

Résumé des caractéristiques du produit

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Protexium 20, 20 mg, comprimé gastro-résistant.
Protexium 40, 40 mg, comprimé gastro-résistant.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Composant	Protexium 20 Quantité (en mg/comprimé)	Protexium 40 Quantité (en mg/comprimé)
Esomeprazole Magnésium	21,735	43,47
Mannitol	50,150	160,23
Cellulose microcristalline	69,945	126,30
Crospovidone	2,970	7,25
Sodium stéarylfumarate	2,230	5,50
Stéarate de magnésium	2,970	7,25

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Protexium 20, 20 mg comprimés :

Adultes

Reflux gastro-œsophagien (RGO)

- ☐ traitement de l'œsophagite érosive par reflux.
- ☐ traitement d'entretien et la prévention des récurrences après cicatrisation d'une œsophagite par reflux gastro-œsophagien.
- ☐ traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien (RGO).

En association à une antibiothérapie appropriée, éradication de *Helicobacter pylori* pour cicatrisation de l'ulcère duodénal en cas d'infection par *Helicobacter pylori* et prévention de la récurrence de l'ulcère gastro-duodénal en cas d'infection par *Helicobacter pylori*.

Patients nécessitant la poursuite d'un traitement par un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) :

Cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS.

Prévention des ulcères gastro-duodénaux associés à la prise d'AINS, chez les patients à risque.

Traitement du syndrome de Zollinger Ellison

Adolescents à partir de 12 ans

Reflux gastro-œsophagien (RGO)

- ☐ traitement de l'œsophagite érosive par reflux
- ☐ traitement d'entretien et prévention des récurrences après cicatrisation d'une œsophagite par reflux gastro-œsophagien.
- ☐ traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien (RGO)

En association à une antibiothérapie dans le traitement de l'ulcère gastro-duodénal dû à *Helicobacter pylori*

Protexium 40, 40 mg comprimés :

Adultes

Reflux gastro-œsophagien (RGO)

- ☐ Traitement de l'œsophagite érosive par reflux.
- ☐ Traitement poursuivi suite à un traitement par intraveineux pour la prévention de récurrences hémorragiques d'ulcères gastriques.
- ☐ Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison

Chez les adolescents âgés d'au moins 12 ans

Reflux gastro-œsophagien (RGO)

- ☐ Traitement de l'œsophagite érosive par reflux

4.2. Posologie et mode d'administration

Mode d'administration

Les comprimés doivent être avalés entiers avec une boisson. Ils ne doivent pas être ni mâchés ni croqués.

Chez les patients ayant des difficultés à avaler, les comprimés peuvent aussi être dispersés dans un demi-verre d'eau non gazeuse. Aucun autre liquide ne doit être utilisé car l'enrobage entérique peut être dissous. Remuer jusqu'à délitement des comprimés et boire la solution 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.

Pour les patients ne pouvant pas avaler, les comprimés peuvent être dispersés dans de l'eau non gazeuse et administrés par sonde gastrique. Il est important de s'assurer préalablement et minutieusement que la sonde et la seringue choisies sont appropriées.

Posologie

Adultes et adolescents à partir de 12 ans

Reflux gastro-œsophagien (RGO)

- traitement de l'œsophagite érosive par reflux

40 mg d'ésoméprazole une fois par jour pendant 4 semaines.

Résumé des caractéristiques du produit

Un traitement supplémentaire de 4 semaines est recommandé chez les patients dont l'œsophagite n'est pas cicatrisée ou dont les symptômes persistent.

- traitement d'entretien et prévention des récidives après cicatrisation d'une œsophagite par reflux gastro-œsophagien
20 mg d'ésoméprazole une fois par jour.

- traitement symptomatique du Reflux gastro-œsophagien (RGO)

20 mg d'ésoméprazole une fois par jour chez les patients ne présentant pas d'œsophagite. Si les symptômes persistent après 4 semaines, des examens complémentaires doivent être pratiqués. Chez l'adulte, après résolution symptomatique, Protexium 20 une fois par jour administré à la demande, en fonction des besoins, permet d'assurer le contrôle des récidives symptomatiques.

