

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Esomeprazole AB 20 mg comprimés gastro-résistants
Esomeprazole AB 40 mg comprimés gastro-résistants

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient: 20 mg d'ésoméprazole (sous forme d'ésoméprazole de magnésium amorphe).

Excipient à effet notoire: chaque comprimé contient aussi ne pas plus que 27,45 mg de saccharose.

Chaque comprimé contient: 40 mg d'ésoméprazole (sous forme d'ésoméprazole de magnésium amorphe).

Excipient à effet notoire: chaque comprimé contient aussi ne pas plus que 54,90 mg de **saccharose**.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant.20 mg: comprimés brun-rouges, de forme ovale, biconvexes, pelliculés, 1 face porte la gravure « E5 », l'autre est restée pleine.

40 mg: comprimés brun-rouges, de forme ovale, biconvexes, pelliculés, 1 face porte la gravure « E6 », l'autre est restée pleine.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Les comprimés de Esomeprazole AB sont indiqués chez les adultes dans:

Reflux gastro-oesophagien (RGO)

- traitement de l'oesophagite de reflux au stade érosif;
- prise en charge à long terme des patients dont l'oesophagite a cicatrisé, en prévention des récives;
- traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien.

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

- la cicatrisation de l'ulcère duodéal associé à la présence d'*Helicobacter pylori*
- la prévention de la récive d'ulcères peptiques chez les patients souffrant d'ulcères associés à la présence d'*Helicobacter pylori*.

Patients devant recevoir un traitement prolongé par des produits anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

- cicatrisation des ulcères gastriques associés au traitement par les AINS;
- prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés au traitement par les AINS chez les patients à risque.

Traitement prolongé suite à l'induction par voie IV pour la prévention des récives hémorragiques de l'ulcère gastro-duodéal.

Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison.

Les comprimés d'esomeprazole AB sont indiqués chez les adolescents à partir de l'âge de 12 ans :

Reflux gastro-œsophagien (RGO)

- traitement de l'œsophagite érosive par reflux;
- prise en charge à long terme des patients dont l'œsophagite a cicatrisé, en prévention des récurrences;
- traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien (RGO).

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Reflux gastro-œsophagien (RGO)

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

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

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

20 mg d'esomeprazole AB comprimés gastro-résistants avec 1 g d'amoxicilline et 500 mg de clarithromycine, chacun 2 x/jour pendant 7 jours.

Patients devant recevoir un traitement prolongé par AINS

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

Traitement prolongé suite à l'induction par voie IV pour la prévention des récurrences hémorragiques de l'ulcère gastro-duodénal 40 mg une fois par jour pendant 4 semaines après la prévention initiée en i.v. d'une récurrence hémorragique d'ulcères peptiques.

Traitement du syndrome Zollinger-Ellison

La dose de départ recommandée est 1 comprimé d'esomeprazole AB comprimé gastro-résistants 40 mg deux fois par jour. La dose devra ensuite être adaptée individuellement et le traitement devra être poursuivi aussi longtemps que la situation clinique l'exige. Sur base des données cliniques disponibles, la plupart des patients peut être contrôlée avec des doses d'ésoméprazole allant de 80 mg à 160 mg par jour. Avec des doses supérieures à 80 mg par jour, la dose doit être divisée et donnée deux fois par jour.

Populations spéciales

Patients souffrant de troubles de la fonction rénale

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

Patients souffrant de troubles de la fonction hépatique

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire en cas de troubles de la fonction hépatique légère à modérée. En cas de troubles de la fonction hépatique sévère, une dose maximale de 20 mg d'un comprimé de 20 mg d'esomeprazole ne peut pas être dépassée (voir rubrique 5.2).

Patients âgés

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

Population pédiatrique

Adolescents à partir de l'âge de 12 ans

Reflux gastro-œsophagien (RGO)

- Traitement de l'œsophagite érosive par reflux

40 mg 1x/jour pendant 4 semaines

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

Prise en charge à long terme des patients dont l'œsophagite a cicatrisé, en prévention des récidives 20 mg 1x/jour

- Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien

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

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

Lors du choix de la combinaison thérapeutique appropriée, il convient de tenir compte des recommandations officielles nationales, régionales et locales, concernant la résistance bactérienne, la durée du traitement (le plus souvent 7 jours, mais cette durée peut atteindre parfois 14 jours), et l'utilisation adéquate d'antibiotiques. Le traitement doit être surveillé par un spécialiste.

