

Esomeprazole Tablets 20 mg / 40 mg

SWESO TAB 20 mg

COMPOSITION :

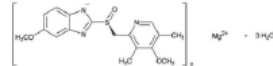
Each enteric coated tablet contains :
Esomeprazole Magnesium Trihydrate USP
Equivalent to Esomeprazole 20 mg
Excipients q.s.

SWESO TAB 40 mg

COMPOSITION :

Each enteric coated tablet contains :
Esomeprazole Magnesium Trihydrate USP
Equivalent to Esomeprazole 40 mg
Excipients q.s.

Colour : Red oxide of Iron



DESCRIPTION: Esomeprazole Tablet contains Esomeprazole Magnesium Trihydrate. USP equivalent to Esomeprazole as active ingredient.

Chemical Name: 1H -Benzimidazole, 5-methoxy-2-[(S)-[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl], magnesium salt (2:1), trihydrate;

5-Methoxy-2-[(S)-[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]benzimidazole, magnesium salt (2:1), trihydrate

THERAPEUTIC CLASSIFICATION: Proton pump inhibitor

PHARMACODYNAMIC PROPERTIES:

Pharmacotherapeutic group: Proton pump inhibitor

ATC code: A02B C05

Esomeprazole is the S-isomer of omeprazole and reduces gastric acid secretion through a specific targeted mechanism of action. It is a specific inhibitor of the acid pump in the parietal cell. Both the R and S-isomer of omeprazole have similar pharmacodynamic activity.

Site and mechanism of action: Esomeprazole is a weak base and is concentrated and converted to the active form in the highly acidic environment of the secretory canaliculi of the parietal cell, where it inhibits the enzyme H⁺K⁺-ATPase the acid pump and inhibits both basal and stimulated acid secretion.

Effect on gastric acid secretion: After oral dosing with esomeprazole 20 mg and 40 mg the onset of effect occurs within one hour. After repeated administration with 20 mg esomeprazole once daily for five days, mean peak acid output after pentagastrin stimulation is decreased 90 % when measured 6-7 hours after dosing on day five. After five days of oral dosing with 20 mg and 40 mg of esomeprazole, intragastric pH above 4 was maintained for a mean time of 13 hours and 17 hours, respectively over 24 hours in symptomatic GORD patients. The proportion of patients maintaining an intragastric pH above 4 for at least 8, 12 and 16 hours respectively were for esomeprazole 20 mg 76 %, 54 % and 24 %. Corresponding proportions for esomeprazole 40 mg were 97 %, 92 % and 56 %.

Using AUC as a surrogate parameter for plasma concentration, a relationship between inhibition of acid secretion and exposure has been shown.

Therapeutic effects of acid inhibition: Healing of reflux oesophagitis with esomeprazole 40 mg occurs in approximately 78 % of patients after four weeks and in 93 % after eight weeks.

One week treatment with esomeprazole 20 mg twice daily and appropriate antibiotics, results in successful eradication of H. pylori in approximately 90 % of patients.

After eradication treatment for one week there is no need for subsequent monotherapy with antisecretory drugs for effective ulcer healing and symptom resolution in uncomplicated duodenal ulcers.

Other effects related to acid inhibition: During treatment with antisecretory drugs serum gastrin increases in response to the decreased acid secretion.

An increased number of ECL cells possibly related to the increased serum gastrin levels, have been observed in some patients during long term treatment with esomeprazole.

During long term treatment with antisecretory drugs gastric glandular cysts have been reported to occur at a somewhat increased frequency. These changes are a physiological consequence of pronounced inhibition of acid secretion and benign and appear to be reversible.

Decreased gastric acidity due to any means including proton pump inhibitors, increases gastric counts of bacteria normally present in the gastrointestinal tract. Treatment with proton pump inhibitors may lead to slightly increased risk of gastrointestinal infections such as Salmonella and Campylobacter.

Paediatric patients: In a placebo-controlled study (98 patients aged 1-11 months) efficacy and safety in patients with signs and symptoms of GORD were evaluated. Esomeprazole 1 mg/kg once daily was given for 2 weeks (open-label phase) and 80 patients were included for an additional 4 weeks (double blind, treatment-withdrawal phase). There was no significant difference between esomeprazole and placebo for the primary endpoint time to discontinuation due to symptom worsening.

In a placebo-controlled study (52 patients aged < 1 month) efficacy and safety in patients with symptoms of GORD were evaluated. Esomeprazole 0.5 mg/kg once daily was given for a minimum of 10 days. There was no significant difference between Esomeprazole and placebo in the primary endpoint, change from baseline of number of occurrences of symptoms of GORD.

Results from the paediatric studies further show that 0.5 mg/kg and 1.0 mg/kg Esomeprazole in < 1 month old and 1 to 11 month old infants, respectively, reduced the mean percentage of time with intraoesophageal pH < 4.

The safety profile appeared to be similar to that seen in adults.

PHARMACOKINETIC PROPERTIES:

Absorption and distribution: Esomeprazole is acid labile and is administered orally as enteric-coated granules. In vivo conversion to the R-isomer is negligible. Absorption of Esomeprazole is rapid, with peak plasma levels occurring approximately 1-2 hours after dosing. The area under the plasma concentration-time curve increases with repeated once-daily administration. For 20 mg Esomeprazole the corresponding values are 50 % and 68 % respectively. The apparent volume of distribution at steady state in healthy subjects is approximately 0.22 l/kg body weight. Esomeprazole is 97 % plasma protein bound.