Chez les patients traités par un AINS, susceptibles de développer un ulcère gastro-duodénal, l'administration à la demande n'est pas recommandée pour le contrôle ultérieur des symptômes.

Adultes

En association à une antibiothérapie appropriée, éradication de *Helicobacter pylori* pour cicatrisation de l'ulcère duodénal en cas d'infection par *Helicobacter pylori* et prévention de la récurrence de l'ulcère gastro-duodénal en cas d'infection par *Helicobacter pylori* : 20 mg d'ésoméprazole associé à 1 g d'amoxicilline et à 500 mg de clarithromycine, le tout deux fois par jour pendant 7 jours.

Patients nécessitant la poursuite d'un traitement par un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) :

Cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS: la posologie usuelle est de 20 mg d'ésoméprazole une fois par jour. La durée de traitement est de 4 à 8 semaines.

Prévention des ulcères gastro-duodénaux associés à la prise d'AINS, chez les patients à risque: 20 mg d'ésoméprazole une fois par jour.

Traitement du syndrome de Zollinger Ellison

La dose initiale recommandée est de 40 mg d'ésoméprazole deux fois par jour. La posologie doit être ajustée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps que nécessaire cliniquement. Sur la base des données cliniques disponibles, la majorité des patients est contrôlée avec des doses entre 80 et 160 mg d'ésoméprazole par jour. Pour des posologies supérieures à 80 mg par jour, la dose journalière devra être divisée et donnée en deux prises.

Adolescents à partir de 12 ans

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

Lors du choix de l'association thérapeutique appropriée, il conviendra de tenir compte des recommandations officielles nationales, régionales et locales relatives à la résistance bactérienne, la durée du traitement (le plus souvent 7 jours mais parfois jusqu'à 14 jours) et l'utilisation adéquate de ces antibiotiques. Le traitement devra être effectué sous la surveillance d'un spécialiste.

La posologie recommandée est la suivante :

Poids	Posologie
30 - 40 kg	Association avec 2 antibiotiques : ésoméprazole 20 mg, amoxicilline 750 mg et clarithromycine 7,5 mg/kg de poids corporel sont administrés simultanément deux fois par jour pendant une semaine.
> 40 kg	Association avec 2 antibiotiques : ésoméprazole 20 mg, amoxicilline 1 g et clarithromycine 500 mg sont administrés simultanément deux fois par jour pendant une semaine.

Enfants

Protexium 20 ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 12 ans. Des formes pharmaceutiques plus adaptées d'ésoméprazole peuvent être disponibles.

Insuffisants rénaux

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, l'utilisation de ce médicament devra être prudente chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Insuffisants hépatiques

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Il convient de ne pas dépasser la dose maximale de 20 mg d'ésoméprazole chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique chez le sujet âgé.

Protexium 40 , 40 mg comprimés :

Adultes

Reflux gastro-œsophagien (RGO) :

- traitement de l'œsophagite érosive par reflux : 40 mg d'ésoméprazole une fois par jour pendant 4 semaines. Il est recommandé de poursuivre le traitement pendant 4 semaines supplémentaires chez les patients dont l'œsophagite n'est pas guérie ou dont les symptômes persistent.

- Traitement poursuivi suite à un traitement par intraveineux pour la prévention de récurrences hémorragiques d'ulcères gastriques : 40 mg d'ésoméprazole une fois par jour durant 4 semaines suite à un traitement par intraveineux pour la prévention de récurrences hémorragiques d'ulcères gastriques.

- Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison : La posologie initiale recommandée est de 40 mg d'ésoméprazole deux fois par jour. Elle sera ensuite ajustée au cas par cas et le traitement sera poursuivi aussi longtemps que l'état clinique l'impose. D'après les données cliniques disponibles, les symptômes de la majorité des patients sont maîtrisés à une posologie comprise entre 80 et 160 mg d'ésoméprazole par jour. Si la dose quotidienne dépasse les 80 mg, elle doit être répartie en deux prises.