La posologie recommandée est la suivante:

| Poids | Posologie |
|------------|--|
| 30 – 40 kg | En association avec deux antibiotiques: 1 comprimé d'esomeprazol 20 mg, amoxicilline 750 mg et clarithromycine 7,5 mg/kg de poids corporel sont tous administrés conjointement deux fois par jour pendant 1 semaine. |
| > 40 kg | En association avec deux antibiotiques: 1 comprimé d'esomeprazol 20 mg, amoxicilline 1 g et |

| |
|--|
| clarithromycine 500 mg sont tous administrés conjointement deux fois par jour pendant 1 semaine. |
|--|

Enfants de moins de 12 ans

Pour la posologie chez les patients âgés de 1 à 11 ans, il est fait référence au RCP d'autres formes pharmaceutiques, par ex. sachet.

Mode d'administration

Les comprimés doivent être avalés en entier avec un liquide. Les comprimés ne peuvent être ni mâchés, ni écrasés. Chez les patients souffrant de problèmes de déglutition, les comprimés peuvent également être dispersés dans un demi-verre d'eau non gazeuse. Aucune autre boisson ne doit être utilisée car l'enrobage gastro résistant risquerait d'être dissous. Agitez le mélange jusqu'à ce que les comprimés soient décomposés et buvez le liquide et les pellets immédiatement ou dans les 30 minutes. Rincez le verre avec un demi-verre d'eau et buvez également ce liquide. Les pellets ne peuvent être ni mâchés, ni écrasés.

Chez les patients incapables d'avaler, les comprimés peuvent être dispersés dans de l'eau non gazeuse et administrés à l'aide d'une sonde gastrique. Il est important de contrôler soigneusement l'adéquation de la seringue et de la sonde sélectionnées.

Veuillez consulter les instructions dans la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

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

L'ésoméprazole ne peut pas être administré avec du nelfinavir (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Utilisation à long terme

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

Traitement à la demande

Il faut donner aux patients qui suivent « un traitement à la demande » l'instruction de consulter leur médecin au cas où la nature de leurs symptômes changerait.

Eradication de l'*Helicobacter pylori*

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

Infections gastro-intestinales

Un traitement par des inhibiteurs de la pompe à protons peut conduire à un risque légèrement accru d'infections gastro-intestinales, telles que par les *Salmonelles* et le *Campylobacter* (voir rubrique 5.1).

Absorption de vitamine B12

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

Hypomagnésémie

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

Risque de fractures

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

Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS)

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés à des cas très occasionnels de LECS. Si des lésions se développent, notamment sur les zones cutanées exposées au soleil, et si elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient doit consulter un médecin rapidement et le professionnel de santé doit envisager d'arrêter l'ésoméprazole AB. La survenue d'un LECS après traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de LECS avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.

Combinaison avec d'autres médicaments

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

L'ésoméprazole est un inhibiteur du CYP2C19. Lors de l'initialisation ou de la fin d'un traitement avec de l'ésoméprazole, le potentiel d'interactions avec des médicaments métabolisés par le CYP2C19 doit être pris en compte. Une interaction a été observée entre le clopidogrel et l'ésoméprazole (voir rubrique 4.5). L'importance clinique de cette interaction n'a pas été clairement établie. Par mesure de précaution, l'utilisation concomitante de l'ésoméprazole et du clopidogrel est déconseillée.

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

Saccharose

Ce médicament contient du saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médi.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire essentiellement «sans sodium».

Interférence avec les examens de laboratoire

L'augmentation du taux de Chromogranine A (CgA) peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocriniennes. Pour éviter cette interférence, le traitement par esomeprazole doit être interrompu au moins cinq jours avant de mesurer le taux de CgA (voir rubrique 5.1). Si les taux de CgA et de gastrine ne se sont pas normalisés après la mesure initiale, les mesures doivent être répétées 14 jours après l'arrêt du traitement par inhibiteur de la pompe à protons.

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

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

Inhibiteurs de protéase

Des interactions entre l'oméprazole et certains inhibiteurs de protéases ont été rapportées. L'importance clinique et le mécanisme de ces interactions ne sont pas toujours connus. L'augmentation du pH gastrique observée lors d'un traitement par oméprazole peut modifier l'absorption des inhibiteurs de protéases. Il existe d'autres mécanismes d'interactions qui se font via l'inhibition du CYP2C19.