Food intake both delays and decreases the absorption of Esomeprazole although this has no significant influence on the effect of Esomeprazole on intragastric acidity.

Metabolism and excretion: Esomeprazole is completely metabolised by the cytochrome P450 system (CYP). The major part of the metabolism of esomeprazole is dependent on the cytochrome CYP2C19, responsible for the formation of the hydroxy- and desmethyl metabolites of esomeprazole. The remaining part is dependent on another specific isoenzyme, CYP3A4, responsible for the formation of esomeprazole sulphone, the main metabolite in plasma.

The parameters below reflect mainly the pharmacokinetics in individuals with a functional CYP2C19 enzyme, extensive metabolisers.

Total plasma clearance is about 17 l/h after a single dose and about 9 l/h after repeated administration. The plasma elimination half-life is about 1.3 hours after repeated once-daily dosing. The pharmacokinetics of esomeprazole has been studied in doses up to 40 mg twice daily. The area under the plasma concentration-time curve increases with repeated administration of esomeprazole. This increase is dose-dependent and results in a more than dose proportional increase in AUC after repeated administration. This time- and dose-dependency is due to a decrease of first pass

females than in males. No gender difference is seen after repeated once-daily administration. These findings have no implications for the dosology of esomeprazole.

Impaired organ function

The metabolism of esomeprazole in patients with mild to moderate liver dysfunction may be impaired. The metabolic rate is decreased in patients with severe liver dysfunction resulting in a doubling of the area under the plasma concentration-time curve of esomeprazole. Therefore, a maximum of 20 mg should not be exceeded in patients with severe dysfunction. Esomeprazole or its major metabolites do not show any tendency to accumulate with once-daily dosing.

No studies have been performed in patients with decreased renal function. Since the kidney is responsible for the excretion of the metabolites of esomeprazole but not for the elimination of the parent compound, the metabolism of esomeprazole is not expected to be changed in patients with impaired renal function.

Paediatric

Children 1-11 years:

Following repeated dose administration of 10 mg esomeprazole, the total exposure (AUC) was similar within the age range 1 to 11 years and the exposure was similar to the exposure seen with the 20 mg dose in adolescents and adults. The 20 mg dose resulted in higher exposure in 6 to 11 year-olds compared to the same dose in adolescents and adults.

Adolescents 12-16 years:

Following repeated dose administration of 20 mg and 40 mg esomeprazole, the total exposure (AUC) and the time to reach maximum plasma drug concentration (t_{max}) in 12 to 16 year-olds was similar to that in adults for both esomeprazole doses.

INDICATION: Esomeprazole tablets are indicated for:

Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD)

• treatment of erosive reflux oesophagitis

• long term management of patients with healed oesophagitis to prevent relapse

• symptomatic treatment of gastro-oesophageal reflux disease (GORD)

In combination with appropriate antibacterial therapeutic regimens for the eradication of Helicobacter pylori and

• healing of Helicobacter pylori associated duodenal ulcer and

• prevention of relapse of peptic ulcers in patients with Helicobacter pylori associated ulcers

Patients requiring continued NSAID therapy

• healing of gastric ulcers associated with NSAID therapy

• prevention of gastric and duodenal ulcers associated with NSAID therapy, in patients at risk

DOSEAGE AND METHOD OF ADMINISTRATION: The tablets should be swallowed whole with liquid. The tablets should not be chewed or crushed.

For patients who have difficulty in swallowing the tablets can also be dispersed in half a glass of noncarbonated water. No other liquids should be used as the enteric coating may be dissolved. Stir until the tablets disintegrate and drink the liquid with the pellets immediately after within 30 minutes. Rinse the glass with half a glass of water and drink. The pellets must not be chewed or crushed.

For patients who cannot swallow, the tablets can be administered through a gastric tube. It is important that the tablet contents of the selected syringe and tube is carefully tested. For preparation and administration instructions.

Dosology:

Adults and adolescents from the age of 12 years

Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD)

• treatment of erosive reflux oesophagitis

40 mg once daily for 4 weeks.

An additional 4 weeks treatment is recommended for patients in whom oesophagitis has not healed or who have persistent symptoms.

• long term management of patients with healed oesophagitis to prevent relapse

20 mg once daily.

• symptomatic treatment of gastro-oesophageal reflux disease (GORD)

20 mg once daily in patients without oesophagitis. If symptom control has not been achieved after 4 weeks, the patient should be further investigated. Once symptoms have resolved, subsequent symptom control can be achieved using 20 mg once daily. In adults, an on demand regimen taking 20 mg once daily, when needed, can be used. In NSAID treated patients at risk of developing gastric and duodenal ulcers, subsequent symptom control using an on demand regimen is not recommended.

In combination with appropriate antibacterial therapeutic regimens for the eradication of Helicobacter pylori and

• healing of Helicobacter pylori associated duodenal ulcer and

• prevention of relapse of peptic ulcers in patients with Helicobacter pylori associated ulcers.

20 mg esomeprazole with for example 1 g amoxicillin and 500 mg clarithromycin, all three daily for 7 days.

When selecting appropriate combination therapy, consideration should be given to official national, regional and local guidance regarding bacterial resistance, duration of treatment (most commonly 7 days but sometimes up to 14 days), and appropriate use of antibacterial agents. The treatment should be supervised by a specialist.

Adults:

Patients requiring continued NSAID therapy

• Healing of gastric ulcers associated with NSAID therapy:

The usual dose is 20 mg once daily. The treatment duration is 4-8 weeks.