Populations particulières

Patients ayant une altération de la fonction rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les insuffisants rénaux. La prudence s'impose toutefois en cas d'insuffisance rénale sévère, étant donné le caractère limité de l'expérience dont nous disposons (voir rubrique 5.2).

Résumé des caractéristiques du produit

Patients ayant une altération de la fonction hépatique : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez ceux qui souffrent d'insuffisance hépatique sévère, il convient en revanche de ne pas dépasser une dose quotidienne maximale de 20 mg d'ésoméprazole (voir rubrique 5.2).

Patients âgés : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Population pédiatrique : Adolescents âgés d'au moins 12 ans

Reflux gastro-œsophagien (RGO) :

- traitement de l'œsophagite érosive par reflux 40 mg d'ésoméprazole une fois par jour pendant 4 semaines. Il est recommandé de poursuivre le traitement pendant 4 semaines supplémentaires chez les patients dont l'œsophagite n'est pas guérie ou dont les symptômes persistent.

4.3. Contre-indications

- ☐ Hypersensibilité à l'ésoméprazole, aux dérivés benzimidazolés ou à l'un des composants
- ☐ L'ésoméprazole ne doit pas être utilisé en même temps que le nelfinavir (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En présence de l'un des symptômes d'alerte suivants (tels que perte de poids importante et involontaire, vomissements récurrents, dysphagie, hématemèse ou méléna) ou en cas de suspicion ou de présence d'un ulcère gastrique, on écartera au préalable la possibilité d'une malignité car ce médicament peut en atténuer les symptômes et en retarder le diagnostic.

Les patients recevant un traitement d'entretien (et ceux, plus particulièrement, traités pendant plus d'un an) doivent être suivis régulièrement.

Les patients ayant un traitement à la demande doivent être avertis de la nécessité de contacter leur médecin en cas de modification de leur symptomatologie. En cas de prescription d'un traitement d'ésoméprazole à la demande, l'impact sur les interactions avec d'autres médicaments doit être pris en considération en raison des fluctuations des concentrations plasmatiques de l'ésoméprazole (voir rubrique 4.5).

En cas de prescription de l'ésoméprazole pour une éradication de *Helicobacter pylori*, les interactions médicamenteuses possibles de tous les composants du traitement d'éradication doivent être prises en considération. La clarithromycine est un puissant inhibiteur du CYP3A4 et donc les contre-indications et les interactions de la clarithromycine doivent être prises en compte lorsqu'un traitement d'éradication est pris en même temps que des médicaments métabolisés par le CYP3A4, tel que le cisapride.

Le traitement par IPP peut conduire à un risque légèrement accru d'infections gastro-intestinales dues à des germes tels que *Salmonella* et *Campylobacter* (voir rubrique 5.1).

L'administration concomitante d'ésoméprazole et d'atazanavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). Si l'association de l'atazanavir avec un inhibiteur de la pompe à proton 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 maximale de 20 mg d'ésoméprazole ne doit pas être dépassée.

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 des patients dont les réserves en vitamine B12 sont 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.

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

Des cas d'hypomagnésémie sévère ont été rapportés chez des patients traités par IPP comme l'ésoméprazole pendant au moins trois mois, et dans la plupart des cas pour une année. Des manifestations graves d'hypomagnésémie, comme la fatigue, tétanie, délire, convulsions, des vertiges et arythmie ventriculaire peuvent se produire, mais elles peuvent aussi commencer de façon insidieuse et être négligées. Dans les cas des patients les plus touchés, l'hypomagnésémie s'est améliorée après supplémentation en magnésium et de l'arrêt de l'IPP.

Chez les patients devant bénéficier d'un traitement prolongé ou qui prennent des IPP avec la digoxine ou des médicaments qui peuvent causer une hypomagnésémie (par exemple, des diurétiques), les professionnels de soins de santé devraient envisager de mesurer le taux de magnésium avant le début du traitement et périodiquement pendant le traitement.

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 des vertèbres, principalement chez les patients âgés ou en présence d'autres facteurs de risque reconnus. Des 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.

