

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (RCP)

IXPRAL COMPRIMÉ

(Ésoméprazole magnésium trihydraté BP Eq. à Ésoméprazole 40 mg)

(Boite de 4 x 7 Comprimés gastro-résistant à enrobage entérique)

SUBIRA PHARMACEUTICALS PVT. LTD.



SUBIRA PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Subira Pharmaceuticals Pvt.Ltd.

A/408, Fairlink Centre CHS,

Off link road, Andheri West

Mumbai -400053

India

LIEU DE FABRICATION ET DE CONTROLE DES PRODUITS

Ciron Drugs & Pharmaceuticals Pvt. Ltd.

Plot No.35 to 37,43 to 45, CFC-B

Dewan Udyog Nagar, Aliyali,

Palghar, Dist.Palghar-401404

India.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IXPRAL COMPRIMÉ

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

COMPOSITION:

Chaque comprimé à enrobage entérique contient :

Ésoméprazole magnésium trihydraté BP

Eq. à Ésoméprazole 40 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Ingrédients	Spécification	Ovg %	Qté par Comprimé	Qté standard pour 1,00,000 comprimé	Catégorie
Esoméprazole magnésium trihydraté	BP	10.00	48.95* mg	4.895*kg	Inhibiteur de la pompe à protons Inhibiteur
Lactose	BP	-	64.00 mg	6.40 kg	Diluant
Amidon de maïs	BP	-	67.53 mg	6.753 kg	Diluant
Povidone (Polyvinyl Pyrrolidone K- 30)	BP	-	3.52 mg	0.352 kg	Reliure
Carmellose sodique	BP	-	6.00 mg	0.60 lit	Désintégrant pour souper
Talc purifié	BP	-	4.00 mg	0.40 kg	Agent anti-agglomérant
Silice colloïdale anhydre hydrophobe	BP	-	4.00 mg	0.40 kg	Glidant
Stéarate de magnésium	BP	-	2.00 mg	0.20 kg	Lubrifiant
Alcool isopropylique anhydre	BP	-	0.07 ml	7.00 lit	Solvant
Revêtement d'étanchéité					
Enduit de scellement(Couche de couleur SC4S-H)	IH	-	6.00 mg	0.060 kg	Polymère d'enrobage des joints
Alcool isopropylique anhydre	BP	-	0.036 ml	3.60 lit	Solvant
Dichlorure de méthylène anhydre	BP	-	0.054 ml	5.40 kg	Solvant
Enrobage entérique					
Manteau de couleur EC4S-B Rose	IH	-	13.4 mg	1.34 kg	Polymère d'enrobage entérique

Alcool isopropylique anhydre	BP	-	0.12 ml	12.00 kg	Solvant
Dichlorure de méthylène anhydre	BP	-	0.053 ml	5.36 kg	Solvant

Où, BP: Pharmacopée britannique ; IH : en interne

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant à enrobage entérique

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Les comprimés d'ESOMEPRAZOLE sont indiqués chez les adultes dans: Reflux gastro-oesophagien (RGO)
- Traitement de l'œsophagite érosive par reflux. Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison.
- Poursuite du traitement après prévention par voie intraveineuse de la récurrence hémorragique d'un ulcère gastro-duodéal.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Reflux gastro-oesophagien:

Traitement de l'œsophagite érosive par reflux

40 mg une fois par jour pendant 4 semaines.

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

Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison

La dose initiale recommandée est de 40 mg 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 2 prises.

Poursuite du traitement après prévention par voie intraveineuse de la récurrence hémorragique d'un ulcère gastro-duodéal 40 mg une fois par jour pendant 4 semaines après prévention par voie intraveineuse de la récurrence hémorragique d'un ulcère gastro-duodéal.

Populations particulières

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, l'utilisation d'ESOMEPRAZOLE devra être prudente chez ces patients (voir rubrique Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique

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'ESOMEPRAZOLE chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique Pharmacocinétique).

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique chez le sujet âgé.