• Prevention of gastric and duodenal ulcers associated with NSAID therapy in patients at risk: 20 mg once daily.

Treatment of Zollinger-Ellison Syndrome: The recommended initial dosage is Esomeprazole 40 mg twice daily. The dosage should then be individually adjusted and treatment continued as long as clinically indicated. Based on the clinical data available, the majority of patients can be controlled on doses between 60 to 160 mg Esomeprazole daily. With doses above 80 mg daily, the dose should be divided and given twice daily.

Impaired renal function: Dose adjustment is not required in patients with impaired renal function. Due to limited experience in patients with severe renal insufficiency, such patients should be treated with caution.

Impaired hepatic function: Dose adjustment is not required in patients with mild to moderate liver impairment. For patients with severe liver impairment, a maximum daily dose of 20 mg esomeprazole should not be exceeded.

Elderly: Dose adjustment is not required in the elderly.

Paediatric patients:

Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD)

• Treatment of endoscopically proven erosive reflux oesophagitis Weight ≥ 20 kg: 10 mg or 20 mg once daily for 8 weeks. (Other esomeprazole products are available for the treatment at a dose of 10 mg.)

Esomeprazole 20 mg gastro-resistant tablets are not indicated for the use in children less than 20 kg body weight.

Esomeprazole 40 mg gastro-resistant tablets are not indicated for the use in children younger than 12 years.

The experience of treatment with esomeprazole in infants < 1 year is limited and treatment is therefore not recommended.

CONTRAINDICATION: Known hypersensitivity to Esomeprazole, substituted Benzimidazoles or any other constituents of the formulation. Esomeprazole should not be used concomitantly with Nelfinavir.

WARNINGS AND PRECAUTIONS: In the presence of any alarm symptom (e.g. significant unintentional weight loss, recurrent vomiting, dysphagia, haematemesis or melæna) and when gastric ulcer is suspected or present, malignancy should be excluded before treatment with Esomeprazole may alleviate symptoms and delay diagnosis.

Patients on long-term treatment (particularly those treated for more than a year) should be kept under regular surveillance.

Patients on on-demand treatment should be instructed to contact their physician if their symptoms change in character. When prescribing Esomeprazole for on demand therapy, the implications for interactions with other pharmaceuticals, due to fluctuating plasma concentrations of Esomeprazole should be considered.

When prescribing Esomeprazole for eradication of Helicobacter pylori possible drug interactions for all components in the triple therapy should be considered. Clarithromycin is a potent inhibitor of CYP3A4 and hence contraindications and interactions for clarithromycin should be considered when the triple therapy is used in patients concurrently taking other drugs metabolised via CYP3A4 such as cisapride.

Effects of esomeprazole on the pharmacokinetics of other drugs: Medicinal products with pH dependent absorption. The decreased intragastric acidity during treatment with esomeprazole, might increase or decrease the absorption of drugs if the mechanism of absorption is influenced by gastric acidity. In common with the use of other inhibitors of acid secretion or antacids, the absorption of ketoconazole and itraconazole can decrease during treatment with esomeprazole.

Omeprazole has been reported to interact with some protease inhibitors. The clinical importance and the mechanisms behind these reported interactions are not always known. Increased gastric pH during omeprazole treatment may change the absorption of the protease inhibitors. Other possible interaction mechanisms are via inhibition of CYP 2C19.

For atazanavir and nelfinavir, decreased serum levels have been reported when given together with omeprazole and concomitant administration is not recommended.

Concomitant administration of 40 mg esomeprazole to warfarin-treated patients in a clinical trial showed that coagulation times were within the accepted range. However, post-marketing, a few isolated cases of elevated INR of clinical significance have been reported during concomitant treatment. Monitoring is recommended when initiating and ending concomitant esomeprazole treatment during treatment with warfarin or other coumarine derivatives.

In healthy volunteers, concomitant administration of 40 mg esomeprazole resulted in a 32 % increase in area under the plasma concentration-time curve (AUC) and a 31 % prolongation of elimination half life (t_{1/2}) but no significant increase in peak plasma levels of disopride.

In a crossover clinical study, clobipogol (300 mg loading dose followed by 75 mg/day) alone and with omeprazole (80 mg at the same time as clobipogol) were administered for 5 days. The exposure to the active metabolite of clobipogol was decreased by 46 % (Day 1) and 42 % (Day 5) when clobipogol and omeprazole were administered together. Mean inhibition of platelet aggregation (PA) was diminished by 47 % (24 hours) and 30 % (Day 5) when clobipogol and omeprazole were administered together.

Effects of other drugs on the pharmacokinetics of Esomeprazole: Esomeprazole is metabolised by CYP2C19 and CYP3A4. Concomitant administration of esomeprazole and a CYP3A4 inhibitor, clarithromycin (500 mg twice daily), results in a doubling of the exposure (AUC) to esomeprazole. Concomitant administration of esomeprazole and a combined inhibitor of CYP2C19 and CYP 3A4 may result in more than doubling of the esomeprazole exposure. The CYP2C19 and CYP3A4 inhibitor voriconazole increased omeprazole AUC by 280 %.

A dose adjustment of esomeprazole is not regularly required in either of these situations. However, dose adjustment should be considered in patients with severe hepatic impairment and if long-term treatment is indicated.

PREGNANCY AND LACTATION:

Pregnancy: There are limited amount of data from the use of Esomeprazole in pregnant women. With the racemic mixture, omeprazole, data on a larger number of exposed pregnancies from epidemiological studies indicate no malformative nor fetotoxic effect. Animal studies with esomeprazole do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to embryonal/fetal development.