Pour l'atazanavir et le nelfinavir, une diminution des concentrations plasmatiques a été rapportée lorsqu'ils sont associés à l'oméprazole; l'administration concomitante d'oméprazole et de ces médicaments n'est donc pas recommandée. L'administration concomitante de l'oméprazole (40 mg 1x/jour) avec 300 mg atazanavir /100 mg ritonavir chez des volontaires sains, a entraîné une diminution significative de l'exposition à l'atazanavir (une diminution d'environ 75% de l'ASC, de la C_{max} et de la C_{min}). Une augmentation jusqu'à 400 mg de la dose d'atazanavir n'a pas pu compenser l'effet de l'oméprazole sur l'exposition à l'atazanavir. L'association d'oméprazole (20 mg une fois par jour) avec 400 mg atazanavir /100 mg ritonavir chez des volontaires sains a diminué approximativement de 30% l'exposition à l'atazanavir en comparaison à l'exposition observée avec 300 mg atazanavir /100 mg ritonavir une fois par jour administré seul. L'association d'oméprazole (40 mg une fois par jour), a diminué de 36-39% les moyennes des ASC, C_{max} et C_{min} du nelfinavir et de 75-92% les moyennes des ASC, C_{max} et C_{min} de son métabolite pharmacologiquement actif M8. Etant donné la similarité des effets pharmacodynamiques et des propriétés pharmacocinétiques de l'oméprazole et de l'ésoméprazole, l'administration concomitante d'ésoméprazole et d'atazanavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4); l'administration concomitante d'ésoméprazole et de nelfinavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

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

Méthotrexate

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

Tacrolimus

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

Médicaments avec une absorption dépendant du pH

L'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique au cours d'un traitement avec l'ésoméprazole et d'autres IPPs pourrait diminuer ou augmenter l'absorption de médicaments dont l'absorption dépend du pH gastrique. Comme avec les autres médicaments qui diminuent l'acidité intragastrique, l'absorption de médicaments tels que le kétoconazole, l'itraconazole et l'erlotinib peut diminuer et l'absorption de la digoxine peut augmenter au cours d'un traitement par l'ésoméprazole. Un traitement concomitant avec l'oméprazole (20 mg par jour) et la digoxine chez des sujets sains a augmenté la biodisponibilité de la digoxine de 10% (jusqu'à 30% chez 2 sujets sur 10). Une toxicité de la digoxine a rarement été rapportée. Cependant, la prudence s'impose lorsque l'ésoméprazole est donné à hautes doses chez des patients âgés. La surveillance du traitement par la digoxine doit dès lors être renforcée.

Médicaments métabolisés par le CYP2C19

L'ésoméprazole inhibe le CYP2C19, enzyme principale de métabolisation de l'ésoméprazole. Donc, lorsque l'ésoméprazole est associé à d'autres médicaments également métabolisés par le CYP2C19, tels que le diazépam, le citalopram, l'imipramine, la clomipramine, la phénytoïne, etc., les concentrations plasmatiques de ces médicaments peuvent être augmentées et une réduction de la posologie sera peut-être nécessaire. Ceci doit être particulièrement pris en considération quand on prescrit de l'ésoméprazole pour un « traitement à la demande ».

Diazépam

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

Phénytoïne

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

Voriconazole

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

Cilostazole

L'oméprazole ainsi que l'ésoméprazole agissent comme inhibiteurs du CYP2C19. L'oméprazole, donne à des doses de 40 mg a des sujets sains dans une étude en cross-over, a augmenté la C_{max} et l' ASC du cilostazol de respectivement 18% et 26% et d'un de ses métabolites actifs de respectivement 29% et 69%.

Cisapride

Chez des volontaires sains, la prise concomitante de 40 mg d'ésoméprazole a provoqué une augmentation de 32% de l' ASC et a prolongé de 31% la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$), mais on n'a constaté aucune augmentation significative des pics de concentration plasmatique du cisapride. Après l'administration de cisapride seul, on a observé une légère prolongation de l'intervalle QTc qui n'a pas été prolongé davantage lors d'administration concomitante d'ésoméprazole (voir également la rubrique 4.4).

Warfarine

Au cours d'une étude clinique, en cas d'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole à des patients traités par de la warfarine, on a constaté que les temps de coagulation se situaient dans les limites recommandées. En utilisation post-marketing, on a cependant relevé quelques cas isolés

d'augmentations cliniquement significatives des INR lors de traitement concomitant. Une surveillance est recommandée au début et à la fin d'un traitement concomitant par l'ésoméprazole durant un traitement avec la warfarine ou d'autres dérivés de la coumarine.

