

ESOREZ-D, Esomeprazole and Domperidone Capsule

1. Nom du produit pharmaceutique fini

ESOREZ-D, Capsule d'Esoméprazole et de Dompéridone

2 Composition qualitative et quantitative

Chaque capsule contient:

Esoméprazole Magnésium 40 mg

(sous forme de pellets entérosolubles)

10 mg de dompéridone

(sous forme de pellets à libération prolongée)

3 Formulaire pharmaceutique

Capsule de gélatine dure

4 Détails cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

Pour le traitement de patients adultes atteints de RGO (reflux gastro-oesophagien maladie) ne répondant pas à l'esoméprazole seul.

4.2 Posologie et mode d'administration

Une capsule une fois par jour

Usage pédiatrique

Les effets secondaires neurologiques sont rares. Depuis les fonctions métaboliques et le cerveau sanguin barrières ne sont pas complètement développées dans les premiers mois de la vie, le risque de les effets secondaires neurologiques sont plus élevés chez les jeunes enfants. Le surdosage peut causer symptômes extra-pyramidaux chez les enfants, mais d'autres causes doivent être prises en considération.

Insuffisance rénale

Les capsules ESOREZ-D doivent être utilisées avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale, déficience ou chez les patients à risque de rétention de fluide. Patients prolongés le traitement doit être revu régulièrement.

Affaiblissement hépatique

Comme la dompéridone est fortement métabolisée dans le foie, ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

4.3 Contre-indications

Esomeprazole et Domperidone Capsule sont contre-indiqués chez les patients présentant une hypersensibilité à l'esoméprazole, à la dompéridone ou à un substitut benzimidazoles ou à tout excipient utilisé dans la formulation. Des réactions d'hypersensibilité, par exemple un œdème de Quincke et un choc anaphylactique, ont rapportés avec l'utilisation de l'esoméprazole. Ce produit ne doit pas être utilisé chaque fois que la stimulation de la motilité gastrique doit être évitée ou pourrait être nocif, par exemple en présence d'une hémorragie gastro-intestinale, d'une obstruction ou

ESOREZ-D, Esomeprazole and Domperidone Capsule

perforation. Il est également contre-indiqué chez les patients présentant un hypophyse hypophysaire libérant de la prolactine. tumeur (prolactinome), insuffisance hépatique et rénale.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Tumeur gastrique concomitante

La réponse symptomatique au traitement par l'ésoméprazole n'exclut pas la présence de malignité gastrique.

Clostridium difficile Diarrhée Associée

Les études observationnelles publiées suggèrent que l'inhibiteur de la pompe à proton (IPP) Une thérapie comme l'ésoméprazole peut être associée à un risque accru de Diarrhée associée à Clostridium difficile (CDAD), en particulier chez les patients hospitalisés les patients. Ce diagnostic doit être envisagé pour les diarrhées non résolues. améliorer.

Les patients doivent utiliser la plus faible dose et la plus courte durée de traitement par IPP approprié à la condition traitée.

La CDAD a été rapportée avec l'utilisation de presque tous les agents antibactériens. Pour plus spécifiquement de l'information □ c aux agents antibactériens (clarithromycine et amoxicilline) à utiliser en association avec l'ésoméprazole, se référer à des emballages de ces agents antibactériens.

Gastrite atrophique

Une gastrite atrophique a parfois été observée dans les biopsies gastriques des patients traités à long terme par l'oméprazole, dont l'ésoméprazole est un énantiomère.

Hypomagnésémie

Une hypomagnésémie, symptomatique et asymptomatique, a été rapportée rarement chez les patients traités avec des IPP pendant au moins 3 mois, dans la plupart des cas après un an de thérapie. Les effets indésirables graves incluent tétanie, arythmie et des saignements. Chez la plupart des patients, le traitement de l'hypomagnésémie a nécessité remplacement du magnésium et arrêt de l'IPP.

Pour les patients susceptibles de suivre un traitement prolongé ou qui prennent des IPP avec médicaments comme la digoxine ou des médicaments pouvant causer une hypomagnésémie (par exemple, les diurétiques), les professionnels de la santé peuvent envisager de surveiller magnésium avant le début du traitement par IPP et périodiquement après.

