

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION

RACIPER (ésoméprazole) comprimés gastro-résistants.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé de RACIPER contient :

- | | |
|--|----------|
| - Esoméprazole magnésium 20,7 mg exprimé en ésoméprazole | 20/40 mg |
| - Hydroxypropylcellulose BP/Ph.Eur | 9,55 mg |
| - Crospovidone PPXL-10 BP/Ph. Eur | 2,50 mg |
| - Eau purifiée BP/Ph. Eur | q.s. |

Autres excipients : povidone (PVP K-30), macrogol (400, 6000), talc purifié, alcool isopropyl, eau purifiée, hypromellose phtalate (HP 55S, HP 50), diéthylphtalate, acétone, chlorure de méthylène, microgranules de sucre, cellulose microcristalline (PH-101), cellulose microcristalline (PH-112), stéaryl fumarate de sodium, Opadry 03B86651 marron.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés gastro-résistants, 20 mg et 40 mg boîtes de 14 comprimés.

4. DONNEES CLINIQUES

• Indications thérapeutiques

Les comprimés d'ésoméprazole sont utilisés pour :

- Le traitement du reflux gastro-œsophagien (une condition où le contenu gastrique risque d'augmenter dans l'œsophage et qui est associée à l'œsophagite) causée par une sécrétion acide et les symptômes liés à cette condition comme des brûlures d'estomac, une éructation acide et des douleurs durant la déglutition.
 - traitement de l'œsophagite érosive par reflux ;
 - traitement d'entretien et prévention des récives après cicatrisation d'une œsophagite par reflux gastro-œsophagien ;
 - traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien.
- En association à une antibiothérapie appropriée, éradication de *Helicobacter pylori* pour cicatrisation de l'ulcère duodénal en cas d'infection par *Helicobacter pylori* et prévention de la récive de l'ulcère gastroduodénal en cas d'infection par *Helicobacter pylori*.
- La cicatrisation des ulcères gastriques et la prévention des ulcères gastroduodénaux causés par les médicaments anti-inflammatoires chez les patients à haut risque nécessitant un traitement continu par les médicaments anti-inflammatoires (AINS) comme l'aspirine et l'ibuprofène.
- Le traitement du syndrome de Zollinger Ellison ; une condition impliquant une sécrétion excessive d'acide dans l'estomac suite à une tumeur dans le pancréas.

- **Posologie et mode d'administration**

Posologie:

Adulte et enfant à partir de 12 ans :

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 d'entretien et prévention des récurrences après cicatrisation d'une œsophagite par reflux gastro-œsophagien: 20 mg une fois par jour.
- Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien : 20 mg une fois par jour chez les patients sans œsophagite. Si les symptômes persistent après 4 semaines, des investigations complémentaires peuvent être nécessaires. Chez l'adulte, après résolution symptomatique, Raciper 20 mg une fois par jour administré à la demande, en fonction des besoins, permet d'assurer le contrôle des récurrences symptomatiques.

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

Adulte :

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

20 mg de Raciper associé à Amoxicilline 1 g et à clarithromycine 500 mg, le tout deux fois par jour, pendant 7 jours.

- *Patients chez lesquels un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) doit être poursuivi :*

- Cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS : la dose habituelle est de 20 mg une fois par jour. La durée de traitement est de 4 à 8 semaines.
- Prévention des ulcères gastroduodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risque : 20 mg une fois par jour.

- *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.

Enfant de moins de 12 ans : Raciper ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 12 ans en l'absence de données disponibles.

Insuffisant rénal : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

En raison de l'expérience limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, l'utilisation de Raciper devra être prudente chez ces patients (cf. Pharmacocinétique).

Insuffisant 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 de Raciper chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (cf. Pharmacocinétique).

Sujet âgé : Aucune adaptation posologique chez le sujet âgé.

Mode d'administration :

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

Chez les patients ayant des difficultés à avaler, les comprimés peuvent aussi être dispersés dans un demi-verre d'eau non gazeuse. Aucun autre liquide ne doit être utilisé car l'enrobage entérique peut être dissous. Remuer jusqu'à délitement des comprimés et boire la solution avec les granules immédiatement ou dans les 30 minutes. Rincer le verre avec un demi-verre d'eau et le boire. Les granules ne doivent pas être mâchés ni croqués.