Clopidogrel

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

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

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

Médicaments investigués sans interaction cliniquement relevante

Amoxicilline et quinidine

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

Naproxène ou rofécoxib

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

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

Médicaments qui inhibent le CYP2C19 et/ou le CYP3A4

L'ésoméprazole est métabolisé par le CYP2C19 et le CYP3A4. L'administration concomitante d'ésoméprazole et de l'inhibiteur du CYP3A4, la clarithromycine (500 mg 2x/jour) a doublé l'ASC d'ésoméprazole. L'administration concomitante de l'ésoméprazole et d'un inhibiteur combiné du CYP2C19 et du CYP3A4 peut entraîner le doublement de l'ASC d'ésoméprazole. Le voriconazole, inhibiteur du CYP2C19 et du CYP3A4, a augmenté l'ASC de l'oméprazole de 280%. Un ajustement de la posologie de l'ésoméprazole n'est généralement pas nécessaire dans ces deux situations. Cependant, un ajustement de la posologie doit être envisagé chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère et si un traitement à long terme est indiqué.

Médicaments qui induisent le CYP2C19 et/ou le CYP3A4

Médicament dont l'effet sur l'induction de la CYP2C19, CYP3A4 ou les deux (comme par exemple rifampicine et millepertuis) peuvent avoir une réduction de la valeur sérique d'ésoméprazole suite à l'augmentation du métabolisme d'ésoméprazole.

Population pédiatrique

Les études d'interactions ont uniquement été réalisées chez les adultes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

On ne dispose pas de données cliniques suffisantes relatives à l'utilisation de Esoméprazole AB chez les femmes enceintes. Les données issues d'études épidémiologiques sur un nombre élevé de grossesses exposées à l'oméprazole, mélange racémique, n'ont révélé aucun effet malformatif ni foetotoxique. Les études chez l'animal avec l'ésoméprazole n'ont révélé aucun effet direct ou indirect malformatif ou foetotoxique.

Les études chez l'animal avec le mélange racémique n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects quant à la grossesse, l'accouchement ou le développement postnatal. La prudence s'impose lorsque l'on prescrit à une femme enceinte.

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1.000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né par de l'ésoméprazole.

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

Allaitement

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

Fertilité

Des études effectuées chez l'animal avec le mélange racémique d'oméprazole, administré oralement n'indiquent pas d'effets sur la fertilité.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été identifiés ou suspectés au cours du programme d'essais cliniques et post-marketing réalisés avec l'ésoméprazole. On n'a mis en évidence aucune relation avec la dose administrée. Les fréquences des effets indésirables sont répertoriées comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $<1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ à $<1/1.000$); très rare ($\geq 1/10.000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare : leucopénie, thrombocytopénie

Très rare : agranulocytose, pancytopenie

Affections du système immunitaire

Rare : réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angioedème et réaction/choc anaphylactique

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent : oedème périphérique

Rare : hyponatrémie

Fréquence indéterminée : hypomagnésémie (voir rubrique 4.4): hypomagnésémie sévère peut être corrélée avec hypocalcémie. Hypomagnésémie peut également être associée à une hypokaliémie.

Affections psychiatriques

Peu fréquent : insomnies

Rare : agitation, confusion, dépression

Très rare : agressivité, hallucinations

Affections du système nerveux

Fréquent : maux de tête

Peu fréquent : vertiges, paresthésie, somnolence

Rare : altération du goût

Affections oculaires

Rare : vision trouble

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : vertiges

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Rare : bronchospasmes

Affections gastro-intestinales

Fréquent : douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées/vomissements, polypes des glandes fundiques (bénins)

Peu fréquent : bouche sèche

Rare : stomatite, candidose gastro-intestinale

Fréquence indéterminée : colite microscopique

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : augmentation des enzymes hépatiques

Rare : hépatite avec ou sans jaunisse

Très rare : insuffisance hépatique, encéphalopathie chez des patients atteints d'une maladie hépatique préexistante

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : dermatite, prurit, rash, urticaire

Rare : alopecie, photosensibilité

Très rare : érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (NET)

Fréquence indéterminée : lupus érythémateux cutané subaigu (voir rubrique 4.4)

