

|                                                |
|------------------------------------------------|
| <b>Name of the Product : Esprocid 40</b>       |
| <b>Generic Name: Esomeprazole Tablets 40mg</b> |
| <b>Module – I : Administrative information</b> |

### 1.11 RCP

#### Résumé des Caractéristiques du Produit

##### 1. Nom du médicament

Esprocid 40

##### 2. Composition qualitative, et quantitative

Chaque comprimé à enrobage entérique contient

Esomeprazole Magnésium Trihydraté

USP, équivalent à 40 mg d'esomeprazole

##### 3. Forme pharmaceutique

Comprimé gastro-résistant.

#### 4. Caractéristiques cliniques

##### 4.1 Indications thérapeutiques

Esomeprazole 20 mg comprimés gastro-résistants :

Esomeprazole 20 mg comprimés gastro-résistants est indiqué dans :

Adultes

Reflux gastro-œsophagien (RGO)

- traitement de l'œsophagite par reflux érosif

- prise en charge à long terme des patients atteints d'œsophagite cicatrisée pour prévenir les rechutes

- traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien (RGO)

En association avec des schémas thérapeutiques antibactériens appropriés pour l'éradication de *Helicobacter pylori* et

- cicatrisation de l'ulcère duodénal associé à *Helicobacter pylori* et

- prévention des rechutes d'ulcères gastroduodénaux chez les patients atteints d'ulcères associés à *Helicobacter pylori*.

Patients nécessitant un traitement continu par AINS

Guérison des ulcères gastriques associés au traitement par AINS.

Prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés au traitement par AINS, chez les patients à risque.

Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison

Adolescents à partir de 12 ans

Reflux gastro-œsophagien (RGO)

- traitement de l'œsophagite par reflux érosif

- prise en charge à long terme des patients atteints d'œsophagite cicatrisée pour prévenir les rechutes

- traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien (RGO)

En association avec des antibiotiques dans le traitement de l'ulcère duodénal causé par *Helicobacter pylori*

Esomeprazole 40 mg comprimés gastro-résistants :

Esomeprazole 40 mg comprimés gastro-résistants est indiqué dans :

**Name of the Product : Esprocid 40**

**Generic Name: Esomeprazole Tablets 40mg**

**Module – I : Administrative information**

Adultes

Reflux gastro-œsophagien (RGO)

- traitement de l'œsophagite par reflux érosif.

Traitement prolongé après i.v. prévention induite des récurrences hémorragiques des ulcères gastroduodénaux.

Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison

Adolescents à partir de 12 ans

Reflux gastro-œsophagien (RGO)

- traitement de l'œsophagite par reflux érosif

#### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Esomeprazole 20 mg comprimés gastro-résistants :

Posologie

Adultes

Reflux gastro-œsophagien (RGO)

- traitement de l'œsophagite par reflux érosif

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

Un traitement supplémentaire de 4 semaines est recommandé pour les patients dont l'œsophagite n'a pas guéri ou qui présentent des symptômes persistants.

- prise en charge à long terme des patients atteints d'œsophagite cicatrisée pour prévenir les rechutes

Reflux gastro-œsophagien (RGO)

- traitement de l'œsophagite par reflux érosif

40 mg une fois par jour pendant 4 semaines.

Un traitement supplémentaire de 4 semaines est recommandé pour les patients dont l'œsophagite n'a pas guéri ou qui présentent des symptômes persistants.

- prise en charge à long terme des patients atteints d'œsophagite cicatrisée pour prévenir les rechutes  
20 mg une fois par jour.

- traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien (RGO)

20 mg une fois par jour chez les patients sans œsophagite. Si le contrôle des symptômes n'a pas été obtenu après 4 semaines, le patient doit faire l'objet d'un examen plus approfondi. Une fois les symptômes résolus, un contrôle ultérieur des symptômes peut être obtenu en utilisant 20 mg une fois par jour.