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

• Contre- indications

L'ésoméprazole est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité connue à l'ésoméprazole, aux dérivés benzimidazolés ou à l'un des composants.

- L'ésoméprazole, comme les autres inhibiteurs de la pompe à protons, ne doit pas être administré avec l'atazanavir (cf. Interactions).

• Mises en garde 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 Raciper peut atténuer les symptômes et retarder le diagnostic.

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

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

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.

En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose, ou de déficit en sucrase-isomaltase (maladies métaboliques rares).

- **Interactions médicamenteuses**

Interactions médicamenteuses :

A noter que les données de pharmacocinétique portent sur l'oméprazole racémique de l'ésoméprazole.

Effets de l'ésoméprazole sur la pharmacocinétique des autres médicaments :

Médicaments dont l'absorption est dépendante du pH :

La diminution de l'acidité intragastrique au cours du traitement avec l'ésoméprazole peut diminuer ou augmenter l'absorption de médicaments si le mécanisme d'absorption est influencé par l'acidité gastrique. Comme lors de l'administration concomitante avec d'autres antisécrétoires gastriques ou avec des antiacides, l'absorption du kétoconazole et de l'itraconazole peut être diminuée au cours du traitement avec l'ésoméprazole.

L'oméprazole (40 mg en une prise par jour) administré en association avec l'atazanavir 300 mg associé au ritonavir 100 mg, chez des volontaires sains, a entraîné une diminution substantielle des concentrations plasmatiques d'atazanavir (approximativement une diminution de 75 % de l'AUC, C_{max} et C_{min}). L'augmentation de la posologie de l'atazanavir à 400 mg n'a pas compensé l'effet de l'oméprazole sur les concentrations plasmatiques d'atazanavir. Les inhibiteurs de la pompe à protons, y compris l'ésoméprazole, ne doivent pas être administrés avec l'atazanavir (cf. Contre-indications).

Médicaments métabolisés par le CYP2C19 :

L'ésoméprazole inhibe le CYP2C19, principale 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.

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

L'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole conduit à une augmentation de 13 % des concentrations plasmatiques de phénytoïne chez les patients épileptiques. Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques de la phénytoïne lors de la mise en œuvre ou à l'arrêt du traitement avec l'ésoméprazole. L'oméprazole (à la dose de 40 mg en une prise par jour) a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de voriconazole (un substrat du CYP2C19), avec C_{max} et AUC_{tau} augmentés respectivement de 15 et 41 %.

Un essai clinique a montré que lors de l'administration de 40 mg d'ésoméprazole chez les patients traités par warfarine, les temps de coagulation restent dans les valeurs normales.

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.

Chez les 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) 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 (cf. Mises en garde/Précautions d'emploi).

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

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

Effets des autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'ésoméprazole :

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'AUC_{tau} de l'oméprazole de 280 %. Un ajustement systématique de la dose d'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.

- **Grossesse et allaitement**

Grossesse :

Les données cliniques lors de grossesses exposées à Raciper sont insuffisantes. Les données issues d'études épidémiologiques sur un nombre élevé de grossesses exposées à l'oméprazole, mélange racémique, n'ont révélé aucun effet malformatif ni foetotoxique.

Les études chez l'animal avec l'ésoméprazole n'ont révélé aucun effet direct ou indirect malformatif ou foetotoxique.

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.

Raciper doit être prescrit avec précaution au cours de la grossesse.

Allaitement :

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

- **Conduite et manipulation de machines**

Les comprimés d'ésoméprazole n'ont généralement pas d'influence sur les capacités requises pour la conduite ou la manipulation de machines.

- **Effets indésirables**

Les effets indésirables suivants ont été rapportés ou suspectés au cours des essais cliniques de l'ésoméprazole et depuis sa mise sur le marché. Aucun des effets n'a été dose-dépendant. Les effets indésirables sont classés par fréquence : fréquent ($> 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($> 1/1000$, $< 1/100$), rare ($> 1/10\ 000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

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-œdèmes, réaction/choc anaphylactique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Peu fréquent : œdème périphérique.
- Rare : hyponatrémie.