Population pédiatrique

Adolescents à partir de l'âge de 12 ans

Reflux gastro-oesophagien (RGO) :

Traitement de l'œsophagite érosive par reflux 40 mg une fois par jour pendant 4 semaines.

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

Enfants de moins de 12 ans ESOMEPRAZOLE ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans en l'absence de données disponibles.

Mode d'administration

Voie orale

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

Chez les patients ayant des difficultés pour 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 gastro-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 ni 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. Pour la préparation et l'administration par sonde gastrique, se reporter à la rubrique Elimination/Manipulation.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, aux dérivés benzimidazolés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- L'ésoméprazole ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec le nelfinavir (voir rubrique Interactions).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- En présence de l'un des symptômes d'alarme suivants (tels que perte de poids importante et involontaire, vomissements répétés, dysphagie, hématurie ou méléna) ou en cas de suspicion ou de présence d'un ulcère gastrique, l'éventualité d'une lésion maligne doit être exclue car ESOMEPRAZOLE peut atténuer les symptômes et retarder le diagnostic.
- **Utilisation au long cours**
- Les patients recevant un traitement d'entretien (et ceux, plus particulièrement, traités pendant plus d'un an) doivent être suivis régulièrement.
- **Traitement à la demande**
- 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.
- Eradication d'*Helicobacter pylori*
- 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 concomitamment avec des médicaments métabolisés par le CYP3A4, tel que le cisapride.
- Infections gastro-intestinales
- Le traitement par IPP pourrait légèrement augmenter le risque d'infections gastro-intestinales dues à des germes tels que *Salmonella* et *Campylobacter* (voir rubrique Pharmacodynamie).
- Absorption de la vitamine B12
- Comme tous les médicaments visant à diminuer la sécrétion d'acides gastriques, l'ésoméprazole peut diminuer l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) en raison de l'hypo- ou de l'achlorhydrie. Cela devra être pris en compte lors d'un traitement au long

cours chez des patients ayant une réserve en vitamine B12 diminuée ou des facteurs de risque entraînant la diminution de l'absorption de la vitamine B12.

- **Hypomagnésémie**
- Des cas d'hypomagnésémies sévères ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tels que l'ésoméprazole pendant au moins trois mois, et dans la plupart des cas pendant un an. L'hypomagnésémie peut se manifester par des signes cliniques graves tels que fatigue, tétanie, bouffées délirantes, convulsions, sensations vertigineuses, arythmie ventriculaire mais elle peut débuter de façon insidieuse et passer inaperçue. Chez la plupart des patients, l'hypomagnésémie s'est améliorée après supplémentation en magnésium et arrêt de l'IPP.
- Chez les patients nécessitant un traitement prolongé ou en cas d'association des IPP avec de la digoxine ou avec des médicaments pouvant induire une hypomagnésémie (par exemple des diurétiques), un dosage du taux de magnésium sanguin doit être envisagé par les professionnels de santé avant de commencer le traitement par l'IPP puis régulièrement pendant le traitement.
- **Risque de fractures**
- Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à fortes doses et sur une durée prolongée (> 1 an), peuvent augmenter modérément 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 identifiés. 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 en partie due à d'autres facteurs de risque. Les patients présentant un risque d'ostéoporose doivent être pris en charge conformément aux recommandations en vigueur et recevoir un apport approprié en vitamine D et en calcium.
- Les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés à des cas très occasionnels de LECS. Si des lésions se développent, notamment sur les zones cutanées exposées au soleil, et si elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient doit consulter un médecin rapidement et le professionnel de santé doit envisager d'arrêter ESOMEPRAZOLE. 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.
- **Association avec d'autres médicaments**
- L'association de l'ésoméprazole avec l'atazanavir n'est pas recommandée (voir rubrique Interactions). 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 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 (voir rubrique Interactions). La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. Par précaution, l'utilisation concomitante d'ésoméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée.
- 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 Interactions)