Traitement de l'ulcère duodénal causé par *Helicobacter pylori*

Lors de la sélection d'un traitement d'association approprié, il convient de tenir compte des directives nationales, régionales et locales officielles concernant la résistance bactérienne, la durée du traitement (le plus souvent 7 jours mais parfois jusqu'à 14 jours) et l'utilisation appropriée des agents antibactériens. Le traitement doit être supervisé par un spécialiste.

La recommandation posologique est :

Poids Posologie

30 - 40 kg Association avec deux antibiotiques : esomeprazole 20 mg, amoxicilline 750 mg et clarithromycine 7,5 mg/kg de poids corporel sont tous administrés ensemble deux fois par jour pendant une semaine.

**Name of the Product : Esprocid 40**

**Generic Name: Esomeprazole Tablets 40mg**

**Module – I : Administrative information**

> 40 kg Association avec deux antibiotiques : ésomeprazole 20 mg, amoxicilline 1 g et clarithromycine 500 mg sont tous administrés ensemble deux fois par jour pendant une semaine.

Enfants de moins de 12 ans

Esomeprazole 20 mg comprimés gastro-résistants ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans. Des formes pharmaceutiques plus appropriées d'ésomeprazole peuvent être disponibles.

Insuffisance rénale

Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. En raison de l'expérience limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, ces patients doivent être traités avec prudence (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Pour les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, une dose maximale de 20 mg d'ésomeprazole ne doit pas être dépassée (voir rubrique 5.2).

Âgé

Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire chez les personnes âgées.

Esomeprazole 40 mg comprimés gastro-résistants

Posologie

Adultes

Reflux gastro-œsophagien (RGO)

- traitement de l'oesophagite par reflux érosif

40 mg une fois par jour pendant 4 semaines.

Un traitement supplémentaire de 4 semaines est recommandé pour les patients dont l'oesophagite n'a pas guéri ou qui présentent des symptômes persistants.

Traitement prolongé après i.v. prévention induite des récives hémorragiques des ulcères gastroduodénaux.

40 mg une fois par jour pendant 4 semaines après i.v. prévention induite des récives hémorragiques des ulcères gastroduodénaux.

Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison

La posologie initiale recommandée est de 40 mg d'ésomeprazole deux fois par jour. La posologie doit ensuite être ajustée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps qu'il est cliniquement indiqué. Sur la base des données cliniques disponibles, la majorité des patients peuvent être contrôlés avec des doses comprises entre 80 et 160 mg d'ésomeprazole par jour. Avec des doses supérieures à 80 mg par jour, la dose doit être divisée et administrée deux fois par jour.

Populations particulières

Population pédiatrique

Adolescents à partir de 12 ans

Reflux gastro-œsophagien (RGO)

- traitement de l'oesophagite par reflux érosif

40 mg une fois par jour pendant 4 semaines.

Un traitement supplémentaire de 4 semaines est recommandé pour les patients dont l'oesophagite n'a pas guéri ou qui présentent des symptômes persistants.

Enfants de moins de 12 ans

Esomeprazole 40 mg comprimés gastro-résistants ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans car aucune donnée n'est disponible. Des formes pharmaceutiques plus appropriées d'ésomeprazole peuvent être disponibles.

|                                                |
|------------------------------------------------|
| <b>Name of the Product : Esprocid 40</b>       |
| <b>Generic Name: Esomeprazole Tablets 40mg</b> |
| <b>Module – I : Administrative information</b> |

#### Insuffisance rénale

Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. En raison de l'expérience limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, ces patients doivent être traités avec prudence (voir rubrique 5.2).

#### Insuffisance hépatique

Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Pour les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, une dose maximale de 20 mg d'esomeprazole ne doit pas être dépassée (voir rubrique 5.2).

#### Âgé

Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire chez les personnes âgées.

#### Mode d'administration

Les comprimés doivent être avalés entiers avec du liquide. Les comprimés ne doivent pas être mâchés ou écrasés.