Affections psychiatriques :

- Peu fréquent : insomnie.
- Rare : agitation, confusion, dépression.
- Très rare : agressivité, hallucinations.

Affections du système nerveux :

- Fréquent : céphalées.
- Peu fréquent : étourdissements, paresthésie, somnolence.
- Rare : troubles du goût.

Affections oculaires :

- Rare : vision trouble.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

- Peu fréquent : vertiges.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Rare : bronchospasme.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées/vomissements.
- Peu fréquent : sécheresse buccale.
- Rare : stomatite et candidose gastro-intestinale.

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.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Peu fréquent : dermatite, prurit, rash, urticaire.
- Rare : alopecie, photosensibilisation.
- Très rare : érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- Rare : arthralgies, myalgies.
- Très rare : faiblesses musculaires.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Très rare : néphrite interstitielle.

Affections des fonctions reproductives et du sein :

- Très rare : gynécomastie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Rare : malaise, augmentation de la sudation.

- **Surdosages**

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

- Pharmacodynamie

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteur de la pompe à protons.

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

Site et 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.

Activité antisécrétoire :

Après une prise orale de 20 et 40 mg d'ésoméprazole, l'apparition de l'effet antisécrétoire 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 5^e jour, 6 à 7 heures après la prise.

Après 5 jours de prises orales de 20 mg et 40 mg d'ésoméprazole, un pH intragastrique supérieur à 4 était maintenu respectivement pendant en moyenne 13 et 17 heures sur 24 heures chez les patients ayant un reflux gastro-œsophagien symptomatique. Les pourcentages de patients qui maintiennent un pH supérieur à 4, 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.

Effets thérapeutiques de l'effet antisécrétoire :

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

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 antisécrétoire pour obtenir la cicatrisation et la disparition des symptômes en cas d'ulcère duodénal non compliqué.

Autres effets de l'action antisécrétoire :

Au cours du traitement par les antisécrétoires, la concentration de gastrine dans le sérum augmente en réponse à la réduction de la sécrétion gastrique acide.

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

Lors d'un traitement au long cours par les antisécrétoires, 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.

Dans deux études versus ranitidine, utilisée comme comparateur actif, Racipec a démontré une meilleure efficacité 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, Racipec a démontré une meilleure efficacité 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.

- Pharmacocinétique

ABSORPTION :

L'ésoméprazole est instable en milieu acide. Il s'administre par voie orale sous forme de granules gastrorésistants. In vivo, la conversion en isomère R est négligeable.

L'absorption de l'ésoméprazole est rapide, avec un pic plasmatique survenant environ 1 à 2 h 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. 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 %.

La prise d'aliments retarde et diminue l'absorption de l'ésoméprazole, bien que cela n'ait pas d'influence significative sur l'effet antisécrétoire de l'ésoméprazole.

METABOLISME ET ELIMINATION :

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.

Les paramètres ci-dessous reflètent principalement la pharmacocinétique chez les individus ayant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle 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. 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.

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.

CARACTERISTIQUES CHEZ CERTAINS PATIENTS :

Environ 2,9 % $\pm$ 1,5 de la population sont déficients en enzyme CYP2C19 fonctionnelle 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 une enzyme CYP2C19 fonctionnelle (métaboliseurs rapides). Le pic plasmatique moyen est augmenté d'environ 60 %. Ces observations n'ont pas de conséquence sur la posologie de l'ésoméprazole.

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

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.

Insuffisants hépatiques :

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.

Insuffisants rénaux :

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.

Adolescents de 12 à 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.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

- **Durée de conservation**

24 mois.

- **Précaution particulière de conservation**

A conserver au-dessous de 30°C, dans son emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

- **Nature et contenance du récipient**

Boîte de 14 comprimés (2 blisters de 7 comprimés).

7. PRESENTATION ET NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

- **Condition de prescription et de délivrance**

Ce médicament est inscrit sur la liste II.

- **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED

SUN HOUSE, 201 B/1, WESTERN EXPRESS HIGHWAY, GOREGAON (EAST), MUMBAI – 400 063, INDIA.

- **DATE D'APPROBATION / REVISION**

Mai 2011.