Lactation: It is unknown whether Esomeprazole is excreted in human breast milk. A risk to the suckling child cannot be excluded. Therefore Esomeprazole should not be used during breast-feeding.

Fertility: There are no data on the effects of Esomeprazole on human fertility. Fertility was unaffected following Omeprazole treatment in animal studies.

UNDESIRABLE EFFECTS:

The following adverse drug reactions have been identified or suspected in the clinical trials programme for Esomeprazole and post-marketing. None was found to be dose-related. The reactions are classified according to frequency (common ≥ 1/100, to < 1/10; uncommon ≥ 1/1,000, to < 1/10,000; to < 1/10,000; very rare < 1/10,000).

Blood and lymphatic system disorders:

Rare: Leukopenia, thrombocytopenia

Very rare: Agranulocytosis, pancytopenia

Immune system disorders:

Rare: Hypersensitivity reactions e.g. fever, angioedema and anaphylactic reaction/shock

Metabolism and nutrition disorders:

Uncommon: Peripheral oedema

Rare: Hyponatraemia

Very rare: Hypomagnesaemia

Psychiatric disorders:

Uncommon: Insomnia

Rare: Agitation, confusion, depression

Very rare: Aggression, hallucinations

Nervous system disorders:

Common: Headache

Uncommon: Dizziness, paraesthesia, somnolence

Rare: Taste disturbance

Eye disorders: Rare: Blurred vision

Ear and labyrinth disorders: Uncommon: Vertigo

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Rare: Bronchospasm

Gastrointestinal disorders:

Common: Abdominal pain, constipation, diarrhoea, flatulence, nausea/vomiting

Uncommon: Dry mouth

Rare: Stomatitis, gastrointestinal candidiasis

Extrapyramidal disorders:

Uncommon: Increased liver enzymes

Rare: Hepatitis with or without jaundice

Very rare: Hepatic failure, encephalopathy in patients with pre-existing liver disease

Skin and subcutaneous tissue disorders:

Uncommon: Dermatitis, pruritus, rash, urticaria

Rare: Alopecia, photosensitivity

Very rare: Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis (TEN)

Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders:

Rare: Arthralgia, myalgia

Very rare: Muscular weakness

Renal and urinary disorders:

Very rare: Interstitial nephritis

Reproductive system and breast disorders:

Very rare: Gynaecomastia

OVERDOSE: There is very limited experience to date with deliberate overdose. The symptoms described in connection with 280 mg were gastrointestinal symptoms and weakness. Single doses of 80 mg esomeprazole were uneventful. No specific antidote is known. Esomeprazole is extensively plasma protein bound and is therefore not readily dialyzable. As in any case of overdose, treatment should be symptomatic and general supportive measures should be applied.

Ésoméprazole Comprimés 20 mg /40 mg

SWESO TAB 20 mg

COMPOSITION :

Chaque comprimé à enrobage entérique comprend :
Ésoméprazole magnésium trihydrate USP
Équivalent à l'ésoméprazole 20 mg
Excipients qs

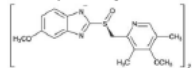
Couleur: l'oxyde de fer rouge

SWESO TAB 40 mg

COMPOSITION :

Chaque comprimé à enrobage entérique comprend :
Ésoméprazole magnésium trihydrate USP
Équivalent à l'ésoméprazole 40 mg
Excipients qs

Couleur: l'oxyde de fer rouge



DESCRIPTION : l'ésoméprazole Tablet contient ésoméprazole magnésium trihydrate USP équivalent à ésoméprazole comme ingrédient actif. Nom chimique: 1H-benzimidazole, le 5-méthoxy-2- ([S] - [(4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridinyl) méthyl] sulfinyl), sel de magnésium (2:1), le trihydrate; 5-méthoxy-2- ([S] - [(4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridinyl) méthyl] sulfinyl) benzimidazole, le sel de magnésium (2:1), le trihydrate

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE : inhibiteur de la pompe à protons

PHARMACOLOGIE :

Propriétés pharmacodynamiques :

Classe pharmaco thérapeutique: inhibiteur de la pompe à protons

Cote ATC: A02B C05

L'ésoméprazole est l'isomère S de l'oméprazole et réduit la sécrétion d'acide gastrique par un mécanisme d'action spécifique ciblée. C'est un inhibiteur spécifique de la pompe à acide dans la cellule anetral. Tant R et l'isomère S de l'oméprazole ont une activité pharmacodynamique similaire.

Site et mécanisme d'action : L'ésoméprazole est une base faible et est concentré et converti en forme active dans l'environnement hautement acide des canalicules sécrétion de la cellule parietale, où il inhibe l'enzyme H⁺ + K⁺ ATPase la pompe d'acide et inhibe à la fois basale et stimulée la sécrétion acide.

Effet sur la sécrétion d'acide gastrique : Après administration orale avec l'ésoméprazole 20 mg et 40 mg le début de l'effet se produit dans une heure. Après administration répétée de 20 mg d'ésoméprazole une fois par jour pendant cinq jours, signifie débit acide maximal après stimulation à la perte gastrique est diminuée de 90% lorsqu'elle est mesurée 5-7 heures après l'administration sur cinq jours. Après cinq jours de dosage oral avec 20 mg et 40 mg de l'ésoméprazole, pH intra gastrique supérieur à 4 a été maintenu pendant une durée moyenne de 13 heures et 17 heures, respectivement plus de 24 heures chez les patients symptomatiques de RGO. La proportion de patients en maintenant un pH intra gastrique 4 ci-dessus pendant au moins 8, 12 et 16 heures étaient respectivement de 20 mg d'ésoméprazole 76%, 54% et 24%. Proportions correspondantes pour ésoméprazole 40 mg était de 97%, 92% et 56%. Utilisation de l'ASC comme paramètre de substitution de concentration de plasma, une relation entre l'inhibition de la sécrétion d'acide et l'exposition a été démontrée.

