïne : L'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole une fois par jour pendant deux semaines à des hommes et à des femmes épileptiques dont l'état était stabilisé par la prise de phénytoïne a produit une augmentation de 13 % des creux plasmatiques de phénytoïne. Il est peu probable que cette interaction mineure soit importante sur le plan clinique, puisqu'il n'a été nécessaire de réduire la dose chez aucun patient et que la fréquence et la nature des effets indésirables n'ont pas changé.

Les résultats de diverses études sur les interactions médicamenteuses entre l'ésoméprazole et d'autres agents indiquent que l'ésoméprazole, administré à une dose quotidienne de 40 mg pendant 5 à 21 jours à des hommes ou à des femmes, n'est associé à aucune interaction d'importance clinique avec la CYP1A2 (caféine), la CYP2C9 (S-warfarine) et la CYP3A (quinidine, estradiol et cisapride*).

La surveillance des concentrations plasmiqes de phénytoïne peut être nécessaire lorsqu'un traitement par l'ésoméprazole est instauré ou s'il prend fin.

* Non commercialisé au Canada

Méthotrexate : Selon des rapports de cas, des résultats publiés d'études pharmacocinétiques sur des populations et des analyses rétrospectives, l'utilisation concomitante d'IPP et de méthotrexate (principalement à dose élevée) peut augmenter les concentrations sériques du méthotrexate et/ou de son métabolite, l'hydroxyméthotrexate, et les maintenir élevés. Toutefois, aucune étude en bonne et due forme n'a été effectuée sur les interactions

médicamenteuses entre le méthotrexate et les IPP (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Antirétroviraux : Il a été signalé que l'oméprazole, comme d'autres agents réducteurs de l'acide, interagit avec certains antirétroviraux. L'importance clinique de ces interactions et les mécanismes qui les sous-tendent ne sont pas toujours connus. Une variation du pH gastrique peut modifier l'absorption de l'antirétroviral. D'autres mécanismes pouvant être à l'origine de ces interactions sont liés à la CYP2C19. En raison des effets pharmacodynamiques et des propriétés pharmacocinétiques similaires de l'oméprazole et de l'ésoméprazole, l'administration concomitante avec l'ésoméprazole et les antirétroviraux n'est pas recommandée.

Rilpivirine : L'administration concomitante est contre-indiquée parce qu'elle entraîne une importante baisse d'exposition à la rilpivirine et un épuisement de l'effet thérapeutique (voir CONTRE-INDICATIONS).

Atazanavir : L'administration concomitante de NEXIUM 24 h et d'atazanavir n'est pas recommandée parce qu'elle entraîne une diminution de l'exposition à l'atazanavir (voir les monographies de REYATAZ et de VIRACEPT). Si l'administration concomitante de NEXIUM 24 h et d'atazanavir est jugée indispensable, il est recommandé d'assurer une surveillance clinique étroite et d'utiliser une dose de 400 mg d'atazanavir, en association avec 100 mg de ritonavir; la dose de NEXIUM ne doit pas dépasser l'équivalent de 20 mg d'oméprazole par jour (voir la monographie de REYATAZ). L'administration concomitante d'oméprazole (20 ou 40 mg 1 fois par jour) et d'atazanavir a réduit substantiellement la C_{max} plasmatique et l'ASC de l'atazanavir chez des volontaires en bonne santé qui avaient reçu l'atazanavir seul ou associé au ritonavir (voir la monographie de REYATAZ).

Nelfinavir : L'administration concomitante de NEXIUM 24 h et de nelfinavir est contre-indiquée parce qu'elle entraîne une diminution de l'exposition au nelfinavir (voir les monographies de REYATAZ et de VIRACEPT). L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg 1 fois par jour) et de nelfinavir (1250 mg 2 fois par jour) a réduit considérablement l'ASC et la C_{max} du nelfinavir (de 36 % et de 37 %, respectivement) ainsi que celles du métabolite actif M8 (de 92 % et de 89 %, respectivement) (voir la monographie de VIRACEPT).

Saquinavir : En cas d'administration concomitante de NEXIUM 24 h et d'association saquinavir-ritonavir, prudence et surveillance sont de rigueur pour détecter tout signe d'effets toxiques du saquinavir, y compris des symptômes gastro-intestinaux, une élévation de la triglycéridémie, une thrombose veineuse profonde et un allongement du segment QT. Une réduction de la dose de saquinavir devrait être envisagée au cas par cas pour éviter les effets nuisibles (voir la monographie d'INVIRASE). L'administration de NEXIUM 24 h et de saquinavir exige prudence et surveillance, possiblement aussi une réduction de la dose de saquinavir, puisque l'exposition au saquinavir s'en trouve accrue et que le risque d'effets toxiques du saquinavir augmente (voir la monographie d'INVIRASE).

L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg par jour) et de l'association saquinavir-ritonavir (1000/100 mg 2 fois par jour) a fait augmenter l'ASC du saquinavir de 82 % et la C_{max} du saquinavir de 75 %.

Voriconazole : L'administration concomitante d'ésoméprazole et d'un inhibiteur à la fois de la CYP2C19 et de la CYP3A4 peut plus que doubler la concentration d'ésoméprazole.

Comme dans le cas de tous les médicaments qui réduisent l'acidité gastrique, il faut tenir compte des changements dans les concentrations plasmatiques d'autres médicaments dont l'absorption dépend du pH (p. ex., kétoconazole, itraconazole ou erlotinib) lors de l'administration concomitante avec l'ésoméprazole. L'absorption du kétoconazole, de l'itraconazole ou de l'erlotinib peut diminuer pendant un traitement par l'ésoméprazole.

Digoxine : L'absorption de la digoxine peut augmenter pendant un traitement par l'ésoméprazole ou d'autres médicaments qui réduisent l'acidité gastrique. L'administration concomitante d'ésoméprazole (20 mg par jour) et de digoxine à 10 volontaires sains a augmenté la biodisponibilité de la digoxine de 10 % en moyenne (et jusqu'à 30 % chez 2 des 10 sujets).

ISRS : L'administration concomitante d'ésoméprazole et d'ISRS peut faire augmenter la concentration sérique de ces derniers.

9.5 Interactions médicament-aliment

La consommation d'aliments ralentit et diminue l'absorption de l'ésoméprazole, bien que cela n'ait pas une influence significative sur les effets de l'ésoméprazole sur l'acidité intragastrique.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Pendant un traitement avec un antisécrétoire, le taux de chromogranine A (CgA) augmente en raison de la baisse de l'acidité gastrique. L'augmentation du taux de CgA peut interférer avec les analyses de dépistage des tumeurs neuroendocrines. Afin d'éviter cette interaction, la prise de NEXIUM 24 h doit être interrompue 14 jours avant le dosage de la CgA (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

NEXIUM 24 h (capsules d'ésoméprazole magnésien à libération retardée, USP) contient de l'ésoméprazole (l'isomère S de l'oméprazole). Comme l'ésoméprazole est instable (labile) en milieu acide, il doit être administré par voie orale en capsules composées de granules entérosolubles.

L'ésoméprazole magnésien (un benzimidazole substitué) réduit la sécrétion d'acide gastrique selon un mode d'action très ciblé. Il s'agit d'un inhibiteur spécifique de l'enzyme gastrique H^+ , K^+ -ATPase (pompe à protons), responsable de la sécrétion acide par les cellules pariétales de l'estomac.

10.2 Pharmacodynamie

Après son absorption, l'ésoméprazole s'accumule dans le milieu acide des cellules pariétales où il est transformé en sa forme active. Ce sulfénamide actif se lie spécifiquement à l'enzyme H^+ , K^+ -ATPase (pompe à protons) pour bloquer l'étape finale de la production de l'acide, réduisant ainsi l'acidité gastrique. L'ésoméprazole inhibe efficacement à la fois la sécrétion acide basale et la sécrétion acide stimulée.