Plusieurs études observationnelles publiées suggèrent que le traitement par IPP pourrait être associé à un risque accru de fractures de l'ostéoporose liées à l'ostéoporose hanche, poignet ou colonne vertébrale. Le risque de fracture était accru chez les patients qui ont reçu la haute dose (définie comme les doses quotidiennes multiples), le traitement par IPP à long terme (un an ou plus). Les patients doivent utiliser la dose la plus faible et la plus courte durée du traitement par IPP appropriée à l'affection traitée. Les patients risque de fractures liées à l'ostéoporose doivent être gérés en fonction de les directives de traitement établies.

ESOREZ-D, Esomeprazole and Domperidone Capsule

Interactions avec les investigations diagnostiques pour les tumeurs neuroendocrines Les taux sériques de chromogranine A (CgA) augmentent suite à la prise de médicaments diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation du niveau de CgA peut entraîner une réponse faussement positive résultats dans les investigations de diagnostic pour les tumeurs neuroendocrines . Les prestataires doivent arrêter temporairement le traitement à l'ésoméprazole avant évaluer les niveaux de CgA et envisager de répéter le test si les niveaux initiaux de CgA sont haute. Si des tests en série sont effectués (par exemple, pour la surveillance), le même laboratoire commercial doit être utilisé pour les tests, comme plages de référence entre les tests peuvent varier.

4,5 Interaction avec d'autres FPP et autres formes d'interaction

Éviter l'utilisation concomitante d'ésoméprazole / oméprazole et de clopidogrel. Clopidogrel est un précurseur de médicament. L'inhibition de l'agrégation des plaquettes par le clopidogrel est entièrement due à un métabolite actif. Le métabolisme du clopidogrel en son métabolite actif peut être altéré par l'utilisation concomitante de médicaments, tels que l'ésoméprazole, qui inhibe l'activité du CYP2C19. L'utilisation concomitante de clopidogrel et de 40 mg d'ésoméprazole / oméprazole réduit l'activité pharmacologique de ce médicament. En cas d'utilisation d'ésoméprazole / oméprazole, envisager un traitement alternatif anti-plaquettaire.

Interférence avec le traitement antirétroviral

L'utilisation concomitante d'atazanavir et de nelfinavir avec des IPP n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'atazanavir et d'IPP devrait diminuer considérablement les concentrations plasmatiques d'atazanavir et peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique et le développement d'une pharmacorésistance. L'administration concomitante de saquinavir avec des IPP devrait augmenter les concentrations de saquinavir, ce qui peut augmenter la toxicité et nécessiter une réduction de la dose.

L'oméprazole, dont l'ésoméprazole est un énantiomère, interagirait avec certains antirétroviraux. L'importance clinique et les mécanismes derrière ces interactions ne sont pas toujours connus. L'augmentation du pH gastrique au cours du traitement à l'oméprazole peut modifier l'absorption du médicament antirétroviral. D'autres mécanismes d'interaction possibles sont via CYP2C19.

Concentrations réduites d'atazanavir et de nelfinavir

Pour certains médicaments antirétroviraux, tels que l'atazanavir et le nelfinavir, une diminution des taux sériques a été rapportée lors de l'administration concomitante d'oméprazole. L'administration concomitante d'oméprazole et de médicaments tels que l'atazanavir et le nelfinavir n'est donc pas recommandée.

Augmentation des concentrations de saquinavir

Pour les autres médicaments antirétroviraux, tels que le saquinavir, des taux sériques élevés ont été rapportés. Par conséquent, une surveillance clinique et biologique de la

ESOREZ-D, Esomeprazole and Domperidone Capsule

toxicité du saquinavir est recommandée en cas d'utilisation concomitante d'ésoméprazole. La réduction de la dose de saquinavir doit être envisagée du point de vue de la sécurité pour chaque patient. Il existe également des antirétroviraux pour lesquels des concentrations sériques inchangées ont été rapportées lorsqu'il est administré avec de l'oméprazole.