Interférence avec des tests de laboratoire

Une augmentation du taux de CgA peut interférer avec un dépistage de tumeur neuroendocrine. Pour éviter cette interférence, le traitement par l'ésoméprazole doit être arrêté temporairement les 5 derniers jours avant la mesure de CgA.

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

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

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

Médicaments dont l'absorption est dépendante 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 est dépendante 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.

Il a été rapporté que l'oméprazole interagit avec certains inhibiteurs de la protéase. L'importance clinique et les mécanismes responsables de ces interactions ne sont pas toujours connus. Une augmentation du pH gastrique lors d'un traitement par l'oméprazole

Résumé des caractéristiques du produit

peut modifier l'absorption des inhibiteurs de la protéase. D'autres mécanismes d'interaction possibles peuvent impliquer une inhibition du CYP 2C19. En ce qui concerne l'atazanavir et le nelfinavir, on a signalé une diminution des taux sériques de ces médicaments lorsque ceux-ci sont administrés en même temps que l'oméprazole; leur administration concomitante n'est pas recommandée. L'administration concomitante de l'oméprazole (40 mg 1x/jour) avec l'atazanavir 300 mg/le ritonavir 100 mg chez des volontaires sains, a entraîné une diminution significative de l'exposition à l'atazanavir (une diminution d'environ 75% de l'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'administration concomitante d'oméprazole (20 mg, une fois par jour) et d'atazanavir 400 mg plus ritonavir 100 mg à des volontaires sains a entraîné une diminution d'environ 30% de l'exposition à l'atazanavir, par rapport à l'exposition observée après l'administration une fois par jour d'atazanavir 300 mg plus ritonavir 100 mg, sans oméprazole 20 mg une fois par jour. L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg, une fois par jour) a diminué de 36 à 39% l'ASC, la C_{max} et la C_{min} moyennes du nelfinavir et de 75 à 92% l'ASC, la C_{max} et la C_{min} moyennes de son métabolite pharmacologiquement actif (M8). En ce qui concerne le saquinavir (avec administration concomitante de ritonavir), on observe une augmentation de ses taux sériques (de 80 à 100%) au cours d'un traitement concomitant par l'oméprazole (40 mg, une fois par jour). Un traitement par l'oméprazole 20 mg, une fois par jour, n'a aucun effet sur l'exposition au darunavir (avec administration concomitante de ritonavir) et à l'amprénavir (avec administration concomitante de ritonavir). Un traitement par l'ésoméprazole 20 mg, une fois par jour, n'a aucun effet sur l'exposition à l'amprénavir (avec ou sans administration concomitante de ritonavir). Un traitement par l'oméprazole 40 mg, une fois par jour, n'a aucun effet sur l'exposition au lopinavir (avec administration concomitante de ritonavir). Étant donné la similarité des effets pharmacodynamiques et des propriétés pharmacocinétiques de l'oméprazole et de l'ésoméprazole, l'administration concomitante d'ésoméprazole et d'atazanavir n'est pas recommandée; l'administration concomitante d'ésoméprazole et de nelfinavir est contre-indiquée.

Médicaments métabolisés par le CYP2C19

L'ésoméprazole inhibe le CYP2C19, enzyme principale de métabolisation de l'ésoméprazole. Ainsi, 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». Une administration concomitante de 30 mg d'ésoméprazole s'est traduite par une diminution de 45% de la clairance du diazépam (substrat du CYP2C19). Un traitement concomitant par 40 mg d'ésoméprazole a provoqué une augmentation de 13% des taux plasmatiques 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. L'oméprazole (40 mg une fois par jour) a augmenté la C_{max} et l'ASC du voriconazole (un substrat du CYP2C19) de respectivement 15% et 41%.

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. 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.

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

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

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

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.