Pour les patients ayant des difficultés à avaler, les comprimés peuvent également 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 ce que les comprimés se désagrègent et boire le liquide avec les pastilles immédiatement ou dans les 30 minutes. Rincez le verre avec un demi-verre d'eau et buvez. Les granulés ne doivent pas être mâchés ou écrasés.

Pour les patients qui ne peuvent pas avaler, les comprimés peuvent être dispersés dans de l'eau non gazeuse et administrés par une sonde gastrique. Il est important que la pertinence de la seringue et du tube sélectionnés soit soigneusement testée. Pour les instructions de préparation et d'administration, voir rubrique 6.6.

#### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, aux benzimidazoles substitués ou à l'un des excipients mentionnés
- L'esomeprazole ne doit pas être utilisé en association avec le nelfinavir (voir rubrique 4.5).

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En présence de tout symptôme d'alarme (par exemple perte de poids non intentionnelle significative, vomissements récurrents, dysphagie, hématurie ou méléna) et lorsqu'un ulcère gastrique est suspecté ou présent, une tumeur maligne doit être exclue, car le traitement par esomeprazole peut atténuer les symptômes et retarder le diagnostic.

##### Utilisation à long terme

Les patients sous traitement au long cours (en particulier ceux traités depuis plus d'un an) doivent être maintenus sous surveillance régulière.

##### Traitement à la demande

Les patients sous traitement à la demande doivent être invités à contacter leur médecin si leurs symptômes changent de caractère.

##### Éradication d'*Helicobacter pylori*

Lors de la prescription d'esomeprazole pour l'éradication d'*Helicobacter pylori*, les interactions médicamenteuses possibles pour tous les composants de la trithérapie doivent être prises en compte. La clarithromycine est un puissant inhibiteur du CYP3A4 et, par conséquent, des contre-indications et des interactions avec la clarithromycine doivent être envisagées lorsque la trithérapie est utilisée chez

**Name of the Product : Esprocid 40**

**Generic Name: Esomeprazole Tablets 40mg**

**Module – I : Administrative information**

des patients prenant simultanément d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4 tels que le cisapride.

Infections gastro-intestinales

Le traitement par inhibiteurs de la pompe à protons peut entraîner une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales telles que *Salmonella* et *Campylobacter* (voir rubrique 5.1).

Absorption de la vitamine B12

L'ésoméprazole, comme tous les médicaments bloquant l'acidité, peut réduire l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) en raison de l'hypo- ou de l'achlorhydrie. Ceci doit être pris en compte chez les patients présentant des réserves corporelles réduites ou des facteurs de risque d'absorption réduite de la vitamine B12 lors d'un traitement à long terme.

Hypomagnésémie

Une hypomagnésémie sévère a été rapportée chez des patients traités par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) comme l'ésoméprazole pendant au moins trois mois, et dans la plupart des cas pendant un an. Des manifestations graves d'hypomagnésémie telles que fatigue, tétanie, délire, convulsions, vertiges et arythmie ventriculaire peuvent survenir mais elles peuvent débuter insidieusement et passer inaperçues. Chez la plupart des patients atteints, l'hypomagnésémie s'est améliorée après le remplacement du magnésium et l'arrêt de l'IPP.

Pour les patients devant suivre un traitement prolongé ou qui prennent des IPP avec de la digoxine ou des médicaments pouvant provoquer une hypomagnésémie (par exemple, des diurétiques), les professionnels de santé doivent envisager de mesurer les taux de magnésium avant de commencer le traitement par IPP et périodiquement pendant le traitement.

Risque de fracture

Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à fortes doses et sur de longues durées (> 1 an), peuvent légèrement augmenter le risque de fracture de la hanche, du poignet et de la colonne vertébrale, prédominante chez les personnes âgées ou en présence d'autres facteurs de risque reconnus. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40 %. Une partie de cette augmentation peut être due à d'autres facteurs de risque. Les patients à risque d'ostéoporose doivent recevoir des soins conformément aux directives cliniques en vigueur et ils doivent avoir un apport suffisant en vitamine D et en calcium.