Voriconazole

L'administration concomitante d'ésoméprazole et d'un inhibiteur combiné du CYP2C19 et du CYP3A4, tel que le voriconazole, peut entraîner un doublement plus que l'exposition à l'ésoméprazole. L'ajustement de la dose d'ésoméprazole n'est normalement pas nécessaire. Toutefois, chez les patients atteints du syndrome de Zollinger-Ellison, qui peuvent nécessiter des doses plus élevées allant jusqu'à 240 mg / jour, un ajustement de la posologie peut être envisagé.

Utilisation concomitante d'ésoméprazole et de millepertuis ou de rifampine

Les médicaments qui induisent le CYP2C19 ou le CYP3A4, ou les deux (comme le millepertuis ou la rifampine) peuvent entraîner une diminution des taux sériques d'ésoméprazole. L'oméprazole, dont l'ésoméprazole est un énantiomère, interagirait avec le millepertuis, un inducteur du CYP3A4.

Utilisation concomitante d'ésoméprazole et de méthotrexate

La littérature suggère que l'utilisation concomitante d'IPP avec le méthotrexate (principalement à forte dose; voir les informations de prescription du méthotrexate) peut augmenter et prolonger les taux sériques de méthotrexate et / ou de son métabolite, pouvant entraîner une toxicité du méthotrexate. Lors de l'administration de fortes doses de méthotrexate, un retrait temporaire de l'IPP peut être envisagé chez certains patients.

Médicaments pour lesquels le pH gastrique peut affecter la biodisponibilité

L'ésoméprazole inhibe la sécrétion d'acide gastrique. Par conséquent, l'ésoméprazole peut interférer avec l'absorption de médicaments lorsque le pH gastrique est un déterminant important de la biodisponibilité (par exemple, le kétoconazole, l'atazanavir, les sels de fer et la digoxine). L'administration concomitante d'oméprazole (20 mg par jour) et de digoxine chez des sujets en bonne santé a augmenté la biodisponibilité de la digoxine de 10% (30% chez 2 sujets). L'ésoméprazole est un énantiomère de l'oméprazole. L'administration concomitante de digoxine et d'ésoméprazole devrait augmenter l'exposition systémique à la digoxine. Par conséquent, il peut être nécessaire de surveiller les patients lors de la prise concomitante de digoxine et d'ésoméprazole.

Effets sur les voies du métabolisme hépatique / CYP450

L'ésoméprazole est largement métabolisé dans le foie par le CYP2C19 et le CYP3A4. Des études in vitro et in vivo ont montré que l'ésoméprazole n'était pas susceptible d'inhiber le CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1 et 3A4. Aucune interaction cliniquement pertinente avec les médicaments métabolisés par ces enzymes CYP n'est attendue. Des études d'interaction médicamenteuse ont montré que l'ésoméprazole n'avait aucune

ESOREZ-D, Esomeprazole and Domperidone Capsule

interaction cliniquement significative avec la phénytoïne, la warfarine, la quinidine, la clarithromycine ou l'amoxicilline.

L'ésoméprazole peut potentiellement interférer avec le CYP2C19, la principale enzyme métabolisant l'ésoméprazole. L'administration concomitante d'ésoméprazole à 30 mg et de diazépam, un substrat du CYP2C19, a entraîné une diminution de 45% de la clairance du diazépam.

Le clopidogrel est métabolisé en partie par le CYP2C19 en son métabolite actif. L'utilisation concomitante d'ésoméprazole / oméprazole à 40 mg entraîne une réduction des concentrations plasmatiques du métabolite actif du clopidogrel et une réduction de l'inhibition plaquettaire. Éviter l'administration concomitante d'ésoméprazole / oméprazole avec du clopidogrel. Lorsque vous utilisez l'ésoméprazole / oméprazole, envisagez d'utiliser un autre traitement anti-plaquettaire.

L'oméprazole agit en tant qu'inhibiteur du CYP2C19. L'oméprazole, administré à raison de 40 mg par jour pendant 1 semaine à 20 sujets en bonne santé dans le cadre d'une étude croisée, a augmenté la C et l'ASC du cilostazol de 18% et 26%, respectivement. La C et l'ASC de l'un de ses métabolites actifs, le 3,4-dihydrocilostazol, qui a une activité quatre à sept fois supérieure à celle du cilostazol, ont été augmentées de 29% et 69%, respectivement. L'administration concomitante de cilostazol et d'ésoméprazole devrait augmenter les concentrations de cilostazol et de son métabolite actif susmentionné. Par conséquent, une réduction de la dose de cilostazol de 100 mg deux fois par jour à 50 mg deux fois par jour doit être envisagée.