Pharmacologie animale

Données pharmacodynamiques étayant l'utilisation clinique de l'ésoméprazole par voie orale

Effets pharmacologiques principaux

L'ésoméprazole inhibe l'enzyme gastrique H^+ , K^+ -ATPase, laquelle est reconnue comme la pompe à protons de la cellule pariétale. L'effet de l'ésoméprazole sur la sécrétion acide a été comparé à celui de l'oméprazole (le racémate), et à celui de l'autre énantiomère (R-oméprazole) *in vitro*, dans les glandes gastriques isolées du lapin, et *in vivo*, chez le rat et le chien. L'ésoméprazole a inhibé la sécrétion acide *in vitro* de manière comparable à l'oméprazole, sans différence significative entre les deux composés. Dans les études *in vivo* menées chez des rats, l'énantiomère R a été associé à une inhibition du débit acide plus élevée et statistiquement significative, par rapport au racémate oméprazole, alors que ce dernier a exercé un effet plus important et statistiquement significatif par rapport à l'ésoméprazole. Cette différence pharmacodynamique correspondait à une différence comparable de l'exposition générale totale, c'est-à-dire que l'ASC de l'énantiomère R est > l'ASC de l'oméprazole, qui est > l'ASC de l'ésoméprazole. Aucune différence n'a été notée dans les données pharmacodynamiques ni dans les données pharmacocinétiques *in vivo* chez les chiens. Ainsi, les effets pharmacodynamiques de l'ésoméprazole et de l'oméprazole sont similaires à une exposition générale équivalente et, par conséquent, les études pharmacodynamiques réalisées avec l'oméprazole peuvent également être considérées comme pertinentes pour l'ésoméprazole.

L'oméprazole a eu une longue durée d'action chez toutes les espèces étudiées. Des doses quotidiennes répétées ont entraîné une augmentation graduelle de l'effet antisécrétoire pendant les 3 à 5 premiers jours de traitement. Chez les chiens, une dose de 0,5 $\mu\text{mol/kg}$ (sous forme de granules entérosolubles) a inhibé la sécrétion d'acide gastrique stimulée par l'histamine d'environ 20 %, 24 heures après la première dose, et de 60 à 65 %, 24 heures après l'administration, à l'état d'équilibre. Une fois l'état d'équilibre atteint, après 3 à 5 jours, l'inhibition de la sécrétion acide est demeurée inchangée, comme l'attestent les études sur des chiens traités pendant des périodes allant jusqu'à un an.

Après l'arrêt d'un traitement prolongé, la sécrétion acide se rétablit au même rythme qu'après l'administration d'une dose unique d'oméprazole, parallèlement au rétablissement de l'activité de l'H⁺, K⁺-ATPase, dans la muqueuse pariétale. Il n'a pas encore été déterminé si ce rétablissement reflète la synthèse de novo des molécules d'H⁺, K⁺-ATPase ou la dissociation de l'inhibiteur de l'enzyme.

En raison de la puissance et de la longue durée d'action de l'ésoméprazole, l'administration répétée de fortes doses à des rats a entraîné une diminution marquée de la sécrétion acide, une hypergastrinémie secondaire et une hyperplasie des cellules G. L'administration de 14 à 140 mg/kg/jour d'ésoméprazole à des rats a produit des concentrations plasmatiques de gastrine de 140 à 2400 pg/mL, par comparaison à des concentrations de 75 à 100 pg/mL dans le groupe témoin. Chez les chiens, de fortes doses d'ésoméprazole (28 mg/kg/jour) ont produit une hypergastrinémie (de 170 à 700 pg/mL après l'ingestion d'aliments) par rapport à 53 ± 16 pg/mL de gastrine dans le groupe témoin. Toutefois, aucun cas d'hyperplasie des cellules G n'a été observé chez ces animaux.

Pharmacologie humaine

Pharmacodynamie

Chez des hommes sains (n = 12), l'administration répétée de 20 mg de NEXIUM une fois par jour pendant cinq jours a diminué le débit acide maximal moyen de 90 % après stimulation à la pentagastrine, quand il était mesuré de 6 à 7 heures après l'administration.

On peut prédire l'effet du traitement antisécrétoire en se basant sur la durée de la suppression de l'acidité gastrique à un pH supérieur à 4,0 obtenue avec chaque schéma thérapeutique et sur la durée du traitement.

L'activité antisécrétoire de l'ésoméprazole magnésien a été étudiée chez des patients présentant un reflux pathologique non érosif (RPNE). NEXIUM en comprimés à 20 et à 40 mg a été administré pendant cinq jours, et le pourcentage du temps où le pH intragastrique était > 4 sur une période de 24 heures a été déterminé le 5^e jour, comme le montre le tableau suivant :

Tableau 2. Effet sur le pH intragastrique au 5^e jour (n = 36)

Paramètre	NEXIUM à 40 mg	NEXIUM à 20 mg
% de temps à un pH gastrique > 4* (heures)	70 %** (16,8 heures)	53 %** (12,7 heures)
Coefficient de variation	26 %	37 %
pH médian sur 24 h	4,9**	4,1
Coefficient de variation	16 %	27 %

* Le pH gastrique a été mesuré pendant une période de 24 heures.

** p < 0,01, NEXIUM à 40 mg vs NEXIUM à 20 mg

Pendant un traitement par un antisécrétoire, les taux sériques de gastrine augmentent en réponse à la diminution de la sécrétion acide. En parallèle, le taux de CgA augmente en raison

de la baisse de l'acidité gastrique. L'augmentation du taux de CgA peut interférer avec les analyses de dépistage des tumeurs neuroendocrines.

Les rapports publiés indiquent que le traitement par un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) doit être interrompu 14 jours avant le dosage de la CgA, pour permettre au taux de CgA qui aurait été faussement élevé après la prise de l'IPP de se normaliser (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions du médicament avec les analyses de laboratoire).

Après l'administration de doses de 15 mg d'oméprazole ou d'ésooméprazole une fois par jour pendant 7 jours à des sujets sains définis comme étant des métaboliseurs rapides de l'oméprazole, l'ésooméprazole a réduit de façon plus marquée le débit acide stimulé par la pentagastrine (DASP) que l'oméprazole. La réduction médiane obtenue était de 91 % avec l'ésooméprazole comparativement à 64 % avec l'oméprazole.

L'administration orale de 5 à 20 mg d'ésooméprazole une fois par jour pendant 5 jours à des sujets sains a produit une diminution rapide et proportionnelle à la dose de la sécrétion d'acide gastrique stimulée.

Tableau 3. Pourcentage d'inhibition (estimation et IC à 95 %) observé après la prise d'une dose unique ou de doses répétées de NEXIUM ou d'oméprazole

	Pourcentage moyen d'inhibition du DASP Estimation (IC à 95 %)	
	Dose unique	Doses répétées
Ésooméprazole à 5 mg	14,6	27,8
Ésooméprazole à 10 mg	29,2	62,1
Ésooméprazole à 20 mg	45,7	89,9
Oméprazole à 20 mg	35,4	78,7

Dans une étude croisée à trois permutations menée chez 36 hommes et femmes présentant des brûlures d'estomac et des régurgitations acides (symptômes de RGO), NEXIUM (ésooméprazole) à 20 mg et à 40 mg a produit un effet proportionnel à la dose sur l'acidité intragastrique qui était nettement plus important que celui observé avec l'oméprazole à 20 mg, à la suite d'un traitement quotidien de 5 jours (voir le tableau ci-dessous).