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent : fracture de la hanche, le poignet ou la colonne vertébrale (voir section 4.4)

Rare : arthralgie, myalgie

Très rare : faiblesse musculaire

Affections du rein et des voies urinaires

Très rare : néphrite interstitielle ; chez certains patients, une insuffisance rénale a été rapportée de manière concomitante

Affections des organes de reproduction et du sein

Très rare : gynécomastie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Rare : malaise, augmentation de la sudation

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

L'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boîte Postale 97

B-1000 Bruxelles Madou

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@afmps.be

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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

Mécanisme d'action

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

Effet pharmacodynamiques

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

Après 5 jours, une dose orale de 20 mg et 40 mg d'ésoméprazole assure un pH intragastrique supérieur à 4 pendant en moyenne respectivement 13 heures et 17 heures sur une période de 24 heures chez les patients souffrant de reflux gastro-œsophagien symptomatique. La proportion de patients dont le pH intragastrique s'est maintenu au-dessus de 4 pendant au moins 8, 12 et 16 heures après une prise de 20 mg d'ésoméprazole est respectivement de 76%, 54% et 24%. Avec une dose de 40 mg, les proportions correspondantes étaient de 97%, 92% et 56%.

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

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

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

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

Dans une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, les patients avec un ulcère peptique hémorragique confirmé par endoscopie et caractérisé comme Forrest Ia, Ib, IIa ou IIb (respectivement 9%, 43%, 38% et 10%) ont été randomisés pour recevoir soit ésoméprazole iv, en solution pour perfusion (n=375) soit le placebo (=389). Suite à une hémostase endoscopique, les patients ont reçu soit une perfusion intraveineuse de 80 mg d'ésoméprazole pendant 30 minutes suivie par une perfusion continue de 8 mg par heure ou un placebo pendant 72 heures. Après la période initiale de 72 heures, tous les patients ont reçu en ouvert 40 mg d'ésoméprazole par voie orale pendant 27 jours pour la suppression acide. La fréquence de récurrences hémorragiques dans les 3 jours était de 5,9% dans le groupe traité par ésoméprazole comparativement à 10,3% pour le groupe placebo. 30 jours après le traitement, la fréquence de récurrences hémorragiques dans le groupe traité par ésoméprazole versus le groupe placebo était de 7,7% versus 13,6%.

Pendant le traitement par des médicaments antisécrétoires, la concentration sérique de gastrine augmente en réaction à la diminution de la sécrétion acide. De même, le taux de CgA augmente à cause de la diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation du taux de CgA peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines.

D'après des données publiées, la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons devrait être interrompue entre 5 jours et 2 semaines avant de mesurer le taux de CgA. Le but est de permettre un retour à la normale des taux de CgA qui auraient été artificiellement augmentés par la prise d'IPP.

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

Au cours de traitements prolongés par des anti-sécrétoires, on a rapporté une légère augmentation des cas de kystes glandulaires gastriques. Ces modifications sont une conséquence physiologique de la forte inhibition de la sécrétion acide. Elles sont bénignes et semblent être réversibles.

Une réduction de l'acidité gastrique causée par quelque moyen que ce soit inclus des inhibiteurs de la pompe à protons, augmente le nombre de bactéries que l'on trouve normalement dans le tractus gastro-intestinal. Le traitement par inhibiteurs de la pompe à protons peut conduire à un risque légèrement accru d'infections gastro-intestinales, telles que *Salmonelles* et *Campylobacter* et, chez les patients hospitalisés, une éventuelle infection par le *Clostridium difficile* également.

Efficacité clinique

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

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

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'ésoméprazole est labile en milieu acide, il devra être administré par voie orale sous forme de granules dans un comprimé à enrobage entérique. *In vivo*, la conversion en isomère R est négligeable. L'absorption de l'ésoméprazole est rapide, le pic plasmatique apparaît approximativement 1-2 heures après la prise. La biodisponibilité absolue est de 64% après une seule dose de 40 mg et augmente jusqu'à 89% après des administrations répétées d'une dose unique journalière. Les valeurs correspondantes pour 20 mg d'ésoméprazole sont respectivement 50% et 68%.

La prise de nourriture retarde et diminue en même temps la résorption d'ésoméprazole bien que ceci n'ait aucun effet significatif sur l'activité de l'ésoméprazole sur l'acidité intragastrique.