L'administration concomitante d'ésoméprazole et d'un inhibiteur combiné du CYP2C19 et du CYP3A4, tel que le voriconazole, peut entraîner un doublement plus que l'exposition à l'ésoméprazole. L'ajustement de la dose d'ésoméprazole n'est normalement pas nécessaire. Toutefois, chez les patients atteints du syndrome de Zollinger-Ellison, qui peuvent nécessiter des doses plus élevées allant jusqu'à 240 mg / jour, un ajustement de la posologie peut être envisagé.

Tacrolimus

L'administration concomitante d'ésoméprazole et de tacrolimus peut augmenter les taux sériques de tacrolimus. Traitement d'association avec la clarithromycine
L'administration concomitante d'ésoméprazole, de clarithromycine et d'amoxicilline a entraîné une augmentation des taux plasmatiques d'ésoméprazole et de 14-hydroxylclarithromycine. L'administration concomitante de clarithromycine avec lecisapride , le pimozide, l' astémizole , la terfénadine, l'ergotamine ou la dihydroergotamine est contre-indiquée.

L'administration concomitante d'anticholinergiques peut contrarier l'effet anti-dyspeptique de la dompéridone. La principale voie métabolique de la dompéridone est le CYP3A4. Les données in vitro suggèrent que l'utilisation concomitante de médicaments inhibant de manière significative cette enzyme pourrait entraîner une augmentation des taux plasmatiques de dompéridone. Des études d'interaction in vivo

ESOREZ-D, Esomeprazole and Domperidone Capsule

distinctes avec le kétoconazole par voie orale ou érythromycine chez des sujets sains con fi rmé une inhibition marquée de la fi métabolisme passe-première de dompéridone par le CYP3A4 par ces médicaments.

Utilisation avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4

La co-administration avec du kétoconazole par voie orale, de l'érythromycine ou d'autres médicaments puissants Les inhibiteurs du CYP3A4 qui prolongent l'intervalle QTc doivent être évités.

Certaines études épidémiologiques ont montré que la dompéridone pouvait être associée à un risque accru d'arythmie ventriculaire grave ou mort cardiaque subite. Le risque peut être plus élevé chez les patients âgés de plus de 60 ans ou à des doses quotidiennes de plus de 30 mg. La dompéridone doit être utilisée à la dose efficace la plus faible chez les adultes et les enfants.

L'utilisation de la dompéridone et d'autres médicaments allongeant les intervalles QTc nécessite que la prudence soit exercée chez les patients présentant une prolongation du traitement intervalles de conduction cardiaque, en particulier QTc, les patients avec signifi cative troubles électrolytiques ou maladies cardiaques sous-jacentes telles que la congestion arrêt cardiaque.

Comme la demi-vie d'élimination de la dompéridone est prolongée en cas d'insuffisance rénale grave en cas d'administration répétée, la fréquence d'administration de La dompéridone doit être réduite à une ou deux fois par jour, en fonction de la max gravité de l'atteinte et il peut être nécessaire de réduire la dose. Tel les patients sous traitement prolongé doivent être examinés régulièrement.

La dompéridone est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave. déficience (voir Contre-indications). Chez les sujets présentant une hépatique légère handicap (score de Pugh 5 à 6, indice A de Child-Pugh), des données limitées indiquent que la pharmacocinétique de la dompéridone ne sont pas significativement modifiées. Dans sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Pugh de 7 à 9, Child-Pugh B), la SSC, la C et la demi-vie d'élimination terminale de la dompéridone ont été considérablement augmentés; la fraction non liée de dompéridone était augmenté de 25%. Les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère n'étaient pas étudié.

4.6 Grossesse et allaitement

Il existe peu de données post-marketing sur l'utilisation de la dompéridone dans femmes enceintes. La dompéridone n'est pas recommandée pendant la grossesse. Des études ont montré que la dompéridone pénètre dans le lait maternel. On ne sait si cela est nocif pour le nouveau - né . Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé pour les mères qui prennent de la dompéridone.