Tableau 4. Pourcentage de patients ayant un pH intragastrique > 4 après la prise de doses répétées de NEXIUM ou d'oméprazole pendant 5 jours (n = 36)

Traitement	Pourcentage de patients ayant un pH intragastrique > 4	
	Au moins 12 h	Au moins 16 h
NEXIUM à 40 mg	92 %	56 %

NEXIUM à 20 mg	54 %	24 %
Oméprazole à 20 mg	45 %	14 %

Une étude similaire (croisée à double permutation) a aussi été menée chez 115 hommes et femmes présentant des symptômes de RGO pour comparer les effets de doses quotidiennes de NEXIUM à 40 mg et d'oméprazole à 40 mg sur l'acidité intragastrique. Les résultats ont démontré une proportion de temps où le pH intragastrique était > 4 nettement plus grande avec NEXIUM à 40 mg qu'avec l'oméprazole à 40 mg, après 1 jour et 5 jours ($p < 0,001$).

Tableau 5. Pourcentage de patients ayant un pH intragastrique > 4 après la prise de doses répétées de NEXIUM ou d'oméprazole pendant 5 jours (n = 115)

Traitement	Pourcentage de patients ayant un pH intragastrique > 4	
	Au moins 12 h	Au moins 16 h
NEXIUM à 40 mg	88 %	56 %
Oméprazole à 40 mg	77 %	45 %

Dans une étude croisée à double permutation menée chez 31 hommes et femmes présentant des brûlures d'estomac et des régurgitations acides (symptômes de RGO), la proportion de temps où le pH intragastrique était > 4 a été nettement plus grande avec des doses quotidiennes de NEXIUM à 40 mg que de pantoprazole à 40 mg, après 1 jour et 5 jours ($p < 0,001$).

Tableau 6. Pourcentage de patients ayant un pH intragastrique > 4 après la prise de doses répétées de NEXIUM ou de pantoprazole pendant 5 jours (n = 31)

Traitement	Pourcentage de patients ayant un pH intragastrique > 4	
	Au moins 12 h	Au moins 16 h
NEXIUM à 40 mg	90 %	50 %
Pantoprazole à 40 mg	30 %	10 %

Dans une étude croisée à double permutation menée chez 30 volontaires sains, hommes et femmes, la prise pendant 5 jours de doses quotidiennes de NEXIUM à 40 mg s'est traduite par une proportion beaucoup plus grande de temps où le pH intragastrique était > 4 que la prise de doses quotidiennes de lansoprazole à 30 mg ($p < 0,001$).

Tableau 7. Pourcentage de patients ayant un pH intragastrique > 4 après la prise de doses répétées de NEXIUM ou de lansoprazole pendant 5 jours (n = 30)

Traitement	Pourcentage de sujets ayant un pH intragastrique > 4	
	Au moins 12 h	Au moins 16 h
NEXIUM à 40 mg	90 %	38 %
Lansoprazole à 30 mg	57 %	5 %

Autres effets pharmacodynamiques

En raison de son mode d'action unique et de son effet spécifique sur la sécrétion acide, l'oméprazole n'exerce pas d'effets pharmacodynamiques notables qui ne soient pas liés à l'inhibition de la sécrétion acide. Tel devrait aussi être le cas de l'ésoméprazole.

Administré dans divers essais de provocation, l'oméprazole n'a modifié ni la tension artérielle moyenne ni la fréquence cardiaque chez le chien anesthésié. L'oméprazole n'a pas modifié les fonctions respiratoire et circulatoire du chien, au repos ou à l'effort. L'oméprazole n'a exercé aucune activité anticholinergique ou antihistaminique (récepteurs H₂). Chez le rat, on n'a observé aucun effet sur l'activité locomotrice de base ni sur l'activité exploratrice, ce qui porte à croire que l'oméprazole n'exerce pas d'effets sédatifs ni d'effets neuroleptiques.

L'effet de l'ésoméprazole sur divers systèmes et appareils de l'organisme n'a pas été étudié chez l'humain. Les données des études cliniques sur l'oméprazole en capsules n'ont pas montré d'effet d'importance clinique attribuable au médicament sur les paramètres suivants : système endocrinien : concentrations plasmatiques d'insuline, de peptide C, de glucagon, de PTH, des hormones thyroïdiennes ou des hormones sexuelles, concentrations basales de cortisol; appareil cardiovasculaire : tension artérielle, fréquence cardiaque, électrocardiogramme; fonction rénale : clairance rénale de l'acide et des électrolytes; fonction hépatique : enzymes hépatiques. Toutefois, une hausse des concentrations de phosphatase alcaline et des concentrations sériques d'ASAT et d'ALAT a été signalée chez certains patients ayant reçu de l'ésoméprazole.

Un nombre accru de cellules ECL qui pourrait être lié à un taux plus élevé de gastrine sérique a été observé à la fois chez des enfants et des adultes durant un traitement de longue durée par l'ésoméprazole. Ces résultats sont considérés comme dénués d'importance clinique.

Aucun effet d'importance clinique sur le SNC n'a été consigné.

Aucun effet d'importance clinique sur les autres systèmes et appareils de l'organisme n'a été noté.

10.3 Pharmacocinétique

Données pharmacocinétiques étayant l'utilisation clinique de l'ésoméprazole par voie orale

Absorption et distribution

L'absorption de l'ésoméprazole est rapide. Les taux plasmatiques ont atteint leur maximum en 5 minutes chez le rat après une administration duodénale et en 15 minutes chez le chien après une administration orale. La biodisponibilité de l'ésoméprazole (34 %) n'était pas significativement différente de celle de l'oméprazole (38 %) chez le rat, et elle était plus élevée que celle de l'autre énantiomère chez le chien. L'ésoméprazole a présenté une stabilité énantiomérique, un maximum de 2 % de l'autre énantiomère ayant été détecté dans le sang après l'administration intraduodénale d'une seule dose d'ésoméprazole à des rats.

Chez les rats, l'ASC de l'énantiomère R était > l'ASC de l'oméprazole, qui était > l'ASC de l'ésoméprazole à des doses pertinentes sur le plan pharmacologique. Toutefois, la différence était moins évidente aux doses élevées utilisées dans les études de toxicologie. On a noté des concentrations plasmatiques constamment plus élevées chez les rates que chez les rats à la fois pour l'ésoméprazole et l'oméprazole. Les valeurs observées chez les rates gravides étaient de même importance que celles notées chez les rates non gravides. Toutefois, l'exposition après une administration par voie orale à des lapines gravides était relativement faible. Par conséquent, cette espèce était considérée comme étant moins pertinente que le rat pour les études de toxicité de l'ésoméprazole sur la reproduction.

Dans l'ensemble, les évaluations pharmacocinétiques et toxicocinétiques n'ont pas révélé de différence majeure entre l'ésoméprazole et l'oméprazole pour ce qui est de l'exposition générale chez le chien. Aucune différence n'a été notée dans les valeurs de la $C_{\max}$ et de l'ASC de l'ésoméprazole et de l'oméprazole chez le chien aux doses efficaces sur le plan pharmacologique. Aux plus fortes doses utilisées dans les études de toxicité, la $C_{\max}$ de l'ésoméprazole avait tendance à être un peu plus élevée après l'administration de la même dose par voie orale, mais l'exposition (ASC) était équivalente. Aucune différence n'a été relevée chez les chiens entre les mâles et les femelles.

Après leur absorption, l'oméprazole et l'ésoméprazole se distribuent rapidement dans les sites extravasculaires et se lient dans des proportions d'environ 85 à 90 % aux protéines plasmatiques. La distribution de l'oméprazole marqué au ^{14}C a été étudiée chez la souris par autoradiographie. Des traces de radioactivité ont d'abord été détectées dans le sang et la plupart des organes. Seize heures après l'administration, le médicament était localisé principalement dans la paroi gastrique. Après 48 heures, il ne restait plus aucune trace de radioactivité.

L'oméprazole et/ou ses métabolites ont traversé les barrières hémato-encéphalique et placentaire à un faible degré.