Distribution

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

Biotransformation

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

Élimination

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

La clairance totale plasmatique est de 17 l/h après une dose unique et de 9 l/h après des administrations répétées. La demi-vie plasmatique d'élimination est d'environ 1,3 h après administration répétée d'une dose unique journalière. L'ésoméprazole est complètement éliminé du plasma entre les différentes prises. Il n'y a aucune tendance à l'accumulation en cas de prise unique journalière.

Les métabolites principaux de l'ésoméprazole sont sans effet sur la sécrétion d'acide gastrique. A peu près 80% d'une dose orale d'ésoméprazole sont excrétés sous forme métabolisée dans l'urine, le reste est éliminé dans les fèces. Dans les urines, on retrouve moins de 1% de la substance mère.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique de l'ésoméprazole a été étudiée pour des doses allant jusqu'à 40 mg deux fois par jour. L'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques en fonction du temps augmente avec des administrations répétées d'ésoméprazole. Cette augmentation dépend de la dose et se traduit par une augmentation de l'ASC plus que proportionnelle à la dose après administrations répétées. Cette dépendance par rapport au temps et à la dose est due à la diminution du métabolisme de premier passage et de la clairance systémique, vraisemblablement attribuable à une inhibition de l'enzyme CYP2C19 par l'ésoméprazole et/ou son métabolite sulfoné.

Populations spéciales de patients

Métaboliseurs lents

A peu près $2,9 \pm 1,5\%$ de la population ont un déficit en fonctionnel (CYP2C19 fonctionnel (et sont appelés métaboliseurs lents. Dans ces cas individuels, le métabolisme de l'ésoméprazole consiste probablement principalement en une catalyse par le CYP3A4. Après des doses répétées de 40 mg d'ésoméprazole, la majeure partie de l'ASC est 100% plus élevée chez les métaboliseurs lents par rapport aux sujets présentant un CYP2C19 fonctionnel (métaboliseurs rapides). Les pics moyens de concentration plasmatique sont en augmentées de 60% environ. Ces observations sont sans conséquence pour la posologie de l'ésoméprazole.

Sexe

Après une dose unique de 40 mg d'ésoméprazole, l'ASC est d'environ 30% plus élevée chez les femmes par rapport aux hommes. Aucune différence liée au sexe n'a été constatée après une administration répétée une fois par jour. Ces observations n'ont aucune influence sur la posologie de l'ésoméprazole.

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

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

Personnes âgées

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

Population pédiatrique

Adolescents (12 –18 ans) :

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimés de 20 mg et 40 mg

Noyau du comprimé

Hydroxypropylcellulose (E463)

Crospovidone (type A)

Enrobage

Povidone (K30)

Macrogol-400

Macrogol-4000

Macrogol 6000

Phtalate d'hypromellose (HP-55S)

Phtalate d'hypromellose (HP-50)

Phtalate de diéthyl

Hydroxypropylcellulose (E463)

Cellulose microcristalline (PH 101)

Cellulose microcristalline (PH 112)

Crospovidone (type B)

Stéarylfumarate de sodium

Opadry 03B86651 brun

(HMPC 2910/hypromellose 6cP

dioxyde de titane (E171)

Macrogol/PEG 400

Oxyde de fer rouge (E172))

Sphères de sucre (sucrose et amidon de maïs)

Talc (E553b)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Boîtes contenant des plaquettes thermoformées (OPA-AL-PE-siccatif-HDPE/AL): 3 ans

Boîtes contenant des plaquettes formées à froid (polyamide-AL-PVC/AL): 3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine (plaquettes) à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

20 mg et 40 mg:

Boîtes de 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90 et 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (OPA-AL-PE-siccatif-HDPE-AL) et sous plaquettes formées à froid (polyamide-AL-PVC/AL).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Administration par sonde gastrique

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

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

Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8 – 1090 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Esomeprazole AB 20 mg:

BE391474 (plaquette en OPA-AL-PE-siccatif-HDPE-AL)

BE469324 (plaquette (formée à froid) en polyamide-AL-PVC/AL)

Esomeprazole AB 40 mg:

BE391483 (plaquette en OPA-AL-PE-siccatif-HDPE-AL)

BE469333 (plaquette (formée à froid) en polyamide-AL-PVC/AL)

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

Date de première autorisation : 09/02/2011

Date de renouvellement de l'autorisation : 22/01/2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise a jour du texte: 03/2021.

Date d'approbation du texte: 04/2021.