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. Effets indésirables tels que vertiges (peu commun) et une vision

ESOREZ-D, Esomeprazole and Domperidone Capsule

floue (rare) ont été rapportés . Si les patients concernés ne doivent pas conduire ou utiliser Machines.

4.8 Effets indésirables

Corps dans son ensemble: abdomen hypertrophié, réaction allergique, asthénie, mal de dos, douleur thoracique, douleur thoracique sous-sternale, œdème facial, œdème périphérique, ives fl chaud, la fatigue, la fièvre, les troubles fl u-like, œdème généralisé, œdème de la jambe, malaise, douleur, rigeurs.

Cardiovasculaire: bouffées vasomotrices, hypertension, tachycardie.

Endocrinien: goitre .

Appareil digestif (GI): irrégularité de l'intestin, aggravation de la constipation, dyspepsie, dysphagie, dysplasie gastro-intestinale, douleur épigastrique, éructation, trouble oesophagien , selles fréquentes, gastro-entérite, hémorragie gastro-intestinale, symptômes gastro-intestinaux non autrement spécifiés, le hoquet, méléna, troubles de la bouche, troubles du pharynx, trouble rectal, augmentation de la gastrine sérique, trouble de la langue, œdème de la langue , ulcératif stomatite, vomissements.

Ouïe: mal d'oreille, acouphène.

Hématologique: anémie , anémie hypochrome, adénopathie cervicale, épistaxis, leucocytose , leucopénie, thrombocytopénie.

Hépatique: bilirubinémie , anomalie de la fonction hépatique, augmentation de la SGOT, SGPT augmenté.

Métaboliques / nutritionnels: glycosurie, hyperuricémie, hyponatrémie, augmentation phosphatase alcaline, soif, carence en vitamine B12, augmentation de poids, poids diminution.

Musculo-squelettique: Arthralgie, arthrite aggravée, arthropathie, crampes, syndrome de fibromyalgie, hernie, polymyalgie rheumatica.

Système nerveux / psychiatrique: Anorexie, apathie, augmentation de l'appétit, confusion, dépression aggravée, vertiges, hypertonie, nervosité, hypoesthésie, impuissance, insomnie, migraine, migraine aggravée, paresthésie , trouble du sommeil, somnolence, tremblements, vertiges, anomalie du champ visuel.

Reproduction: Dysménorrhée, troubles menstruels, vaginite.

Appareil respiratoire: aggravation de l'asthme, toux, dyspnée , œdème du larynx , pharyngite, rhinite, sinusite.

Peau et annexes: acné, œdème de Quincke, dermatite, prurit, prurit anal, éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption maculopapuleuse, peau inflammatoire, la

ESOREZ-D, Esomeprazole and Domperidone Capsule

transpiration augmenté, urticaire.

Sens spéciaux: Otite moyenne, parosmie, perte de goût, perversion du goût.

Urogénital: urine anormale, albuminurie, cystite, dysurie, infection fongique, hématurie, fréquence des mictions, moniliasis, moniliase génitale, polyurie.

Visuel: Conjonctivite, vision anormale.

Les suivants fi potentiellement cliniquement signifi catifs changements de laboratoire clinique essais cliniques, indépendamment de leur lien avec l'ésoméprazole, ont été rapportés chez $\leq 1\%$ de patients: augmentation de la créatinine, acide urique, bilirubine totale, alcaline phosphatase, ALT, AST, hémoglobine, nombre de globules blancs, plaquettes, sérum gastrine, potassium, sodium, thyroxine et hormone stimulante de la thyroïde.

On a observé des diminutions de l' hémoglobine, du nombre de globules blancs, des plaquettes, potassium, sodium et thyroxine.

Conclusions endoscopiques qui ont été signalés comme des effets indésirables comprenaient la suivant: duodénite, oesophagite, sténose de l' œsophage, de l' œsophage ulcération, varices oesophagiennes, ulcère gastrique, gastrite, hernie, polypes bénins ou nodules, l' oesophage de Barrett et la décoloration des muqueuses.