Chez des sujets sains, l'absorption de l'ésoméprazole produit des concentrations plasmatiques maximales de 1 à 2 heures après l'administration. La biodisponibilité générale est de 64 % après une dose unique de 40 mg et de 89 % après une administration quotidienne répétée

par voie orale (40 mg pendant 5 jours). Le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre chez des sujets sains est d'environ 0,22 L/kg de poids corporel. L'ésoméprazole est lié aux protéines à 97 % et est stable sur le plan optique *in vivo*, son inversion en l'autre isomère étant négligeable.

Le profil pharmacocinétique de l'ésoméprazole a été étudié chez 36 patients atteints de RPNE après l'administration répétée de doses uniquotidiennes de 20 mg et de 40 mg.

Tableau 8. Paramètres pharmacocinétiques de l'ésoméprazole après administration orale pendant 5 jours; moyenne (CV [%])

Paramètres	NEXIUM à 40 mg	NEXIUM à 20 mg
ASC _(tot) (μmol*h/L)	12,6 (42 %)	4,2 (59 %)
C _{max} (μmol/L)	4,7 (37 %)	2,1 (45 %)
T _{max} (h)	1,6 (50 %)	1,6 (86 %)
t _{1/2} (h)	1,5 (32 %)	1,2 (37 %)

Les valeurs sont des moyennes géométriques à l'exception de celles du T_{max}, qui sont des moyennes arithmétiques.

La consommation d'aliments ralentit et diminue l'absorption de l'ésoméprazole, bien que cela n'ait pas une influence significative sur les effets de l'ésoméprazole sur l'acidité intragastrique.

Métabolisme et élimination

La voie métabolique *in vitro* de l'ésoméprazole a été comparée à celle de l'oméprazole à l'aide de préparations de microsomes hépatiques de souris, de rats, de lapins et de chiens adultes, ainsi que de microsomes hépatiques humains. Les principaux métabolites formés n'ont pas révélé de différences importantes du point de vue qualitatif entre le métabolisme de l'ésoméprazole et celui de l'oméprazole en fonction des espèces, du sexe ou de la structure des métabolites formés.

L'élimination et le métabolisme de l'ésoméprazole ont été comparés à ceux de l'oméprazole *in vivo* chez le chien après une administration orale. Cela a permis de confirmer un métabolisme important et un mode d'élimination semblable dans l'urine et les fèces, ainsi que des résultats semblables au chapitre des métabolites. Tous les principaux métabolites identifiés après l'administration de l'oméprazole ont été aussi décelés après l'administration de l'ésoméprazole. Les métabolites identifiables représentaient environ 54 % de tous les métabolites éliminés en 10 heures et environ 12 % de la dose administrée. Il n'y a pas de différence sur le plan des voies d'élimination ou de récupération entre l'ésoméprazole et l'oméprazole après l'administration orale à des chiens.

L'ésoméprazole subit un métabolisme de premier passage et est entièrement métabolisé par le système du cytochrome P450, principalement dans le foie, par les isoenzymes CYP2C19 et CYP3A4. Son métabolisme dépend d'une isoenzyme spécifique, à expression polymorphe, la CYP2C19 (S-méphénytoïne hydroxylase) et de la CYP3A4. Un nombre moindre de variations pharmacocinétiques interindividuelles est associé à l'ésoméprazole par comparaison à

l'oméprazole. L'influence du polymorphisme de la CYP2C19 est également moins prononcée pour l'ésoméprazole que pour l'oméprazole. L'isoenzyme CYP2C19, qui intervient dans le métabolisme de tous les inhibiteurs de la pompe à protons actuellement commercialisés, présente un polymorphisme. Environ 3 % des personnes de race blanche et de 15 à 20 % des personnes d'origine asiatique ne possèdent pas d'isoenzyme CYP2C19 et sont qualifiés de « métaboliseurs lents ». À l'état d'équilibre (40 mg pendant 5 jours), le rapport entre l'ASC des métaboliseurs lents et l'ASC du reste de la population est de 2 environ. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de NEXIUM 24 h en fonction du statut de la CYP2C19. Les principaux métabolites de l'ésoméprazole (métabolite hydroxylé et déméthylé) n'ont aucun effet sur la sécrétion d'acide gastrique. Neuf métabolites urinaires importants ont été décelés. Les deux principaux métabolites sont l'hydroxyésoméprazole et l'acide carboxylique correspondant. Trois métabolites importants ont été détectés dans le plasma : le dérivé 5-O-desméthyl, le dérivé sulfoné et l'hydroxyésoméprazole.

Presque 80 % d'une dose orale d'ésoméprazole est excrétée sous forme de métabolites dans l'urine, le reste étant récupéré dans les fèces. Moins de 1 % du médicament mère se retrouve dans l'urine. De 92 à 96 % d'une dose unique administrée par voie orale sont récupérés dans l'urine et les fèces en l'espace de 48 heures.

Veuillez consulter les sections *PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Mode d'action*, *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières*, et *INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES* pour les résultats des études pharmacocinétiques dans des populations particulières et des études sur les interactions médicamenteuses.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

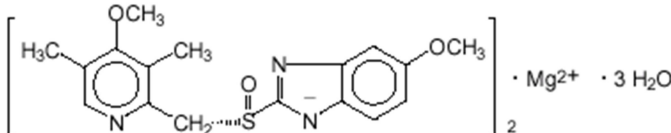
Température : Conserver à la température ambiante (15-30 °C).

Autres : Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	ésoméprazole magnésien trihydraté
Nom chimique :	di-(S)-5-méthoxy-2-[[[(4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridinyl)méthyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazole magnésien trihydraté OU 5-méthoxy-2-[(S)-[(4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]sulfinyl]benzimidazole, sel de magnésium (2:1), trihydraté
Formule moléculaire :	$C_{34}H_{36}N_6O_6S_2 \cdot Mg \cdot 3H_2O$
Masse moléculaire :	767,2 g/mol (trihydraté) 713,1 g/mol (base anhydre)
Formule de structure :	
Propriétés physicochimiques :	L'ésoméprazole magnésien trihydraté est une poudre cristalline blanche ou légèrement colorée, contenant 3 molécules d'eau d'hydratation. Sa solubilité dans l'eau est de 0,3 mg/mL; sa solubilité dans le méthanol est d'abord élevée, mais il y a ensuite précipitation d'un dihydrate cristallin. Le pKa du benzimidazole (oméprazole base) est de 8,8 et celui de l'ion pyridine est de 4,0.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Le programme de développement clinique de NEXIUM 24 h (capsules d'ésoméprazole magnésien à libération retardée, USP) comprend deux études à répartition aléatoire, comparatives avec placebo, ayant des plans identiques (études D961RC00001 et D961RC00002). Les études visaient à démontrer l'efficacité de NEXIUM 24 h à 20 mg une fois par jour pour le traitement de brûlures d'estomac fréquentes. Le principal paramètre d'efficacité était le pourcentage de jours (périodes de 24 heures) sans brûlures d'estomac pendant le traitement à double insu de 14 jours. Les caractéristiques démographiques, comme le sexe, l'âge, la race et l'origine ethnique, étaient bien équilibrées entre les groupes de traitement.