Dans une étude clinique en cross-over, le clopidogrel (dose de charge de 300 mg suivie de 75 mg/jour) seul et associé à l'oméprazole (80 mg en même temps que le clopidogrel) a été administré pendant 5 jours. L'exposition au métabolite actif du clopidogrel a diminué de 46 % (jour 1) et de 42 % (jour 5) quand le clopidogrel et l'oméprazole ont été administrés ensemble. L'inhibition moyenne de l'aggrégation plaquettaire (IAP) a été diminuée de 47% (24 heures) et de 30% (jour 5) quand le clopidogrel et l'oméprazole ont été administrés ensemble. Dans une autre étude, il a été montré qu'administrer du clopidogrel et de l'oméprazole à des moments différents n'empêche pas leur interaction qui est vraisemblablement induite par l'effet inhibiteur de l'oméprazole sur le CYP2C19. Des données incohérentes sur les implications cliniques de cette interaction PK/PD en termes d'événements cardiovasculaires majeurs ont été rapportées dans des études observationnelles et cliniques.

Mécanisme inconnu

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, un arrêt temporaire de l'ésoméprazole peut être envisagé.

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

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'exposition à l'ésoméprazole (ASC). L'administration concomitante de l'ésoméprazole et d'un inhibiteur combiné du CYP2C19 et du CYP3A4 peut résulter en une exposition à l'ésoméprazole plus que doublée. Le voriconazole, inhibiteur du CYP2C19 et du CYP3A4, a augmenté l'ASC de l'oméprazole de 280%. Un ajustement de la posologie de l'ésoméprazole n'est pas régulièrement nécessaire dans une de ces situations. Cependant, un ajustement de la posologie doit être envisagé chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère et si un traitement à long terme est indiqué.

Les médicaments connus pour induire le CYP2C19 ou le CYP3A4 ou les deux (tels que la rifampicine et le millepertuis) peuvent entraîner une diminution des taux sériques d'ésoméprazole en augmentant le métabolisme de l'ésoméprazole.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les données cliniques lors de grossesses exposées à l'ésoméprazole sont insuffisantes. 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 fœtotoxique. Les études chez l'animal avec l'ésoméprazole n'ont révélé aucun effet direct ou indirect malformatif ou fœtotoxique. Les études chez

Résumé des caractéristiques du produit

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. Ce médicament doit être prescrit avec précaution au cours de la grossesse.

Allaitement

L'excrétion dans le lait maternel de l'ésoméprazole n'est pas connue. Il n'y a pas d'étude chez la femme allaitante. En conséquence, Protexium ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

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

Aucun effet n'a été signalé.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés ou suspectés au cours des essais cliniques de l'ésoméprazole et depuis sa mise sur le marché. Aucun des effets n'a été dose-dépendant. Les effets indésirables sont classés par fréquence (très fréquent $\geq 1/10$; fréquent $> 1/100$, $< 1/100$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare $\geq 1/10000$, $< 1/1000$, très rare $< 1/10000$) ; fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Leucopénie, thrombopénie
	Très rare	Agranulocytose, pancytopénie
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
	Inconnu	Hypomagnésémie (voir rubrique 4.4); une hypomagnésémie sévère peut être associée à une hypocalcémie
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Insomnie
	Rare	Agitation, confusion, dépression
	Très rare	Agressivité, hallucinations
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées
	Peu fréquent	Sensations vertigineuses, paresthésie, 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
	Peu fréquent	Sécheresse buccale
	Rare	Stomatite, candidose gastro-intestinale
	Inconnu	Colite microscopique
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques
	Rare	Hépatite avec ou sans ictère
	Très rare	Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez des patients atteints d'une maladie hépatique préexistante
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Dermatite, prurit, rash, urticaire
	Rare	Alopécie, photosensibilité
	Très rare	Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres (voir rubrique 4.4)
	Rare	Arthralgie, myalgie
	Très rare	Faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	Très rare	Néphrite interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein	Très rare	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rare	Malaise, augmentation de la transpiration

Résumé des caractéristiques du produit

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.

4.9. Surdosage

A 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, le traitement sera symptomatique et visera à préserver les fonctions vitales.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: inhibiteur de la pompe à protons, 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.

Site et 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 sur la sécrétion d'acide gastrique

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 intra-gastrique 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.