L'incidence des effets indésirables liés au traitement au cours d'une période de 6 mois le traitement d'entretien était similaire au placebo. Il n'y avait pas de différences dans les types d'effets indésirables liés observés pendant le traitement d'entretien à 12 mois par rapport au traitement à court terme.

Sang et Lymphatique: Agranulocytose, pancytopénie.

Yeux: vision floue.

GI: pancréatite; stomatite; colite microscopique.

Hépatobiliaire: insuffisance hépatique, hépatite avec ou sans jaunisse.

Système immunitaire: réaction anaphylactique / choc.

Infections et infestations: candidose gastro-intestinale associée à Clostridium difficile la diarrhée.

Troubles métaboliques et nutritionnels: hypomagnésémie.

Tissus musculo-squelettiques et conjonctifs: faiblesse musculaire, myalgie, fracture de l'os.

Système nerveux: encéphalopathie hépatique, trouble du goût.

Psychiatrique: Agression, agitation, dépression, hallucination.

Rénal et urinaire: néphrite interstitielle.

Système reproducteur et sein: Gynécomastie.

Respiratoire, thoracique et médiastinal: bronchospasme.

ESOREZ-D, Esomeprazole and Domperidone Capsule

Peau et tissus sous-cutanés: alopecie, érythème polymorphe, hyperhidrose, photosensibilité, syndrome de Stevens-Johnson, épidermique toxiquenécrolyse (parfois mortelle).

Troubles gastro-intestinaux : secs bouche , diarrhée

Troubles GI: Diarrhée , troubles gastro-intestinaux, y compris très rares, transitoires intestinales crampes.

Troubles cardiaques: arythmies ventriculaires, allongement de l'intervalle QTc, soudain mort cardiaque.

4.9 Surdose

Une dose orale unique d'esoméprazole à la dose de 510 mg / kg (environ 103 fois la dose chez l'homme exprimée en fonction de la surface corporelle) a entraîné la mort chez le rat. Les principaux signes de toxicité aiguë ont été une activité motrice réduite, des modifications de la fréquence respiratoire, des tremblements, une ataxie et des convulsions cloniques intermittentes . Les symptômes décrits en relation avec le surdosage volontaire d'esoméprazole (expérience limitée de doses supérieures à 240 mg / jour) est transitoire. Des doses uniques de 80 mg d'esoméprazole se sont déroulées sans incident. Les rapports de surdosage d'oméprazole chez l'homme peuvent également être pertinents. Les doses ont varié jusqu'à 2 400 mg (120 fois la dose clinique recommandée habituellement). Les manifestations étaient variables, mais comprenaient la confusion, la somnolence, une vision floue, une tachycardie, des nausées, une diaphorèse, des bouffées de chaleur, des maux de tête, une bouche sèche et d'autres effets indésirables similaires à ceux observés dans le cadre d'une expérience clinique normale. Aucun antidote spécifique de l'esoméprazole n'est connu. Étant donné que l'esoméprazole est fortement lié aux protéines, il ne devrait pas être éliminé par dialyse. En cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique et positif.

Le surdosage a été signalé principalement chez les nourrissons et les enfants. Les symptômes de surdosage peuvent inclure une agitation, une altération de la conscience, des convulsions, une désorientation, une somnolence et des réactions extrapyramidales. Il n'existe pas d'antidote spécifique à la dompéridone; mais en cas de surdosage, un lavage gastrique ainsi que l'administration de charbon activé peuvent être utiles. Une surveillance médicale étroite et une thérapie de soutien sont recommandées. Les anticholinergiques, les anti- parkinsoniens peuvent être utiles pour contrôler les réactions extrapyramidales.

5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Pharmacodynamique

L'esoméprazole est un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) qui inhibe l'acide gastrique. la sécrétion par inhibition spéci fi que de la $H^+ / K^+ -ATPase$ gastrique dans le pariétal cellule. Les isomères S et R de l'oméprazole sont protonés et convertis en le compartiment acide de la cellule pariétale formant l'inhibiteur actif, lesulfénamide achiral . En agissant Plus précisément sur la pompe à protons, blocs ésoméprazole l'étape fi nale dans la production d' acide, réduisant ainsi gastriqueacidité. Cet effet est lié à la dose jusqu'à une dose quotidienne de 20 à 40 mg et conduit à l'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique.