Tableau 9 Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
D961RC 00001	Étude multicentrique à double insu contre placebo, en groupes parallèles randomisés, auprès de sujets ayant des brûlures d'estomac fréquentes	20 mg par voie orale une fois par jour pendant 14 jours	n = 331 sujets Dose orale de 20 mg d'ésoméprazole une fois par jour n = 168 Placebo n = 163	Dose orale de 20 mg d'ésoméprazole une fois par jour : 43,6 ans (19-73 ans) Placebo : 45,9 ans (19-85 ans)	<u>Homme</u> NEXIUM 24 h (comprimé d'ésoméprazole magnésien à libération retardée) : 64 Placebo : 68 <u>Femme</u> NEXIUM 24 h (comprimé d'ésoméprazole magnésien à libération retardée) : 104 Placebo : 95

D961RC00002	Étude multicentrique à double insu contre placebo, en groupes parallèles randomisés, auprès de sujets ayant des brûlures d'estomac fréquentes	20 mg par voie orale une fois par jour pendant 14 jours	n = 320 sujets Dose orale de 20 mg d'ésoméprazole une fois par jour n = 162 Placebo n = 158	Dose orale de 20 mg d'ésoméprazole une fois par jour : 41,6 ans (19-90 ans) Placebo : 42,8 ans (18-84 ans)	<u>Homme</u> NEXIUM 24 h (comprimé d'ésoméprazole magnésien à libération retardée) : 76 Placebo : 76
					<u>Femme</u> NEXIUM 24 h (comprimé d'ésoméprazole magnésien à libération retardée) : 86 Placebo : 82

14.2 Résultats de l'étude

Paramètre d'efficacité principal

Le principal paramètre d'efficacité était le pourcentage de jours (périodes de 24 heures) sans brûlures d'estomac pendant le traitement à double insu de 14 jours. Dans les deux études, analysées séparément et de façon groupée, le pourcentage de jours (périodes de 24 heures) sans brûlures d'estomac pendant le traitement de 14 jours assigné aléatoirement était significativement plus élevé sur le plan statistique chez les sujets recevant NEXIUM 24 h à 20 mg une fois par jour que chez les sujets recevant le placebo (tableau 10). Dans le cas des données groupées, le pourcentage de jours (périodes de 24 heures) sans brûlures d'estomac était de 46,98 % pendant le traitement de 14 jours chez les sujets prenant Nexium 24 h par rapport à 32,82 % chez les sujets recevant le placebo. La différence était de 14,16 % ($p < 0,0001$). Pourcentage de jours (périodes de 24 heures) sans brûlures d'estomac sur 14 jours.

Tableau 10. Données des études D961RC00001 et D961RC00002, et données groupées – Comparaison entre l'ésoméprazole à 20 mg et le placebo sur le plan du pourcentage de jours (périodes de 24 heures) sans brûlures d'estomac pendant le traitement de 14 jours, selon l'analyse de covariance (ANCOVA) (ensemble des analyses)

Étude / variable	Ésoméprazole à 20 mg		Placebo		Différence entre les groupes		Valeur p
	N	Moyenne (méthode des moindres carrés) (ET)	N	Moyenne (méthode des moindres carrés) (ET)	Moyenne (méthode des moindres carrés) (ET)	IC à 95 %	
D961RC00001							
Pourcentage de jours (périodes de 24 h) sans brûlures d'estomac	168	46,13 (2,24)	163	33,07 (2,26)	13,06 (2,86)	(7,44, 18,68)	< 0,0001
D961RC00002							
Pourcentage de jours (périodes de 24 h) sans brûlures d'estomac	162	48,00 (1,96)	158	32,75 (1,99)	15,25 (2,73)	(9,88, 20,62)	< 0,0001
Données groupées							
Pourcentage de jours (périodes de 24 h) sans brûlures d'estomac	330	46,98 (1,49)	321	32,82 (1,50)	14,16 (1,98)	(10,28, 18,05)	< 0,0001

a. Pour les études individuelles : Résultats obtenus à partir de l'analyse de covariance, les centres et le traitement correspondant aux effets fixes, et la fréquence des brûlures d'estomac au cours de la phase préliminaire correspondant à une covariable.

Les valeurs manquantes pour la phase de traitement ont été traitées selon les directives du protocole, c'est-à-dire que les valeurs sont imputées en fonction des données de la phase préliminaire.

ET = erreur type; IC= intervalle de confiance

n = nombre de sujets ayant été pris en compte dans l'analyse

Pour l'analyse des données groupées : Résultats obtenus à partir de l'analyse de covariance, l'étude, les centres et le traitement correspondant aux effets fixes, et la fréquence des brûlures d'estomac au cours de la phase préliminaire correspondant à une covariable.

Paramètres d'efficacité secondaires

Résolution des brûlures d'estomac fréquentes pour une période donnée

Les résultats des paramètres secondaires (résolution des brûlures d'estomac pendant toute la période de traitement de 14 jours avec répartition aléatoire, la dernière semaine de traitement, la deuxième semaine de traitement et la première semaine de traitement) figurent au tableau 11.

Tableau 11. Données des études D961RC00001 et D961RC00002, et données groupées – Pourcentage de sujets ayant obtenu une résolution des brûlures d'estomac fréquentes (ensemble des analyses)

D961RC00001			
	% de sujets		Comparaison entre les groupes
Période	Ésoméprazole à 20 mg N = 168	Placebo N = 163	Risque relatif (IC à 95 %) ^c
Toute la période de traitement de 14 Error! Reference source not found. jours	16,07	4,29	3,74 (1,68, 8,35) p = 0,0004
Dernière ^b semaine de traitement	25,60	10,43	2,45 (1,46, 4,12) p = 0,0003
Deuxième Error! Reference source not found. semaine de traitement	25,60	9,82	2,61 (1,53, 4,44) p = 0,0002
Première Error! Reference source not found. semaine de traitement	15,48	6,13	2,52 (1,26, 5,06) p = 0,0064
D961RC00002			
	% de sujets		Comparaison entre les groupes
Période	Ésoméprazole à 20 mg N = 162	Placebo N = 158	Risque relatif (IC à 95 %) ^c
Toute la période de traitement de 14 Error! Reference source not found. jours	16,67	1,27	13,17 (3,18, 54,44) p < 0,0001
Dernière ^b semaine de traitement	24,69	10,76	2,29 (1,36, 3,87) p = 0,0011
Deuxième Error! Reference source not found. semaine de traitement	23,46	8,23	2,85 (1,58, 5,15) p = 0,0002
Première Error! Reference source not found. semaine de traitement	19,75	4,43	4,46 (2,03, 9,80) p < 0,0001

Données groupées			
	% de sujets		Comparaison entre les groupes
Période	Ésoméprazole à 20 mg N = 330	Placebo N = 321	Risque relatif (IC à 95 %) Error! Reference source not found.
Toute la période de traitement de 14 jours Error! Reference source not found.	16,36	2,80	5,84 (2,93, 11,62) p < 0,0001
Dernière ^b semaine de traitement	25,15	10,59	2,37 (1,64, 3,43) p < 0,0001
Deuxième ^c semaine de traitement Error! Reference source not found.	24,55	9,03	2,72 (1,83, 4,03) p < 0,0001
Première ^a semaine de traitement Error! Reference source not found.	17,58	5,30	3,32 (1,98, 5,57) p < 0,0001

a. Résolution = 2 jours ou moins avec présence de brûlures d'estomac

b. Résolution = 1 jour ou moins avec présence de brûlures d'estomac

c. Comparaison, au moyen du test de chi carré, de la proportion de sujets, par traitement, ayant obtenu une résolution des brûlures d'estomac fréquentes.

Les valeurs manquantes ont été traitées selon les directives du protocole, c'est-à-dire comme des jours présumés avec présence de brûlures d'estomac.

Un risque relatif > 1 montre que le traitement par l'ésoméprazole à 20 mg est associé à une issue favorable comparativement au placebo.

n = nombre de sujets; IC = intervalle de confiance

La dernière semaine de traitement était définie comme les sept derniers jours consécutifs où les sujets prenaient le médicament à l'étude attribué au hasard.

La deuxième semaine de traitement était définie comme la deuxième période de 7 jours civils où les sujets prenaient le médicament à l'étude attribué au hasard.

