

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ESOMEPRAZOLE ARROW CONSEIL 20 mg, gélule gastro-résistante

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Esoméprazole (sous forme de sel de sodium)..... 20 mg

Pour une gélule gastro-résistante

Excipient à effet notoire : chaque gélule gastro-résistante contient approximativement 20,0 – 22,9 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule gastro-résistante.

Gélule en hypromellose avec une coiffe et un corps, rose clair, opaque, de taille 4 (environ 14 mm), imprimée « ES » sur la coiffe et « 20 » sur le corps et contenant des granulés sphériques.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est de 20 mg d'ésoméprazole (une gélule) par jour.

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

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

Populations particulières

Patients atteints d'une insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale. En raison de l'expérience limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, ces patients doivent être traités avec prudence (voir rubrique 5.2).

Patients présentant une insuffisance hépatique

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

Personnes âgées (? 65 ans)

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Les gélules doivent être avalées entières avec un verre d'eau. Elles ne doivent pas être mâchées ni croquées.

Chez les patients ayant des difficultés pour avaler, les gélules peuvent aussi être ouvertes et leur contenu dispersé dans un demi-verre d'eau non gazeuse. Aucun autre liquide ne doit être utilisé car l'enrobage entérique peut être dissous. Remuer et boire le liquide avec les granules immédiatement ou dans les 30 minutes. Rincer le verre avec un demi-verre d'eau et le boire. Les granules ne doivent pas être mâchés ni croqués.

4.3. Contre-indications

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

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

Les patients ne doivent pas prendre ESOMEPRAZOLE ARROW CONSEIL comme médicament préventif au long cours.

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

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

Association avec d'autres médicaments

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

L'ésoméprazole est un inhibiteur du CYP2C19. Au début ou à la fin d'un traitement avec l'ésoméprazole, le risque d'interactions avec les médicaments métabolisés par le CYP2C19 doit être envisagé. Une interaction entre le clopidogrel et l'ésoméprazole a été observée. La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. L'utilisation concomitante d'ésoméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée (voir rubrique 4.5).

Les patients ne doivent pas prendre un autre IPP ou anti-H₂ de manière concomitante.

Interférence avec les tests de laboratoire

Une augmentation du taux de Chromogranine A (CgA) peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines. Afin d'éviter cette interférence, le traitement ESOMEPRAZOLE ARROW CONSEIL doit être arrêté pendant au moins 5 jours avant le dosage de CgA (voir rubrique 5.1). Si les taux de CgA et de gastrine ne sont pas revenus à des valeurs normales après la mesure initiale, les mesures doivent être répétées 14 jours après l'arrêt du traitement par l'inhibiteur de la pompe à protons.

Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS)

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés à des cas très peu fréquents 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 ESOMEPRAZOLE ARROW CONSEIL. 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.

Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR)

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) telles que l'érythème polymorphe (EP), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET), la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital ou être mortelles, ont été rapportées dans de très rares cas en association

avec un traitement par l'ésoméprazole.

Les patients doivent être informés des signes et symptômes des réactions cutanées sévères EP/SSJ/NET/DRESS et consulter leur médecin immédiatement s'ils les observent.

L'ésoméprazole doit être immédiatement arrêté en cas de signes et symptômes de réactions cutanées sévères et une surveillance étroite/des soins médicaux supplémentaires doivent être assurés au besoin. Le traitement ne doit pas être repris chez les patients atteints d'EP/SSJ/NET/DRESS.

Excipients à effet notoire

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 médicament.

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

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

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

Effets de l'ésoméprazole sur la pharmacocinétique des autres médicaments

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

Inhibiteurs de protéases

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 CYP 2C19.

Pour l'atazanavir et le nelfinavir, une diminution des concentrations plasmatiques a été rapportée lorsqu'ils sont associés à l'oméprazole. L'oméprazole (40 mg en une prise par jour) administré en association avec l'atazanavir 300 mg associé au ritonavir 100 mg, chez des volontaires sains, a entraîné une diminution substantielle des concentrations plasmatiques d'atazanavir (approximativement une diminution de 75 % de l'ASC, C_{\max} et C_{\min}).