Les effets thérapeutiques de l'inhibition de l'acide : guérison de l'œsophagite par reflux avec l'ésoméprazole 40 mg survenant chez environ 75% des patients après quatre semaines et 93% après huit semaines. Un traitement de semaine avec l'ésoméprazole 20 mg deux fois par jour et des antibiotiques appropriés, les résultats en matière d'éradication de H. pylori succès dans environ 90% des patients. Après le traitement d'éradication d'une semaine, il n'est pas nécessaire pour la monothérapie ultérieure avec des médicaments anti-aciditiques pour la guérison de l'ulcère efficace et la résolution des symptômes dans les ulcères duodénaux simples.

Autres effets liés à l'inhibition acide : Pendant le traitement avec des médicaments anti-aciditiques gastroentérologie augmente en réponse à la sécrétion acide diminué. Une augmentation du nombre de cellules ECL pouvant être liés aux taux de gastrine sérique augmenté, ont été observés chez certains patients pendant le traitement à long terme avec l'ésoméprazole. Au cours du traitement à long terme avec des médicaments anti-aciditiques gastriques kystes glandulaires ont été signalés à se produire à une fréquence légèrement augmentée. Ces changements sont une conséquence physiologique d'une inhibition prononcée de la sécrétion acide sont bénignes et semblent être réversibles. Diminution de l'acidité gastrique due à tous les moyens y compris les inhibiteurs de la pompe à protons, augmente numération de bactéries gastriques normalement présentes 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 Salmonella et Campylobacter.

Patients pédiatriques : Dans une étude contrôlée contre placebo (98 patients âgés de 1 à 11 mois) l'efficacité et la sécurité chez les patients présentant des signes et symptômes de RGO ont été évalués. Ésoméprazole 1 mg/kg une fois par jour a été donné pour deux semaines (phase ouverte) et 80 patients ont été inclus pour une période supplémentaire de quatre semaines (en double aveugle, phase de retrait de traitement). Il n'y avait pas de différence significative entre l'ésoméprazole et le placebo pour le temps de critère d'évaluation principal à l'arrêt en raison de l'aggravation des symptômes. Dans une étude contrôlée contre placebo (52 patients âgés de <1 mois) l'efficacité et la sécurité chez les patients avec des symptômes de RGO ont été évalués. Ésoméprazole 0,5 mg/kg une fois par jour a été donnée pour un minimum de 10 jours. Il n'y avait pas de différence significative entre ésoméprazole et le placebo dans le critère d'évaluation principal, chez les patients de l'âge de base du nombre d'occurrences de symptômes de RGO. Les résultats des études pédiatriques montrant en outre 0,5 mg/kg et 1,0 mg/kg d'ésoméprazole à <1 mois et de 1 à 11 mois nourrissons, respectivement, ont réduit le pourcentage moyen de temps avec intraoesophagial pH <4. Le profil d'innocuité semble être similaire à celui observé chez les adultes.

PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES :

Absorption et distribution : L'ésoméprazole est stable en milieu acide et est administré par voie orale sous forme de granules à enrobage entérique. Après la conversion in vivo de l'isomère R est négligeable. Absorption de l'ésoméprazole est rapide, avec un pic plasmatique observé environ 1-2 heures après la dose. La biodisponibilité absolue est de 84% après une dose unique de 40 mg et passe à 89% après l'administration une fois par jour répétées. Pour 20 mg d'ésoméprazole les valeurs correspondantes sont de 50% et 68% respectivement. Le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre chez les sujets sains est d'environ 0,22 l/kg de poids corporel. L'ésoméprazole est de 97% aux protéines plasmatiques. La prise d'aliments retards et diminue l'absorption de l'ésoméprazole bien que cela n'a pas d'influence significative sur l'effet de l'ésoméprazole sur l'acidité intra gastrique.

Métabolisme et excrétion : L'ésoméprazole est totalement métabolisé par le système du cytochrome P450 (CYP). La majeure partie du métabolisme de l'ésoméprazole est dépendante de la CYP2C19 polymorphique, responsable de la formation de métabolites hydroxy et desméthyl de l'ésoméprazole. La partie restante est dépendante d'une autre isomère spécifique, le CYP3A4, responsable de la formation de sulfone ésoméprazole, principal métabolite dans le plasma. Les paramètres ci-dessous reflètent principalement la pharmacocinétique chez les personnes ayant une enzyme CYP2C19 active, métaboliser rapides.