Résolution des brûlures d'estomac fréquentes au cours de la période de traitement de 14 jours avec répartition aléatoire (semaines 1 et 2)

Pour tous les paramètres des deux études, la proportion de cas de résolution des brûlures d'estomac fréquentes a été significativement plus élevée chez les sujets traités par l'ésoméprazole à 20 mg que chez ceux recevant le placebo. Dans le cas des données groupées, pour la période de traitement de 14 jours, 16,36 % des sujets (54 sur 330) prenant Nexium 24 h ont eu des brûlures d'estomac pendant deux jours ou moins, comparativement à 2,80 % des sujets (9 sur 321) recevant le placebo. Au cours de la dernière semaine de traitement, 25,15 % des sujets (83 sur 330) prenant Nexium 24 h ont eu des brûlures d'estomac pendant un jour ou moins, comparativement à 10,59 % des sujets (34 sur 321) recevant le placebo (tableau 11).

Pourcentage de jours (périodes de 24 heures) sans brûlures d'estomac au cours des 4 premiers jours de traitement

Le tableau 12 présente les données comparatives de chaque étude et les données groupées relatives à la proportion des sujets ayant connu 0, 1, 2, 3 ou 4 jours (périodes de 24 heures) sans brûlures d'estomac au cours des 4 premiers jours de traitement, selon le groupe de traitement, au moyen du modèle de probabilité proportionnelle. Les deux études ont montré un écart significatif sur le plan statistique entre le groupe ésoméprazole à 20 mg et le groupe placebo.

Dans le cas des données groupées, au cours des 4 premiers jours de traitement, 10,30 % des sujets (34 sur 330) prenant Nexium 24 h n'ont pas eu de brûlures d'estomac comparativement à 4,36 % des sujets (14 sur 321) recevant le placebo.

Tableau 12. Données des études D961RC00001 et D961RC00002, et données groupées – Comparaison de la proportion des sujets n'ayant pas eu de brûlures d'estomac pendant 0, 1, 2, 3 ou 4 jours au cours des 4 premiers jours de traitement, entre le groupe ésoméprazole à 20 mg et le groupe placebo, au moyen du modèle de probabilité proportionnelle (ensemble des analyses)

Étude / groupe	N	Nombre de sujets (%)					Comparaison entre les groupes	
		0 jour	1 jour	2 jours	3 jours	4 jours	Rapport de cotes (IC à 95 %)	Valeur p
D961RC00001								
Ésoméprazole à 20 mg	168	64 (38,10)	25 (14,88)	36 (21,43)	25 (14,88)	18 (10,71)	1,81 (1,19, 2,74)	0,0053
Placebo	163	76 (46,63)	36 (22,09)	18 (11,04)	21 (12,88)	12 (7,36)		
D961RC00002								
Ésoméprazole à 20 mg	162	55 (33,95)	32 (19,75)	22 (13,58)	37 (22,84)	16 (9,88)	2,54 (1,66, 3,88)	< 0,0001
Placebo	158	77 (48,73)	34 (21,52)	29 (18,35)	16 (10,13)	2 (1,27)		
Données groupées								
Ésoméprazole à 20 mg	330	119 (36,06)	57 (17,27)	58 (17,58)	62 (18,79)	34 (10,30)	2,11 (1,57, 2,84)	< 0,0001
Placebo	321	153 (47,66)	70 (21,81)	47 (14,64)	37 (11,53)	14 (4,36)		

Étude / groupe	Nombre de sujets (%)						Comparaison entre les groupes	
	N	0 jour	1 jour	2 jours	3 jours	4 jours	Rapport de cotes (IC à 95 %)	Valeur p

a. Modèle de probabilité proportionnelle, le traitement correspondant à un facteur, et la fréquence des brûlures d'estomac au cours de la phase préliminaire correspondant à une covariable.

La probabilité des jours sans brûlures d'estomac dans le groupe traité par l'ésoméprazole à 20 mg a été modélisée.

Un rapport de cotes > 1,00 montre que le traitement par l'ésoméprazole à 20 mg est associé à une issue favorable comparativement au placebo.

n = nombre de sujets; IC = intervalle de confiance

Les deux études ont montré des améliorations statistiquement significatives pour tous les objectifs secondaires évaluant la résolution des brûlures d'estomac fréquentes. Les résultats de ces variables secondaires ont étayé les résultats de la principale variable.

15. MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Données de toxicologie étayant l'utilisation de l'ésoméprazole par voie orale

Toxicité d'une dose unique

Tableau 13 Études de toxicologie sur une dose unique d'ésoméprazole

Espèce	Sexe	Voie d'administration	Dose létale min. (mg/kg)	Dose non létale max. (mg/kg)
Rat	M	orale ¹	930	480
	F	orale ¹	480	240
Rat	M	i.v. ²	290	170
	F	i.v. ²	290	170

1) solution aqueuse; 2) solution saline physiologique

La toxicité d'une dose unique d'ésoméprazole administrée par voie orale ou i.v. a été étudiée chez le rat Wistar et comparée à celle de l'oméprazole. Les effets de l'ésoméprazole administré par voie orale ou intraveineuse étaient semblables à ceux signalés antérieurement pour l'oméprazole. Une différence faible mais nette de réponse a été observée entre les sexes.

La toxicité aiguë s'est manifestée principalement par une diminution de l'activité motrice, combinée à des changements dans la fréquence respiratoire et la respiration abdominale. Des convulsions cloniques intermittentes, accompagnées parfois de dyspnée, de ptyalisme, de cyanose, de tremblements, d'ataxie et/ou d'un grand ralentissement de l'activité motrice ont également été constatés. La mort est survenue dans les 23 heures suivant l'administration par voie orale ou les 2 heures suivant l'administration par voie i.v.

Toxicité de doses répétées

La toxicité de doses répétées d'ésoméprazole administrées par voie orale a été étudiée chez le rat (Wistar et Sprague-Dawley) et le chien. Les rats ont reçu des doses orales de 14 à 280 mg/kg et les chiens, des doses orales de 0,66 à 28 mg/kg, pendant un maximum de 3 mois. L'ésoméprazole a une faible toxicité générale. De faibles variations hématologiques indiquant une légère anémie microcytaire hypochrome (probablement due à une carence en fer) ont été observées chez les rats adultes après l'administration répétée de doses élevées d'ésoméprazole ou d'oméprazole par voie orale. De faibles variations similaires ont été notées chez les lapines gravides, mais elles n'ont pas été constatées chez les chiens traités par l'ésoméprazole. Chez le rat et le chien, des changements histopathologiques gastriques ont été constatés aux doses intermédiaires et élevées (rat : 69 et 280 mg/kg; chien : 5,5 et 28 mg/kg) sous forme d'une atrophie des cellules principales, d'une hyperplasie de la muqueuse et/ou d'une nécrose focale des glandes gastriques proportionnelles à la dose, accompagnées d'une augmentation proportionnelle à la dose du poids de l'estomac et des taux sériques de gastrine. Ces changements étaient prévus et conformes aux observations faites antérieurement avec de fortes doses d'oméprazole. Ces effets résultent de la stimulation de la gastrine et/ou de l'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique.

Cancérogénicité :

Dans une étude de 18 mois sur l'oméprazole administré à des souris par voie orale à des doses de 14, de 44 ou de 140 mg/kg/jour, aucun signe probant de pouvoir carcinogène n'a été observé. Une étude de 24 mois effectuée sur des rats auxquels des doses orales de 14, de 44 et de 140 mg/kg/jour ont été administrées n'a pas montré d'augmentation du nombre de carcinomes dans les organes. Dans l'estomac, des augmentations de proliférations d'apparence tumorale proportionnelles à la dose et à la durée d'administration ont cependant été constatées. L'examen histologique a montré un continuum entre l'hyperplasie diffuse des cellules ECL de la couche basale des glandes gastriques et les micronodules moins fréquents ainsi que des proliférations occasionnelles d'apparence tumorale dont certaines atteignaient la sous-muqueuse. Les proliférations ont été classées comme des carcinoïdes gastriques. La prolifération des cellules ECL et la formation de carcinoïdes se sont produites plus fréquemment chez les rates. Aucune métastase n'a été décelée chez les animaux étudiés.