L'augmentation de la posologie de l'atazanavir à 400 mg n'a pas compensé l'effet de l'oméprazole sur les concentrations plasmatiques de l'atazanavir. L'association de l'oméprazole (20 mg une fois par jour) avec l'atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg chez des volontaires sains a diminué approximativement de 30 % l'exposition à l'atazanavir en comparaison à l'exposition observée avec l'atazanavir 300 mg/ ritonavir 100 mg 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. Du fait de la similarité des effets pharmacodynamiques et des propriétés pharmacocinétiques de l'oméprazole et de l'ésoméprazole, une administration concomitante d'ésoméprazole et d'atazanavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4) et une 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 l'oméprazole 20 mg 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 l'ésoméprazole 20 mg une fois par jour n'a pas modifié l'exposition à l'amprenavir (associé ou non au ritonavir). Un traitement avec l'oméprazole 40 mg une fois par jour n'a pas modifié l'exposition au lopinavir (associé au ritonavir).

Méthotrexate

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

Tacrolimus

Une augmentation des concentrations sériques de tacrolimus a été observée lors d'une administration concomitante avec l'ésoméprazole. Une surveillance renforcée des concentrations de tacrolimus ainsi que de la fonction rénale (clairance de la créatinine) doit être effectuée, et la posologie du tacrolimus doit être ajustée si nécessaire.

Médicaments dont l'absorption est dépendante du pH

L'inhibition de l'acidité gastrique au cours du traitement avec l'ésoméprazole et d'autres IPP pourrait diminuer ou augmenter l'absorption de médicaments si celle-ci est dépendante du pH gastrique. Comme avec les autres médicaments qui diminuent l'acidité intragastrique, l'absorption de certains médicaments, tels que le kétoconazole, l'itraconazole et l'erlotinib peut être diminuée alors que l'absorption de médicaments tels que la digoxine peut augmenter pendant le traitement par ésoméprazole.

Un traitement concomitant avec de l'oméprazole (20 mg par jour) et de la digoxine chez des sujets sains a augmenté la biodisponibilité de la digoxine de 10 % jusqu'à 30 % chez deux des dix sujets. La toxicité de la digoxine a été rarement rapportée. Cependant une attention particulière doit être portée lorsque l'ésoméprazole est donné à fortes doses chez des patients âgés. La surveillance thérapeutique de la digoxine doit donc être renforcée.

Médicaments métabolisés par le CYP2C19

L'ésoméprazole inhibe le CYP2C19, principal enzyme de métabolisation de l'ésoméprazole. De ce fait, lors d'une administration concomitante avec des médicaments 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 des doses peut être nécessaire. Dans le cas du clopidogrel, prodrogue transformée en son métabolite actif via le CYP2C19, les concentrations plasmatiques du métabolite actif peuvent être diminuées.

Warfarine

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

Clopidogrel

Les résultats d'études chez des sujets sains ont montré une interaction pharmacocinétique (PK)/pharmacodynamique (PD) entre le clopidogrel (dose de charge de 300 mg/ dose de maintenance 75 mg par jour) et l'ésoméprazole (40 mg/jour par voie orale), entraînant une diminution d'environ 40 % de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel et une diminution d'environ 14 % de l'inhibition maximale de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP).

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

Des données contradictoires sur les conséquences cliniques d'une interaction PK/PD de l'ésoméprazole en termes d'événements cardiovasculaires majeurs ont été observées à partir d'études à la fois observationnelles et cliniques. Par mesure de précaution, une utilisation concomitante de clopidogrel doit être déconseillée.

Phénytoïne

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

Voriconazole

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

Cilostazol

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

Cisapride

Chez les volontaires sains, l'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole et de cisapride conduit à une augmentation de 32 % de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) et à une prolongation de 31 % de la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) sans augmentation significative du pic plasmatique du cisapride. La légère prolongation de l'espace QTc observée après administration du cisapride seul n'est pas majorée lors de l'administration concomitante du cisapride avec l'ésoméprazole (voir rubrique 4.4).

Diazépam

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

Médicaments étudiés sans interaction cliniquement significative

Amoxicilline et quinidine

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

Naproxène ou rofécoxib

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

Effets des autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'ésoméprazole

Médicaments qui inhibent le CYP2C19 et/ou le CYP3A4

L'ésoméprazole est métabolisé par le CYP2C19 et le CYP3A4. L'administration concomitante d'ésoméprazole avec un inhibiteur du CYP3A4, la clarithromycine (500 mg deux fois par jour) conduit à un doublement de l'aire sous la courbe (ASC) de l'ésoméprazole. L'administration concomitante d'ésoméprazole et d'un inhibiteur combiné du CYP2C19 et du CYP3A4, peut entraîner une augmentation de plus du double du C_{max} et de l'ASC de l'ésoméprazole. Le voriconazole, inhibiteur des CYP2C19 et CYP3A4 a entraîné une augmentation de l'ASC de l'oméprazole de 280 %. Un ajustement systématique de la dose de l'ésoméprazole n'est pas nécessaire dans l'une ou l'autre de ces situations. Cependant, un ajustement de la dose doit être envisagé chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, et si un traitement au long cours est indiqué.