- **Saccharose**
- Ce médicament contient du saccharose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ou un déficit en Saccharose-isomaltase.
- **Interférence avec les tests de laboratoire**
- Une augmentation de la concentration en Chromogranine A (CgA) peut interférer lors des tests réalisés pour des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement avec l'ésoméprazole doit être arrêté pendant au moins 5 jours avant le dosage de la CgA (voir rubrique Pharmacodynamie). Si les taux de CgA et gastrine ne sont pas normalisés après la mesure initiale, les mesures doivent être répétées 14 jours après l'arrêt du traitement par inhibiteur de pompe à protons

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

- **Inhibiteurs de protéase**
- Des interactions entre l'ésoméprazole 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 ésoméprazole 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'ésoméprazole ; l'administration concomitante d'ésoméprazole et de ces médicaments n'est donc pas recommandée. L'ésoméprazole (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, Cmax et Cmin). L'augmentation de la posologie de l'atazanavir à 400 mg n'a pas compensé l'effet de l'ésoméprazole sur les concentrations plasmatiques de l'atazanavir.
- L'association d'ésoméprazole (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'ésoméprazole (40 mg une fois par jour), a diminué de 36-39% les moyennes des ASC, Cmax et Cmin du nelfinavir et de 75-92% les moyennes des ASC, Cmax et Cmin de son métabolite pharmacologiquement actif M8.
- Du fait de la similarité des effets pharmacodynamiques et des propriétés pharmacocinétiques de l'ésoméprazole et de l'ésoméprazole, une administration concomitante d'ésoméprazole et d'atazanavir n'est pas recommandée (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi), et une administration concomitante d'ésoméprazole et de nelfinavir est contre-indiquée (voir rubrique Contre-indications).
- Pour le saquinavir (en association avec le ritonavir), une augmentation de la concentration plasmatique (80-100%) a été rapportée en association avec l'ésoméprazole (40 mg une fois par jour). Un traitement avec l'ésoméprazole 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'ésoméprazole 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'ésoméprazole (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. Ceci doit être particulièrement pris en compte lorsque l'ésoméprazole est prescrit pour un traitement à la demande.
- **Diazépam**
- Une administration concomitante de 30 mg d'ésoméprazole entraîne une diminution de 45 % de la clairance du diazépam, métabolisé par le CYP2C19.
- **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 oeuvre ou à l'arrêt du traitement avec l'ésoméprazole.

- **Voriconazole**
- L'ésoméprazole (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_{0-12h} augmentés respectivement de 15 et 41 %.
- **Cilostazol**
- Comme l'ésoméprazole, l'ésoméprazole est un inhibiteur du CYP2C19. Dans une étude en cross over, l'ésoméprazole, 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 Mises en garde et précautions d'emploi).
- **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 maximum 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.
- 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'ésoméprazole 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.
- **Population pédiatrique**
- Les études d'interactions ont uniquement été réalisées chez les adultes.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données cliniques lors de grossesses exposées à ESOMEPRAZOLE sont insuffisantes. Les données issues d'études épidémiologiques sur un nombre élevé de grossesses exposées à l'ésoméprazole, mélange racémique, n'ont révélé aucun effet malformatif ni embryonnaire/foetal. Les études chez l'animal avec l'ésoméprazole n'ont révélé aucun effet direct ou indirect malformatif ou fœtotoxique. Les études chez l'animal avec le mélange racémique n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects quant à la grossesse, l'accouchement ou le développement postnatal. ESOMEPRAZOLE doit être prescrit avec précaution au cours de la grossesse.

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né dû à 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 Sécurité préclinique)

Allaitement

L'excrétion dans le lait maternel de l'ésoméprazole n'est pas connue. Il n'existe pas des données suffisantes sur les effets de l'ésoméprazole chez le nouveau-né/nourrisson. L'ésoméprazole ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

Fertilité

Des études conduites chez l'animal avec un mélange racémique d'ésoméprazole, administré par voie orale, n'indiquent pas d'effets sur la fertilité.

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

- L'ésoméprazole a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.
- Effets indésirables tels que des étourdissements (peu fréquent) et une vision floue (rare) ont été rapportés.
- Si les patients concernés ne doit pas conduire ni utiliser de machines.