Après l'administration prolongée d'oméprazole à des souris et à des chiens, on n'a pas observé de carcinoïdes.

Mutagénicité

L'ésoméprazole ne s'est pas révélé mutagène dans un test d'Ames *in vitro* sur *Salmonella*, mais il a été clastogène dans un test d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur des lymphocytes périphériques humains. Dans une étude comparative directe sur des lymphocytes périphériques humains, l'ésoméprazole, l'oméprazole, l'énantiomère R de l'oméprazole et le lansoprazole ont tous produit le même type d'aberrations chromosomiques, et au même degré. L'ésoméprazole n'a montré aucun signe probant de pouvoir mutagène *in vivo* dans un test du micronoyau chez la souris et un test d'aberrations chromosomiques dans la moelle osseuse de rat, malgré une exposition considérable.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

La présence de légers signes de toxicité maternelle a été notée chez les rates gravides recevant l'ésoméprazole ou l'oméprazole par voie orale à des doses allant jusqu'à 280 mg/kg/jour. Toutefois, aucun effet indésirable n'a pu être détecté pour ce qui est de la survie ou du développement de l'embryon ou du fœtus. L'exposition générale à l'ésoméprazole chez ces animaux était considérablement plus élevée que celle observée dans un contexte clinique, indiquant une marge d'innocuité adéquate.

Ni l'ésoméprazole ni l'oméprazole ne semblent avoir d'effet sur le développement de l'embryon et du fœtus chez les lapines gravides. Toutefois, une toxicité maternelle sévère et proportionnelle à la dose a été relevée par suite de l'exposition à des doses relativement faibles d'ésoméprazole/oméprazole, ce qui a entraîné des effets mineurs sur les portées (une légère réduction du poids fœtal et une faible augmentation de l'incidence de malformations squelettiques mineures à des doses de 26 et de 86 mg/kg/jour). Même si l'exposition à l'ésoméprazole a été relativement faible chez de nombreuses lapines, la dose la plus élevée utilisée n'a pu être augmentée en raison de cette toxicité maternelle.

Carcinoïdes à cellules ECL gastriques

Des études approfondies ont été effectuées pour expliquer l'hyperplasie des cellules ECL et la présence de carcinoïdes gastriques chez les rats. Dans une série d'expériences sur des rats, on a séparé par intervention chirurgicale l'antrum du reste de l'estomac. Le fait d'éliminer de cette façon l'acide provenant de l'antrum a provoqué une hypergastrinémie prononcée, et consécutivement, la prolifération des cellules ECL gastriques. En éliminant la source de gastrine, l'antrectomie a provoqué une hypogastrinémie et réduit la densité des cellules ECL gastriques. Ces expériences ont indiqué que la gastrine exerce un effet trophique direct sur ces cellules. Dans une autre série d'expériences, de fortes doses d'oméprazole et d'un inhibiteur des récepteurs H₂ de l'histamine ont entraîné une hypergastrinémie et augmenté la densité des cellules ECL. Chez les rats ayant subi une antrectomie qui avaient reçu une dose élevée d'oméprazole, les taux de gastrine plasmatique sont demeurés normaux; par conséquent, il n'y a pas eu d'augmentation de la densité des cellules ECL. Ces expériences ont permis de conclure que i) l'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique par de fortes doses

d'oméprazole ou d'un inhibiteur des récepteurs H2 de l'histamine suscite une rétroaction naturelle qui mène à l'hypergastrinémie; ii) à la longue, l'hypergastrinémie entraîne la prolifération des cellules ECL gastriques; et iii) l'oméprazole n'exerce pas d'effet trophique direct sur les cellules ECL gastriques.

Les résultats d'une autre étude de toxicité à long terme (24 mois) effectuée chez des rates (ayant reçu de 1,8 à 14 mg/kg/jour d'oméprazole) ont confirmé que les carcinoïdes à cellules ECL étaient des tumeurs qui se manifestaient à la toute fin de leur vie et qu'il existait une corrélation linéaire entre la fréquence des carcinoïdes et la dose d'oméprazole (de 1,8 à 140 mg/kg/jour). Aucun carcinoïde n'a été décelé chez les rats qui avaient reçu 14 mg/kg/jour d'oméprazole pendant 12 mois; l'hyperplasie des cellules ECL observée après 12 mois s'est corrigée pendant les 12 mois sans traitement qui ont suivi.

Aucun carcinoïde n'a été décelé pendant l'étude de carcinogénicité de 18 mois chez la souris, ni durant un essai biologique de carcinogénicité de 6 mois mené avec l'oméprazole chez des souris p53 $\pm$ hétérozygotes et C57BL/6 (lignée de base) à des doses allant jusqu'à 830 mg/kg/jour, ni chez des chiens ayant reçu 0,17 mg/kg/jour d'oméprazole pendant 7 ans.

Le traitement de plus de 800 patients par NEXIUM (ésoméprazole) pendant des périodes pouvant atteindre 1 an a donné lieu à des hausses modérées des taux sériques de gastrine. Toutefois, aucune modification pathologique notable n'a été observée dans les cellules endocrines de la muqueuse gastrique pariétale.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

NEXIUM® 24 h

Capsules d'ésoméprazole magnésien à libération retardée, USP

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser NEXIUM 24 h. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de NEXIUM 24 h.

Pour quoi NEXIUM 24 h est-il utilisé?

Chez les adultes, NEXIUM 24 h est utilisé pour :

- traiter ou soulager les brûlures d'estomac fréquentes (qui surviennent **au moins 2 jours** par semaine).

Les brûlures d'estomac consistent en une sensation de brûlure ressentie de la poitrine jusqu'à la gorge.

NEXIUM 24 h n'est pas le médicament qu'il vous faut si vous souffrez de brûlures d'estomac une fois par semaine ou moins, ou si vous voulez un soulagement immédiat.

Comment NEXIUM 24 h agit-il?

NEXIUM 24 h réduit la quantité d'acide qui est produite par l'estomac en neutralisant l'acidité à sa source.

Le plein effet de ce médicament peut prendre de 1 à 4 jours à se manifester. Veillez à prendre les capsules pendant tout le traitement de 14 jours, même si vous commencez à vous sentir mieux.

Quels sont les ingrédients dans NEXIUM 24 h?

Ingrédients médicinaux : ésoméprazole (sous forme d'ésoméprazole magnésien trihydraté)

Ingrédients non médicinaux : amidon de maïs, bleu n° 1 FD&C, citrate d'éthyle, copolymère d'acide méthacrylique, dioxyde de titane, encre pharmaceutique, gélatine, hydroxypropylcellulose, hypromellose, laurylsulfate de sodium, monostéarate de glycéryle, polysorbate 80, rouge n° 28 D&C, rouge n° 40 FD&C, saccharose, stéarate de magnésium, talc.

NEXIUM 24 h est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Capsules à libération retardée, 20 mg d'ésoméprazole (sous forme d'ésoméprazole magnésien trihydraté).

Que faire d'autre pour tenter d'éviter l'apparition de vos symptômes?

- Évitez les aliments tels que la caféine, le chocolat, les aliments épicés ou gras et l'alcool, ou limitez votre consommation.
- Mangez de plus petits repas, plus fréquemment. Évitez de manger ou de boire tard en soirée ou 2-3 heures avant le coucher.
- Évitez de vous coucher ou de vous pencher vers l'avant peu après avoir mangé.
- Essayez de réduire votre stress.
- Si vous faites de l'embonpoint, essayez de perdre du poids.
- Si vous fumez, essayez d'arrêter ou de réduire votre consommation de tabac.