Médicaments qui induisent le CYP2C19 et/ou le CYP3A4

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300-1 000 résultats de grossesse) n'a mis en évidence aucun effet malformatif ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né avec l'ésoméprazole.

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

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de ESOMEPRAZOLE ARROW CONSEIL pendant la grossesse.

Allaitement

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

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

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal avec le mélange racémique d'oméprazole, administré par voie orale, n'indiquent pas d'effet sur la fertilité.

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

L'ésoméprazole a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Des effets indésirables tels que sensations vertigineuses et troubles visuels sont peu fréquents (voir rubrique 4.8). Les patients présentant ce type d'effets indésirables ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

Résumé tabulé des effets indésirables

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

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Leucopénie, thrombocytopénie
	Très rare	Agranulocytose, pancytopenie
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angio-œdème, réaction/choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Œdème périphérique
	Rare	Hyponatrémie
	Fréquence indéterminée	Hypomagnésémie, une hypomagnésémie sévère peut être associée à une hypocalcémie. Une hypomagnésémie peut également être associée à une hypokaliémie
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Insomnie
	Rare	Agitation, confusion, dépression
	Très rare	Agressivité, hallucinations
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées
	Peu fréquent	Sensations vertigineuses, paresthésies, somnolence
	Rare	Troubles du goût
Affections oculaires	Rare	Vision trouble

Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées/vomissements, polypes des glandes fundiques (bénins)
	Peu fréquent	Sécheresse buccale
	Rare	Stomatite, candidose gastro-intestinale
	Fréquence indéterminée	Colite microscopique
	Fréquence indéterminée	Colite microscopique
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques
	Rare	Hépatite avec ou sans ictère
	Très rare	Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients ayant une insuffisance hépatique préexistante
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Dermatite, prurit, rash, urticaire
	Rare	Alopécie, photosensibilisation
	Très rare	Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
	Fréquence indéterminée	Lupus érythémateux cutané subaigu (voir rubrique 4.4)
	Fréquence indéterminée	Lupus érythémateux cutané subaigu (voir rubrique 4.4)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Rare	Arthralgies, myalgies
	Très rare	Faiblesses musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	Très rare	Néphrite interstitielle
Affections des fonctions reproductives 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social->

4.9. Surdosage

À ce jour, l'expérience relative à un surdosage volontaire est très limitée. Les symptômes décrits lors d'une prise de 280 mg sont des symptômes gastro-intestinaux et des signes de fatigue.

Des doses uniques de 80 mg par jour ont été bien tolérées. Il n'existe pas d'antidote spécifique connu. L'ésoméprazole est fortement lié aux protéines plasmatiques et donc n'est pas aisément dialysable. En cas de surdosage, un traitement symptomatique approprié doit être instauré.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicament pour les troubles de l'acidité, inhibiteur de la pompe à protons, code ATC : A02BC05.

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

Mécanisme d'action

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

Effets pharmacodynamiques

Après une administration orale de 20 mg et 40 mg d'ésoméprazole, l'apparition de l'effet survient dans un délai d'une heure. Après administrations répétées de 20 mg d'ésoméprazole en une prise par jour pendant 5 jours, le pic moyen d'acide obtenu après stimulation par la pentagastrine est réduit en moyenne de 90 % au 5^{ème} jour, 6 à 7 heures après la prise.

Après 5 jours de prises orales de 20 mg et 40 mg d'ésoméprazole, un pH intragastrique supérieur à 4 était maintenu respectivement pendant en moyenne 13 et 17 heures sur 24 heures chez les patients ayant un reflux gastro-œsophagien (RGO) symptomatique. Les pourcentages de patients dont le pH est au-dessus de 4, pendant au moins 8, 12 et 16 heures sont respectivement de 76 %, 54 % et 24 % avec 20 mg d'ésoméprazole et de 97 %, 92 % et 56 % avec 40 mg d'ésoméprazole.

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

Au cours du traitement par les anti-sécrétoires, la concentration de gastrine dans le sérum augmente en réponse à la réduction de la sécrétion gastrique acide. La CgA augmente également à cause de la diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation du taux de CgA peut interférer avec les résultats des examens pour des tumeurs neuroendocrines.

Des données publiées disponibles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons doivent être arrêtés entre 5 jours et 2 semaines avant les mesures de la CgA, ceci afin de permettre aux taux de CgA qui pourraient être faussement élevés après un traitement par IPP de revenir aux valeurs de référence.