ESOREZ-D, Esomeprazole and Domperidone Capsule

L'augmentation de la gastrine provoque une hyperplasie des cellules de type entero-chromaffin (ECL) et augmentation des taux sériques de chromogranine A (CgA). L'augmentation des niveaux de CgA peut entraîner des résultats faussement positifs dans les investigations de diagnostic tumeurs neuroendocrines.

L'esoméprazole n'a eu aucun effet sur la fonction thyroïdienne lorsqu'il a été administré à des doses orales de 20 mg ou 40 mg pendant 4 semaines. Autres effets de l'esoméprazole sur le système endocrinien ont été évalués à l'aide d'études sur l'oméprazole. Oméprazole administrées à des doses orales de 30 mg ou de 40 mg pendant 2 à 4 semaines n'ont eu aucun effet sur le métabolisme des glucides, les taux circulants d'hormone parathyroïdienne, cortisol, estradiol, testostérone, prolactine, cholécystokinine ou sécrétine.

La dompéridone est un antagoniste de la dopamine doté de propriétés antiémétiques. La dompéridone ne traverse pas facilement la barrière hémato-encéphalique. En dompéridone particulièrement chez les adultes, les effets secondaires extra-pyramidaux sont très rares, mais la dompéridone favorise la libération de prolactine par l'hypophyse. Son antiémétique L'effet peut être dû à une combinaison périphérique (gastrocinétique) effets antagonistes des récepteurs centraux de la dopamine dans la zone de déclenchement du chimiorécepteur, située à l'extérieur de la barrière hémato-encéphalique zone postrema. Études chez l'animal, ainsi que les faibles concentrations trouvées dans le cerveau, indiquent un effet principalement périphérique de la dompéridone sur les récepteurs de la dopamine. Des études chez l'homme ont montré que la dompéridone par voie orale augmente la pression œsophagienne inférieure, améliorer la motilité antroduodénale et accélérer la vidange gastrique. Il n'y a pas d'effet sur la sécrétion gastrique.

5.2 Propriétés Pharmacocinétique

Absorption

L'ASC après l'administration d'une dose unique de 40 mg d'esoméprazole est réduite de 43% à 53% après la prise de nourriture, par rapport aux conditions de jeûne. L'esoméprazole doit être pris au moins 1 heure avant les repas. Le profil pharmacocinétique de l'esoméprazole a été déterminé chez des patients atteints d'un reflux gastro-œsophagien symptomatique après administration répétée une fois par jour de gélules d'esoméprazole de 20 mg et de 40 mg sur une période de 5 jours.

Distribution

L'esoméprazole est lié à 97% aux protéines plasmatiques. La liaison aux protéines plasmatiques est constante sur la plage de concentration de 2 à 20 µmol / L. Le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre chez des volontaires sains est environ 16 L.

Métabolisme

L'esoméprazole est largement métabolisé dans le foie par le cytochrome (CY) système enzymatique P450. Les métabolites de l'esoméprazole manquent d'antisécrétoire activité. La majeure partie du métabolisme de l'esoméprazole

ESOREZ-D, Esomeprazole and Domperidone Capsule

est dépendant de l'isoenzyme CYP2C19, qui forme l'hydroxy et métabolites dédéméthyle. Le montant restant dépend du CYP3A4, qui forme le métabolite sulfone. L'isoenzyme CYP2C19 est exposée polymorphisme dans le métabolisme de l'ésoméprazole, car environ 3% des Les Caucasiens et 15 à 20% des Asiatiques n'ont pas de CYP2C19 et sont qualifiés de pauvres métaboliseurs. A l'état d'équilibre, le rapport de l'ASC dans les métaboliseurs lents à L'ASC dans le reste de la population (métaboliseurs intensifs) est d'environ 2. Après administration de doses équimolaires, les isomères S et R sont métabolisés différemment par le foie, entraînant une augmentation des taux plasmatiques de S- que de l'isomère R.