La clairance plasmatique totale est d'environ 17 l/h après une dose unique et d'environ 9 l/h après une administration répétée. La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 1,3 heure après l'administration répétée une fois par jour. La pharmacocinétique de l'ésoméprazole a été étudiée à des doses allant jusqu'à 40 mg deux fois par jour faire sous la concentration plasmatique-temps courbe augmentée avec des administrations répétées d'ésoméprazole. Cette augmentation est dose-dépendant et se traduit par une augmentation plus que proportionnelle à la dose de l'AUC après administration répétée. Cette fois - et la dose-dépendance est due à une diminution de métabolisme de premier passage et

répétée une fois par jour. Ces résultats n'ont pas de conséquence sur la posologie de l'ésoméprazole. La fonction des organes facilités affaiblis Le métabolisme de l'ésoméprazole chez les patients présentant une insuffisance légère à un dysfonctionnement hépatique modéré peut être altérée. Le taux métabolique est diminué chez les patients ayant un dysfonctionnement hépatique sévère résultant en un doublement de l'aire sous la courbe de concentration plasmatique-temps de l'ésoméprazole. Par conséquent, un maximum de 20 mg ne doit pas être dépassé chez les patients ayant un dysfonctionnement grave. Ésoméprazole ou de ses principaux métabolites ne montre aucune tendance à s'accumuler avec une dose une quotidienne. Aucune étude n'a été réalisée chez des patients ayant une fonction rénale diminuée. Comme le rein est responsable de l'excrétion des métabolites de l'ésoméprazole mais pas pour l'élimination du composé mère, le métabolisme de l'ésoméprazole ne devrait pas être changé chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Pédiatrie :

Enfants 1-11 ans : Après administration de doses répétées de 10 mg d'ésoméprazole, l'exposition totale (AUC) était similaire au sein de la tranche d'âge 1-11 an et l'exposition était similaire à l'exposition observée avec la dose de 20 mg chez les adolescents et les adultes. La dose de 20 mg a entraîné une exposition plus élevée chez 6 à 11 ans par rapport à la même dose chez les adolescents et les adultes.

Les adolescents de 12 à 18 ans : Après administration de doses répétées de 20 mg et 40 mg d'ésoméprazole, l'exposition totale (AUC) et le temps pour atteindre la concentration plasmatique du médicament maximale (T_{max}) de 12 à 18 ans était similaire à celui des adultes pour les deux doses ésoméprazole.

INDICATION : Les comprimés d'ésoméprazole sont indiqués pour:

Reflux Gastro-œsophagien (RGO)

• le traitement de l'œsophagite par reflux érosive

• gestion à long terme des patients atteints d'œsophagite guéri pour prévenir la rechute

• le traitement symptomatique de la maladie de reflux gastro-œsophagien (RGO)

En combinaison avec des régimes thérapeutiques antibactériens appropriés pour l'éradication de l'*Helicobacter pylori* et

• guérison de l'Helicobacter pylori associé de l'ulcère duodénal et de

• la prévention des récurrences des ulcères gastroduodénaux chez les patients avec *Helicobacter pylori* associée ulcères

Les patients nécessitant un traitement continu par AINS

• cicatrisation des ulcères gastriques associés au traitement par AINS

• la prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'AINS, chez les patients à risque

DOSAGE ET MODE D'ADMINISTRATION : Les comprimés doivent être avalés entiers avec un liquide. Les comprimés ne doivent pas être mâchés ou écrasés. Pour les patients qui ont 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 comme l'enrobage entérique peut être dissout. Remuer jusqu'à ce que les comprimés se désintègrent et boire le liquide avec les granules immédiatement ou dans les 30 minutes. Rincer le verre avec un demi-verre d'eau et boire. Les granules ne doivent pas être mâchés ou écrasés. Pour les patients ne pouvant pas avaler, les comprimés peuvent être administrés par un tube gastrique. Il est important que la pertinence de la seringue et le tube sécrémé sont soigneusement testés. Pour préparation et l'administration.

Posologie : Adultes et adolescents à partir de l'âge de 12 ans

Reflux Gastro-œsophagien (RGO)

• le traitement de l'œsophagite par reflux érosive

40 mg une fois par jour pendant 4 semaines.

En somme additionnelle de traitement de 4 semaines est recommandée chez les patients dont l'œsophagite n'est pas cicatrisée ou qui ont des symptômes persistants.

• gestion à long terme des patients atteints d'œsophagite guéri pour prévenir la rechute

20 mg une fois par jour.

• le traitement symptomatique de la maladie de reflux gastro-œsophagien (RGO)

20 mg une fois par jour chez les patients sans symptômes. Si le contrôle des symptômes n'a pas été atteint après 4 semaines, le patient devrait être étudié davantage. Une fois que les symptômes aient disparu, le contrôle des symptômes ultérieurs peut être réalisé en utilisant 20 mg une fois par jour. Chez les adultes, un sur le régime de la demande prenant 20 mg une fois par jour, en cas de besoin, peut être utilisé. Dans AINS chez les patients traités à risque de développer des ulcères gastriques et duodénaux, la maîtrise des symptômes suite à la demande en utilisant un schéma n'est pas recommandée.

En combinaison avec des régimes thérapeutiques antibactériens appropriés pour l'éradication de l'*Helicobacter pylori* et

• guérison de l'Helicobacter pylori associé de l'ulcère duodénal et de

• la prévention des récurrences des ulcères gastroduodénaux chez les patients avec *Helicobacter pylori* associée ulcères.

20 mg d'ésoméprazole avec par exemple 1 g d'amoxicilline et 500 mg de clarithromycine, tous deux fois par jour pendant 7 jours.

Lors de la sélection thérapie de combinaison appropriée, il faut tenir compte de l'orientation nationale, régionale et locale officielle concernant la résistance bactérienne, la durée du traitement (habituellement de 7 jours, mais parfois jusqu'à 14 jours), et l'utilisation appropriée des antibiotiques. Le traitement doit être supervisé par un spécialiste.