Effets thérapeutiques de l'inhibition acide

La cicatrisation de l'œsophagite par reflux avec l'ésoméprazole 40 mg est obtenue chez environ 78 % des patients après 4 semaines de traitement et chez 93 % des patients après 8 semaines de traitement.

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

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

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

Autres effets liés à l'inhibition de l'acidité

Au cours d'un traitement par anti-sécrétoires, le taux de gastrine sérique augmente en réponse à la diminution de la sécrétion acide. La chromogranine A (CgA) augmente aussi en raison de la diminution de l'acidité gastrique.

Un nombre élevé de cellules ECL, susceptibles d'avoir un rapport avec les niveaux élevés de gastrine sérique, a été observé chez certains patients lors d'un traitement à long terme avec l'ésoméprazole.

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

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

Dans deux études versus ranitidine comme comparateur actif, l'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, l'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.

Résumé des caractéristiques du produit

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

L'ésoméprazole est instable en milieu acide, il devra être administré par voie orale sous forme de granules gastro-résistants. *In vivo*, la conversion en isomère R est négligeable. L'absorption de l'ésoméprazole est rapide, 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%. 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 est de 97%.

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

Métabolisme et excrétion

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. La partie restante dépend d'une autre enzyme isoforme spécifique, le CYP3A4, responsable de la formation de l'ésoméprazole-sulfone, métabolite majeur dans le plasma.

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

La clairance totale plasmatique est de 17 l/h 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. 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. L'ésoméprazole est complètement éliminé du plasma entre les différentes prises. Il n'y a aucune tendance à l'accumulation en cas de prise unique journalière.

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

Populations spéciales de patients

A peu près 2,9 ±1,5% de la population ont un déficit en enzyme fonctionnelle CYP2C19 et sont appelés métaboliseurs lents. Dans ces cas individuels, le métabolisme de l'ésoméprazole consiste probablement principalement en une catalyse par le CYP3A4. Après des doses répétées de 40 mg d'ésoméprazole une fois par jour, la majeure partie de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques en fonction du temps est approximativement 100% plus élevée chez les métaboliseurs lents que chez les sujets dont l'enzyme CYP2C19 est fonctionnelle (métaboliseurs rapides). Les concentrations du pic plasmatique sont en moyenne augmentées de 60% environ.

Ces observations sont sans conséquence pour la posologie de l'ésoméprazole.

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

Après une dose unique de 40 mg d'ésoméprazole, l'aire moyenne sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques en fonction du temps est d'environ 30% plus élevée chez les femmes par rapport aux hommes. Aucune différence liée au sexe n'a été constatée après une administration répétée une fois par jour. Ces observations n'ont aucune influence sur la posologie de l'ésoméprazole.

Insuffisance organique

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

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

Pédiatrie

Adolescents (12 –18 ans):

Après une administration répétée de doses de 20 mg et 40 mg d'ésoméprazole, l'exposition totale (ASC) et le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale en médicaments (t_{max}) chez les enfants âgés 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 pré-cliniques comparatives (encore appelées « bridging studies ») n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme, par référence aux études conventionnelles de toxicité après des doses répétées, de génotoxicité et de toxicité sur la fonction reproductrice. Des études de carcinogénicité menées chez le rat avec le mélange racémique ont mis en évidence, dans l'estomac, une hyperplasie et des carcinoïdes des cellules ECL. Les 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

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

36 mois.

Résumé des caractéristiques du produit

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C dans son emballage original à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (Aluminium/Aluminium) Présentations: 30 comprimés.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Médicament soumis à prescription médicale.

Liste II.

Fabriqué par :

WINDLAS Biotech Private Limited

Plant-2, Khasra No. 141 – 143 & 145,
Mohabewala Industrial Area,
Dehradun-248 110 (Uttarakhand)

Nom et adresse du laboratoire demandeur de l'autorisation de mise sur le marché

Amanys Pharma India private Limited

212, Konark, Epitome, Viman Nagar, Vadgaonsheri, PUNE, 411014 INDIA