Excrétion

La demi-vie d'élimination plasmatique de l'ésoméprazole est d'environ 1 à 1,5 heures. Moins de 1% du médicament mère est excrété dans l'urine. Environ 80% d'une dose orale d'ésoméprazole sont excrétés sous forme de métabolites inactifs dans l'urine, et le reste se trouve sous forme de métabolites inactifs dans les selles.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l'ésoméprazole chez les patients insuffisants rénaux ne devraient pas être modifiés par rapport aux volontaires sains, car moins de 1% de l'ésoméprazole est excrété sous forme inchangée dans l'urine.

Domperidone

Absorption

Chez les sujets à jeun, la dompéridone est rapidement absorbée après administration orale. administration, avec les concentrations plasmatiques maximales de 30 à 60 minutes. la biodisponibilité absolue faible de la dompéridone orale (environ 15%) est due à un métabolisme extensif passe premier-fi dans la paroi intestinale et le foie. Bien que La biodisponibilité de la dompéridone est améliorée chez les sujets normaux lorsqu'elle est prise après un repas, les patients souffrant de troubles gastro-intestinaux doivent prendre dompéridone 15 à 30 minutes avant un repas. Acidité gastrique réduite altère l'absorption de la dompéridone. La biodisponibilité orale est diminuée de administration concomitante préalable de cimétidine et de bicarbonate de sodium. Le temps d'absorption maximale est légèrement retardé et l'ASC légèrement augmenté lorsque le médicament par voie orale est pris après un repas.

Distribution

La dompéridone orale ne semble pas s'accumuler ni induire sa propre métabolisme; une concentration plasmatique maximale après 90 minutes de 21 ng / ml après 2 semaines d'administration orale de 30 mg par jour était presque identique à celle de 18 ng / ml après la première dose fi. La dompéridone est liée au plasma par 91% à 93% les protéines. Les études de distribution avec le médicament radiomarké chez les animaux ont montré large distribution tissulaire, mais concentration cérébrale faible. De petites quantités de médicament traverser le placenta chez le rat.

Métabolisme

La dompéridone subit un métabolisme hépatique rapide et important par voie orale. hydroxylation et N-désalkylation. Des expériences de métabolisme in vitro

ESOREZ-D, Esomeprazole and Domperidone Capsule

avec inhibiteurs de diagnostic ont révélé que le CYP3A4 est une forme majeure du CYP450 impliqué dans la N-désalkylation de la dompéridone, alors que CYP3A4, CYP1A2 et CYP2E1 sont impliqués dans l'hydroxylation aromatique de dompéridone.

Excrétion

Les excréments urinaires et fécaux représentent 31% et 66% de la dose orale, respectivement. La proportion du médicament excrété sous forme inchangée est faible (10% excrétion fécale et environ 1% de l'excrétion urinaire). Le plasma demi-vie après une dose orale unique est de 7 à 9 heures chez le sujet sain, mais est prolongé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, répétée avec dose toxique, génotoxicité, potentiel carcinogène, toxicité pour la reproduction et le développement. Effets indésirables non observés dans les études cliniques, mais observés chez les animaux à des niveaux d'exposition similaires aux niveaux d'exposition clinique et avec Les avantages liés à l'utilisation clinique étaient les suivants: Des études de cancérogénicité chez le rat avec le mélange racémique ont montré que Hyperplasie des cellules ECL et carcinoïdes. Ces effets gastriques chez le rat sont le résultat d'une action soutenue, prononcée hypergastrinémie secondaire à une production réduite d'acide gastrique et sont observées après un traitement à long terme chez le rat avec des inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique.

6 DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

N'est pas applicable.

6.2 Des incompatibilités

N'est pas applicable.

6.3 Durée de vie

24 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à moins de 30 ° C. Protégé de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu du récipient

Pack de 30 capsules

6.6 Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

N'est pas applicable

6.7 Mode de délivrance

Liste I : uniquement sur ordonnance

ESOREZ-D, Esomeprazole and Domperidone Capsule

7. Marketing Authorisation Titulaire

Zrenie Healthcare Pvt Ltd
B 1208, Westgate, Near YMCA Club,
Makarba, S G Highway,
Ahmedabad 380051, Gujarat, India

8 Numéro (s) dans le registre national des produits pharmaceutiques finis

XXXX

9 Date de première autorisation / renouvellement de l' autorisation

XXXX

10 Date de révision du texte.

XXXX