4.8. Effets indésirables

- Résumé du profil de sécurité
- Maux de tête, douleur abdominale, diarrhées et nausées sont, entre autres, les réactions qui ont été le plus fréquemment rapportées dans les études cliniques (et également lors de son utilisation en post- commercialisation). De plus, le profil de sécurité est similaire pour les différentes formulations, les indications de traitement, les groupes d'âges et les populations de patients. Aucune réaction indésirable liée à la dose n'a été identifiée.
- 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 $> 1/10$; fréquent $> 1/100$ à $< 1/10$; peu fréquent $> 1/1000$ à $< 1/100$; rare $> 1/10000$ à $< 1/1000$; très rare $< 1/10000$;
- Indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Classes de Systèmes d'Organes	Fréquence	Effet indésirable
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 (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi), 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	Étourdissements, 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
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 sévère préexistante
Classes de Systèmes d'Organes	Fréquence	Effet indésirable
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, syndrome de Lyell
	Indéterminée	Lupus érythémateux cutané subaigu (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi).
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi)
	Rare	Arthralgies, myalgies
	Très rare	Faiblesses musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	Très rare	Néphrite interstitielle ; chez quelques patients une insuffisance rénale a été rapportée de façon concomitante.
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.

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 : Médicaments pour les troubles liés à l'acidité, INHIBITEUR DE LA POMPE A PROTONS,

Code ATC : A02BC05

- L'ésoméprazole est l'isomère S de l'ésoméprazole 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'ésoméprazole 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 prise orale de 20 et 40 mg d'ésoméprazole, l'apparition de l'effet anti-sécrétoire survient dans un délai d'une heure. Après administrations répétées de 20 mg d'ésoméprazole en une prise par jour pendant 5 jours, le débit acide maximal obtenu après stimulation par la pentagastrine est réduit en moyenne de 90 % au 5ème 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-oesophagien symptomatique. Les pourcentages de patients dont le pH est > 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'aire sous la courbe (ASC) a été démontrée.
- 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 avec ésoméprazole 20 mg deux fois par jour associé à des antibiotiques appropriés, aboutit à une éradication d'*Helicobacter pylori* chez environ 90

% des patients.

- Après un traitement d'éradication d'une semaine, il n'est pas nécessaire de poursuivre une monothérapie par anti-sécrétoire pour obtenir la cicatrisation et la disparition des symptômes en cas d'ulcère duodénal non compliqué.
- 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 les tumeurs neuroendocrines. D'après des données publiées la prise d'inhibiteurs de la pompe à proton devrait être interrompue entre 5 jours et 2 semaines avant de mesurer le taux de CgA. Le but est de permettre un retour à la normale des taux de CgA qui auraient été artificiellement augmentés par la prise d'IPP.
- Une augmentation du nombre de cellules ECL en relation possible avec l'augmentation des concentrations sériques de la gastrine a été observée à la fois chez les enfants et les adultes traités au long cours avec l'ésoméprazole. Les résultats sont considérés comme n'ayant pas de signification clinique.
- Lors d'un traitement au long cours par les médicaments anti-sécrétoires, des kystes glandulaires gastriques ont été rapportés avec une fréquence légèrement augmentée. Ces modifications sont une conséquence physiologique d'une inhibition prononcée de la sécrétion acide : elles sont bénignes et apparaissent réversibles.
- 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 (IPP) augmente dans l'estomac la quantité de bactéries normalement présentes dans le tube digestif. Le traitement par IPP 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 et sécurité clinique**
- Dans deux études versus ranitidine, utilisée comme comparateur actif, une meilleure efficacité avec l'ésoméprazole a été démontrée dans la cicatrisation des ulcères gastriques chez les patients traités par AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de COX-2.
- Dans deux études versus placebo, utilisé comme comparateur, une meilleure efficacité d'ésoméprazole a été démontrée dans la prévention des ulcères gastroduodénaux chez les patients traités par AINS (âge > 60 ans et/ou antécédents d'ulcère), y compris les inhibiteurs sélectifs de COX-2
- **Population pédiatrique**
- Dans une étude réalisée dans une population pédiatrique (enfants âgés de moins de 1 an à 17 ans) atteints de RGO et recevant un traitement par IPP au long cours, 61% des enfants ont présenté des niveaux faibles d'hyperplasie des cellules ECL sans signification clinique connue et sans développement d'une gastrite atrophique ou de tumeurs carcinoïdes.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