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

cours avec l'ésoméprazole.

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

Efficacité clinique

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

Les autres critères secondaires étaient concordants avec le critère principal, y compris le soulagement des brûlures d'estomac aux semaines 1 et 2, le pourcentage de journées de 24 heures sans brûlures d'estomac aux semaines 1 et 2, la sévérité moyenne des brûlures d'estomac aux semaines 1 et 2 et le temps d'obtention de la première résolution et de la résolution durable des brûlures d'estomac sur une période de 24 heures et pendant la nuit, en comparaison avec le placebo. Environ 78 % des sujets recevant 20 mg d'ésoméprazole ont rapporté une première résolution des brûlures d'estomac pendant la première semaine de traitement contre 52 % à 58 % des sujets sous placebo. Le temps d'obtention d'une résolution durable des brûlures d'estomac, définie par 7 journées consécutives sans brûlure d'estomac depuis la première constatation des brûlures d'estomac, était significativement plus court dans le groupe recevant 20 mg d'ésoméprazole (39,7 % - 48,7 % au jour 14 vs 11,0 % - 20,2 % sous placebo). Le temps médian d'obtention de la première résolution des brûlures d'estomac nocturnes était de 1 jour, cette valeur était statistiquement significative par rapport au placebo dans une étude (p = 0,048) et proche de la signification dans l'autre (p = 0,069). Environ 80 % des nuits étaient sans brûlures d'estomac pendant toutes les périodes et 90 % des nuits étaient sans brûlures d'estomac la deuxième semaine de chaque étude clinique, contre 72,4 % à 78,3 % pour le placebo. L'évaluation de la résolution des brûlures d'estomac par les investigateurs concordait avec celle des sujets, avec des différences statistiquement significatives entre l'ésoméprazole (34,7 % - 41,8 %) et le placebo (8,0 % - 11,4 %). Les investigateurs ont également établi que l'ésoméprazole était significativement plus efficace que le placebo pour résoudre les régurgitations acides (58,5 % - 63,6 % vs 28,3 % - 37,4 % pour le placebo) pendant l'évaluation sur 2 semaines.

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

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

Biotransformation

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

Elimination

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

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

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique de l'ésoméprazole a été étudiée pour des doses allant jusqu'à 40 mg deux fois par jour. L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) augmente avec des administrations répétées d'ésoméprazole. Cette augmentation est dose-dépendante et résulte en une augmentation supérieure à la dose-proportionnalité de l'aire sous la courbe après administrations répétées. Cet effet temps-dépendant et dose-dépendant est dû à une diminution du métabolisme de premier passage et de la clairance systémique probablement causée par une inhibition de l'enzyme CYP2C19 par l'ésoméprazole et/ou son métabolite sulfone.

Populations spécifiques

Métaboliseurs lents

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

Genre

Après administration d'une dose unique de 40 mg d'ésoméprazole, la moyenne de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques est d'environ 30 % supérieure chez la femme comparativement à l'homme. Aucune différence entre les sexes n'a été observée après administrations répétées quotidiennes d'ésoméprazole. Ces observations n'ont pas de conséquence sur la posologie de l'ésoméprazole.

Insuffisance hépatique

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

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

Insuffisance rénale

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

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

Sujets âgés

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique.

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

cours avec des inhibiteurs de la sécrétion gastrique acide.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu de la gélule

Sphères de sucre (contenant du saccharose et de l'amidon de maïs), méthylcellulose, talc, dioxyde de titane (E 171), monostéarate de glycérol, polysorbate 80, laurylsulfate de sodium, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle, citrate de triéthyle.

Enveloppe de la gélule

Carraghénanes, chlorure de potassium, oxyde de fer rouge (E 172), dioxyde de titane (E 171), hypromellose.

Encre d'impression contenant : gomme laque, hydroxyde de potassium et oxyde de fer noir (E 172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Plaquette : 3 ans.

Flacon : 2 ans.

Durée de conservation après la première ouverture : 200 jours.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

Flacon : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

7 ou 14 gélules sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).

14 gélules en flacon en polyéthylène (PE) blanc opaque, contenant des sachets déshydratants (gel de silice) et un bouchon de polyéthylène (PE) avec un anneau de sécurité de fermeture.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

ARROW GENERIQUES

26 AVENUE TONY GARNIER

69007 LYON

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 302 785 8 1 : 7 gélules sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 302 785 9 8 : 14 gélules sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 302 786 2 8 : 14 gélules en flacon (PE).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.