Ne prenez pas NEXIUM 24 h si :

- vous êtes allergique à l'ésoméprazole, à d'autres inhibiteurs de la pompe à protons (p. ex., pantoprazole, lansoprazole, rabéprazole ou oméprazole) ou à l'un des autres ingrédients de NEXIUM 24 h;
- vous prenez de la rilpivirine ou du nelfinavir (médicament contre l'infection par le VIH);
- vous avez de la difficulté à avaler ou ressentez de la douleur en avalant des aliments;

- vous avez des selles noires sanglantes ou vous vomissez du sang;
 - vous ressentez une douleur à la poitrine ou à l'épaule avec essoufflement, transpiration, douleur irradiant dans les bras, le cou ou les épaules, ou étourdissements;
 - vous avez des brûlures d'estomac accompagnées d'étourdissements, de vertige ou de transpiration
- Ces signes pourraient indiquer un problème grave. Consultez votre médecin sans tarder.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser NEXIUM 24 h, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez des brûlures d'estomac depuis plus de 3 mois, car cela pourrait indiquer un problème grave;
- si vous prenez d'autres médicaments pour réduire l'acidité gastrique;
- si vous prenez d'autres médicaments contre l'infection par le VIH (atazanavir et saquinavir);
- si vous prenez des médicaments pour le cœur (clopidogrel);
- si vous avez des douleurs thoraciques fréquentes;
- si vous avez une respiration sifflante, particulièrement en présence de brûlures d'estomac;
- si vous notez une perte de poids inexplicable;
- si vous avez des nausées ou des vomissements;
- si vous avez des maux d'estomac;
- si vous avez la jaunisse ou des problèmes de foie ou de reins;
- si vous avez ou avez déjà eu un ulcère gastrique ou vous avez eu une chirurgie touchant l'estomac ou les intestins;
- si vous avez plus de 55 ans et présentez de nouveaux symptômes ou des symptômes qui ont récemment changé;
- **si vous êtes enceinte, prévoyez le devenir ou allaitez.**

Autres mises en garde à connaître :

Avant de prendre ce médicament, vous devez aviser votre médecin si :

- vous devez subir un test sanguin visant à mesurer le taux d'une substance appelée chromogranine A;
- vous devez vous soumettre à un examen endoscopique ou un test respiratoire à l'urée.

CESSEZ DE PRENDRE CE MÉDICAMENT et consultez un médecin si :

- vous avez une diarrhée sévère ou persistante;
- vos brûlures d'estomac persistent ou s'aggravent;
- vous devez prendre ce médicament pendant plus de 14 jours;
- vous devez répéter le traitement à l'intérieur d'une période de 4 mois.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec NEXIUM 24 h :

- Atazanavir, saquinavir (médicaments contre l'infection par le VIH)
- Cilostazol* (médicament pour soulager la douleur aux jambes)
- Clarithromycine (antibiotique)
- Clopidogrel (médicament pour le cœur)
- Diazépam (médicament contre l'anxiété)
- Digoxine (médicament pour le cœur)
- Erlotinib (médicament contre le cancer) ou tout autre médicament contre le cancer de la même classe
- Kétoconazole, itraconazole, voriconazole (médicaments contre les champignons ou les levures)
- Méthotrexate (médicament contre le cancer)
- Phénytoïne (médicament contre l'épilepsie)
- Rifampine (médicament contre la tuberculose)
- ISRS tels que le citalopram (médicament contre la dépression)
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*)
- Tacrolimus (médicament pour le système immunitaire)

- Warfarine (médicament qui éclaircit le sang)
- Tout autre médicament d'ordonnance

* Non commercialisé au Canada

Comment prendre NEXIUM 24 h :

Traitement de 14 jours

- Prendre 1 capsule avec un verre d'eau avant de manger le matin.
- NE PAS mâcher ni écraser les capsules. Cela nuit au mode d'action de NEXIUM 24 h.
- NE PAS prendre plus de 1 capsule par 24 heures.
- Prendre 1 capsule chaque jour pendant 14 jours.
- NE PAS prendre ce médicament pendant plus de 14 jours, sauf sur l'avis d'un médecin.
- NE PAS répéter le traitement de 14 jours dans les 4 mois suivant le premier traitement, sauf sur l'avis d'un médecin.

Quand reprendre NEXIUM 24 h :

Vous devez attendre au moins 4 mois avant de prendre à nouveau ce médicament pendant 14 jours.

Dose habituelle :

Adultes (≥ 18 ans) : Prendre 1 capsule par jour pendant 14 jours. Ne pas prendre ce médicament pendant plus de 14 jours et ne pas répéter le traitement plus souvent qu'une fois tous les quatre mois, sauf sur l'avis d'un médecin.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de NEXIUM 24 h, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose de NEXIUM 24 h et que vous vous en apercevez dans les 12 heures suivantes, prenez la capsule dès que possible. Revenez ensuite à votre horaire habituel. Si plus de 12 heures se sont écoulées, ne prenez pas la dose oubliée. Ne doublez pas la dose, prenez plutôt la prochaine dose à l'heure prévue.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à NEXIUM 24 h?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez NEXIUM 24 h. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Comme n'importe quel autre médicament, NEXIUM 24 h peut entraîner des effets secondaires chez certaines personnes. Habituellement, les effets secondaires sont légers et disparaissent peu de temps après le début du traitement par NEXIUM 24 h. Dans votre cas, il se peut qu'ils ne soient pas causés par NEXIUM 24 h, mais seul un médecin peut évaluer la situation. Si ces effets deviennent incommodants (ou durent plus de 1 ou 2 jours), parlez-en avec votre médecin.

Fréquents : nausées, malaises d'estomac, diarrhée, maux de tête

Peu fréquents : sécheresse de la bouche, étourdissements, insomnie, sensation de brûlure, de fourmillement ou d'engourdissement, enflure des extrémités, somnolence, vertige

Durant votre traitement par NEXIUM 24 h, signalez tout symptôme incommodant ou inhabituel à votre médecin ou à votre pharmacien.

Prévenez immédiatement votre médecin si vous avez l'un de ces symptômes :

- Apparition ou aggravation de douleurs aux articulations
- Éruption cutanée sur les joues ou les bras qui s'aggrave au soleil

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE			
Réactions cutanées (éruptions cutanées, dermatite, démangeaisons et/ou urticaire)		x	
Vision trouble		x	
Dépression		x	
Confusion		x	
Essoufflement		x	
Inflammation dans la bouche		x	
Réaction allergique sévère (enflure ou choc/réaction anaphylactique)			x
Douleur musculaire		x	
Troubles sanguins (réduction du nombre de cellules dans le sang, faible taux sanguin de sodium [®])		x	
Inflammation du foie (jaunissement de la peau et des yeux)			x
Infection fongique gastro-intestinale		x	
Photosensibilité		x	
Douleur articulaire		x	
Sensation de malaise		x	
Troubles du goût		x	
Nervosité		x	
Perte de cheveux		x	
Augmentation de la transpiration		x	
TRÈS RARE			
Troubles cutanés sévères (cloques, ulcères et/ou lésions)			x
Agressivité		x	
Hallucinations		x	
Insuffisance hépatique sévère		x	
Altération de la conscience		x	
Inflammation des reins		x	
Faiblesse musculaire		x	
Grossissement des seins chez les hommes		x	
Faible taux sanguin de magnésium [®] (pouvant entraîner un faible taux sanguin de calcium)		x	

et/ou un faible taux sanguin de potassium)			
Inflammation de l'intestin (causant la diarrhée)		x	

^g Seule une analyse sanguine permettrait de constater cet effet.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage

Conserver à la température ambiante (15-30 °C).
Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de NEXIUM 24 h :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) le site Web du fabricant <http://www.Nexium24.ca>, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-275-9938.

GlaxoSmithKline Soins de santé aux consommateurs SRI a rédigé ce dépliant.

NEXIUM® 24 h est une marque déposée du groupe AstraZeneca.

Dernière révision : 05-fév-2025