Les patients nécessitant un traitement continu par AINS

• La guérison des ulcères gastriques associés au traitement par AINS:

La dose habituelle est de 20 mg une fois par jour. La durée du traitement est de 4 à 8 semaines.

• Prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés au traitement par AINS chez des patients à risque: 20 mg une fois par jour.

Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison : La posologie initiale recommandée est de 40 mg deux fois par ésoméprazole par jour. La posologie doit ensuite être ajustée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps que cela est cliniquement indiqué. Sur la base des données cliniques disponibles, la majorité des patients peut être contrôlée sur des doses comprises entre 80 et 160 mg d'ésoméprazole par jour. Avec des doses supérieures à 80 mg par jour, la dose doit être divisée et donnée deux fois par jour.

Insuffisance rénale : l'adaptation posologie n'est pas nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'expérience étant limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, ces patients doivent être traités avec prudence.

Altération de la fonction hépatique : l'adaptation posologie n'est pas nécessaire chez les patients avec insuffisance légère à modérée du foie. Pour les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, une dose quotidienne maximale de 20 mg d'ésoméprazole ne doit pas être dépassée.

Personnes âgées : L'adaptation de dose n'est pas nécessaire chez les personnes âgées.

Patients pédiatriques :

Reflux Gastro-œsophagien (RGO)

• Traitement de l'œsophagite par reflux endoscopie prouvée érosive Poids ≥ 20 kg: 10 mg ou 20 mg une fois par jour pendant 8 semaines. (Autres produits ésoméprazole sont disponibles pour le traitement à une dose de 10 mg.)

Ésoméprazole 20 mg comprimés gastro-résistants ne sont pas indiqués pour l'utilisation chez les enfants de moins de 20 kg de poids corporel. Ésoméprazole 40 mg comprimés gastro-résistants ne sont pas indiqués pour l'utilisation chez les enfants de moins de 12 ans. L'expérience du traitement avec l'ésoméprazole chez les nourissons <1 an est limitée et le traitement ne est donc pas recommandé.

CONTRE-INDICATIONS : Hypersensibilité connue à l'ésoméprazole, substitut Benzimidazole ou d'autres composants de la formulation. L'ésoméprazole ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec le nifédipine.

AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS : En présence de tout symptôme alarmant (par exemple perte de poids importants et incontinence, vomissements récurrents, dysphagie, hémalémésie ou méléna) et quand l'ulcère gastrique est suspecté ou présent, la malignité devrait être exclue, que le traitement avec ésoméprazole peut atténuer les symptômes et retarder diagnostic. Les patients sous traitement à long terme (en particulier ceux traités pendant plus d'un an) doivent être maintenus sous surveillance régulière. Les patients sous traitement à la demande doivent être invités à contacter leur médecin en cas de symptômes changeant de caractère. Lors de la prescription ésoméprazole pour le traitement de la demande, les implications pour les interactions avec d'autres produits pharmaceutiques, en raison des fluctuations des concentrations plasmatiques de l'ésoméprazole devraient être envisagées. Lors de la prescription ésoméprazole pour l'éradication de l'*Helicobacter pylori* infections médicamenteuses possibles de tous les composants de la trinitrapie doit être pris en compte.

clodigrel doit être déconseillé.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS :

Effets de l'ésoméprazole sur la pharmacocinétique d'autres médicaments : Médicaments avec absorption pH-dépendante. L'acidité intra gastrique diminuée au cours du traitement avec l'ésoméprazole peut augmenter ou diminuer l'absorption de médicaments si le mécanisme d'absorption est influencé par l'acidité gastrique. En commun avec l'utilisation d'autres inhibiteurs de la sécrétion d'acide ou des antiacides, l'absorption du kétoconazole et l'itraconazole peut diminuer au cours du traitement avec l'ésoméprazole. L'oméprazole a été rapporté pour interférer avec des inhibiteurs de protéase. L'importance clinique et les mécanismes de ces interactions ont été signalés sont pas toujours connus. Augmentation du pH gastrique pendant le traitement de l'oméprazole peut modifier l'absorption des inhibiteurs de protéase. Autres mécanismes d'interaction possibles sont via l'inhibition du CYP 2C19. Pour l'isazavanir et le nifédipine, une diminution des taux sériques ont été rapportés lorsque administré en association avec l'oméprazole et de l'administration concomitante est déconseillée. ou une fois par jour aucun effet sur l'exposition au lopinavir (associé au ritonavir concomitante) En raison des effets pharmacodynamiques semblables et propriétés pharmacocinétiques de l'ésoméprazole et ésoméprazole, une administration concomitante avec l'ésoméprazole et d'atazanavir ne est pas recommandée et de l'administration concomitante avec l'ésoméprazole et de nifédipine est contre-indiqué.