- **Absorption**

- L'ésoméprazole est instable en milieu acide. Il s'administre 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, 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.

- **Élimination**

- 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 + 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).

- **Population pédiatrique**

- Adolescents 12-18 ans
- Après administration de doses répétées de 20 mg et 40 mg d'ésoméprazole, l'exposition totale (ASC) et le temps d'atteinte des concentrations plasmatiques maximales (t max) chez les enfants de 12 à 18 ans sont similaires à ceux observés chez les adultes avec les deux doses d'ésoméprazole.

5.3. Données de sécurité préclinique

- Les études non cliniques n'ont pas révélé de risque particulier chez l'homme, à partir des études conventionnelles de
- Pharmacologie de sécurité, de toxicité par administration répétée, de génotoxicité, potentiel carcinogène, de toxicité sur la reproduction et sur le développement.
- 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 détaillée ci-après :

- 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 cet animal lors de traitement au long cours avec des inhibiteurs de la sécrétion acide.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Excipients : Lactose BP, Amidon de maïs BP, Povidone (Polyvinyl Pyrrolidone K- 30), Carmellose sodique BP, Talc purifié BP, Silice colloïdale anhydre hydrophobe BP, Stéarate de magnésium BP, Alcool isopropylique anhydre BP, Dichlorure de méthylène anhydre BP, Couche de couleur SC4S-H, Manteau de couleur EC4S-B Rose.

Excipients à effet notoire : Lactose

6.2. Incompatibilités

Aucun

6.3. Durée de conservation

24 Mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

La boîte de 4 x 7 comprimés gastro-résistants à enrobage entérique est emballée dans une plaquette thermoformée en aluminium avec des instructions internes.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

- Pas d'exigences particulières pour l'élimination.
- Administration par sonde gastrique.
- Placer le comprimé dans une seringue adaptée et remplir la seringue avec environ 25 ml d'eau et environ 5 ml d'air.
- Pour certaines sondes, un volume de 50 ml d'eau est nécessaire pour disperser le comprimé afin d'éviter l'obstruction de la sonde.
- Remuer immédiatement la seringue pendant environ 2 minutes pour disperser le comprimé.

- Maintenir la seringue embout en l'air et vérifier que l'embout n'est pas obstrué par la dispersion.
- Raccorder la sonde sur la seringue en maintenant la position décrite ci-dessus.
- Agiter la seringue, puis la positionner embout vers le bas. Injecter immédiatement 5-10 ml dans la sonde.
- Puis repositionner la seringue embout vers le haut et l'agiter (la seringue doit être maintenue position embout vers le haut afin d'empêcher l'obstruction de l'embout).
- Retourner la seringue embout vers le bas et injecter immédiatement à nouveau 5-10 ml dans la sonde. Répéter cette opération jusqu'à ce que la seringue soit vide.
- Remplir de nouveau la seringue avec 25 ml d'eau et 5 ml d'air et répéter l'étape 5, si nécessaire, afin de ne laisser aucun résidu dans la seringue. Pour certaines sondes, un volume de 50 ml d'eau est nécessaire.
- Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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



SUBIRA PHARMACEUTICALS PVT LTD

A - 408, Fair link Centre CHS Ltd., Off Link Road, Andheri (West),

Mumbai – 400053, India

Tél. 022 49703033

E-mail : subirapharma@gmail.com

Site web: www.subirapharma.in

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

N/A

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

N/A

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

AOÛT 2024

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II Uniquement sur ordonnance médicale.