Médicaments métabolisés par le CYP2C19 : ésoméprazole inhibe le CYP2C19, principal enzyme de métabolisation de l'ésoméprazole. Ainsi, lorsque l'ésoméprazole est combinée avec des médicaments métabolisés par le CYP2C19, tels que le diazépam, le citalopram, l'imipramine, la domipramine, la phénylène, etc., les concentrations plasmatiques de ces médicaments peuvent être augmentées et une réduction de dose pourrait être nécessaire. Cela devrait être considéré en particulier lors de la prescription de l'ésoméprazole sur la thérapie de la demande. L'administration concomitante de 30 mg d'ésoméprazole conduit à une diminution de 45% de la clairance du diazépam de substrat du CYP2C19. L'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole conduit à une augmentation de 13% des concentrations plasmatiques réduites de phénylène chez les patients épileptiques. Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques de la phénylène lorsque le traitement par l'ésoméprazole est introduit ou retiré. L'oméprazole (40 mg une fois par jour) a augmenté voriconazole (un substrat du CYP2C19) C_{max} et l'AUC de 15% et 41%, respectivement. L'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole chez les patients traités à la warfarine dans un essai clinique a montré que les temps de coagulation étaient dans la gamme acceptée. Cependant, après la commercialisation, quelques cas isolés de INR élevé de signification clinique ont été rapportés pendant le traitement concomitant. Le suivi est recommandé au début et à la fin du traitement ésoméprazole concomitant pendant le traitement avec la warfarine ou d'autres dérivés coumariniques. Chez des volontaires sains, l'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole conduit à une augmentation de 32% de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) d'une prolongation de 31% de la demi-vie d'élimination (1/2), mais aucune augmentation significative des concentrations plasmatiques maximales du cisapride. Dans une étude clinique en crossover, le clodigrel (dose de charge de 300 mg suivie de 75 mg / jour) seul ou avec l'oméprazole (80 mg en même temps que le clodigrel) ont été administrés pendant 5 jours. L'exposition au métabolite actif du clodigrel a diminué de 46% (Jour 1) et 42% (jour 5) quand le clodigrel et l'oméprazole ont été administrés ensemble. Inhibition de l'aggrégation plaquettaire (AP) a été diminuée de 47% (24 heures) et 30% (jour 5) quand le clodigrel et l'oméprazole ont été administrés ensemble moyenne.

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'ésoméprazole : L'ésoméprazole est métabolisé par le CYP2C19 et le CYP3A4. L'administration concomitante d'ésoméprazole et d'un inhibiteur du CYP3A4, la clarithromycine (500 mg deux fois par jour), ont abouti à un doublement de l'exposition (AUC) à l'ésoméprazole. L'administration concomitante d'ésoméprazole et d'un inhibiteur combiné du CYP2C19 et du CYP3A4 peut entraîner plus que double l'exposition ésoméprazole. Le CYP2C19 est inhibiteur du CYP3A4 voriconazole a augmenté la C_{max} ésoméprazole 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 dose doit être envisagé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et si un traitement à long terme est indiqué.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT :

Grossesse : Il y a quantité limitée de données sur l'utilisation de l'ésoméprazole chez les femmes enceintes. Avec le mélange racémique, omeprazole, les données sur un plus grand nombre de grossesses exposées à la population épidémiologiques ne indiquent aucun effet malformatif ni fœtotoxique. Des études animales avec l'ésoméprazole ne indiquent pas d'effets délétères directs ou indirects sur le développement embryonnaire / fœtal.

Allaitement : On ignore si ésoméprazole est excrété dans le lait maternel humain. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Par conséquent ésoméprazole ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité : Il n'y a pas de données sur les effets de l'ésoméprazole sur la fertilité humaine. Fertilité n'a pas été affectée après le traitement ésoméprazole dans les études animales.

EFFETS INDÉSIRABLES : Les effets indésirables suivants ont été rapportés ou suspectés au cours des essais cliniques pour ésoméprazole et de post-commercialisation. Aucun n'a été jugé lié à la dose. Les réactions sont classées selon leur fréquence (≥ 1/100 commune, <1/10; peu fréquent ≥ 1/1000, <1/1000; rare ≥ 1/10,000, <1/1,000; très rare <1/10,000).

Hématologiques et du système lymphatique :

Rare: leucopénie, thrombocytopénie

Très rare: agranulocytose, pancytopénie

Affections du système immunitaire :

Des réactions d'hypersensibilité par exemple: Rare fièvre, angio-œdème et réaction / choc anaphylactique

Troubles métaboliques et nutritionnels :

Peu fréquent: œdème périphérique

Rare: hyponatémie

Très rare: hypomagnésémie

Affections psychiatriques :

Peu fréquent: insomnie

Rare: agitation, confusion, dépression

Très rare: aggression, les hallucinations

Affections du système nerveux :

Fréquent: céphalées

Très rare: étourdissements, paresthésie, somnolence

Rare: troubles du goût

Affections oculaires Rare: vision floue

Oreilles et labyrinthe Peu fréquent: Vertigo

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Rare: Bronchospasme

Affections gastro-intestinales :

Fréquent: Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulences, nausées / vomissements

Peu fréquent: Sécheresse de la bouche

Rare: stomatite, candidose gastro-intestinale

Affections hépatobiliaires :

Peu fréquent: élévation des enzymes hépatiques

Rare: hépatite avec ou sans ictère

Très rare: insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients souffrant déjà d'une maladie du foie

Peu et du tissu sous-cutané:

Peu fréquent: dermatite, prurit, rash, urticaire

Rare: acné, photosensibilité

Très rare: érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (TEN)

Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os :

Rare: Arthralgie, myalgie

Très rare: fibrose musculaire

Affections du rein et des voies urinaires Très rares: néphrite interstitielle

Et du sein troubles de la reproduction Très rares: Gynécomastie

SURDOSAGE : Il y a très peu d'expérience à ce jour à un surdosage volontaire. Les symptômes décrits dans le cadre de 280 mg étaient les symptômes gastro-intestinaux et de la faiblesse. Des doses uniques de 80 mg d'ésoméprazole sont déconseillées sans incident. Aucun antidote spécifique n'est connu. L'ésoméprazole est largement lié aux protéines