Lupus érythémateux cutané subaigu (LEC)

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés à des cas très rares de SCLE. Si des lésions surviennent, en particulier dans les zones de la peau 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 l'ésoméprazole. SCLE après un traitement antérieur avec un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de SCLE avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.

Association avec d'autres médicaments

La co-administration d'ésoméprazole avec l'atazanavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). Si l'association de l'atazanavir avec un inhibiteur de la pompe à protons est jugée incontournable, une surveillance clinique étroite est recommandée en association avec une augmentation de la dose d'atazanavir à 400 mg avec 100 mg de ritonavir ; ésoméprazole 20 mg ne doit pas être dépassé.

L'ésoméprazole est un inhibiteur du CYP2C19. Lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par ésoméprazole, le potentiel d'interactions avec les médicaments métabolisés par le CYP2C19 doit être pris en compte. Une interaction est observée entre le clopidogrel et l'ésoméprazole (voir rubrique 4.5).

|                                                |
|------------------------------------------------|
| <b>Name of the Product : Esprocid-40</b>       |
| <b>Generic Name: Esomeprazole Tablets 40mg</b> |
| <b>Module – I : Administrative information</b> |

La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. Par mesure de précaution, l'utilisation concomitante d'esomeprazole et de clopidogrel doit être déconseillée.

Lors de la prescription d'esomeprazole pour un traitement à la demande, les implications pour les interactions avec d'autres produits pharmaceutiques, dues aux fluctuations des concentrations plasmatiques d'esomeprazole, doivent être prises en compte (voir rubrique 4.5).

**Interférence avec les tests de laboratoire**

L'augmentation du taux de chromogranine A (CgA) peut interférer avec les recherches sur les tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par esomeprazole doit être arrêté pendant au moins 5 jours avant les mesures de la CgA (voir rubrique 5.1). Si les taux de CgA et de gastrine ne sont pas revenus à la plage de référence après la mesure initiale, les mesures doivent être répétées 14 jours après l'arrêt du traitement par inhibiteur de la pompe à protons.

**Excipients**

**Saccharose** : les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose ou d'insuffisance en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

**Lactose monohydraté** : les patients présentant un problème héréditaire rare d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de l'adulte ou une malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire essentiellement « sans sodium ».

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

**Effets de l'esomeprazole sur la pharmacocinétique d'autres médicaments**

**Médicaments à absorption pH-dépendante**

La suppression de l'acidité gastrique pendant le traitement par l'esomeprazole et d'autres IPP peut diminuer ou augmenter l'absorption des médicaments dont l'absorption dépend du pH gastrique. Comme avec d'autres médicaments diminuant l'acidité intragastrique, l'absorption de médicaments tels que le kétoconazole, l'itraconazole et l'erlotinib peut diminuer et l'absorption de la digoxine peut augmenter pendant le traitement par l'esomeprazole. Un traitement concomitant par l'oméprazole (20 mg par jour) et la digoxine chez des sujets sains a augmenté la biodisponibilité de la digoxine de 10 % (jusqu'à 30 % chez deux sujets sur dix). La toxicité de la digoxine a été rarement rapportée. Cependant, des précautions doivent être prises lorsque l'esomeprazole est administré à des doses élevées chez les patients âgés. Le suivi thérapeutique médicamenteux de la digoxine doit alors être renforcé.

**Inhibiteurs de protéase**

Il a été rapporté que l'oméprazole interagit avec certains inhibiteurs de la protéase. L'importance clinique et les mécanismes derrière ces interactions signalées ne sont pas toujours connus.

L'augmentation du pH gastrique pendant le traitement par l'oméprazole peut modifier l'absorption des inhibiteurs de protéase. D'autres mécanismes d'interaction possibles sont via l'inhibition du CYP 2C19. Pour l'atazanavir et le nelfinavir, une diminution des taux sériques a été rapportée lorsqu'ils sont administrés avec l'oméprazole et l'administration concomitante n'est pas recommandée. La co-administration d'oméprazole (40 mg une fois par jour) avec l'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg à des volontaires sains a entraîné une réduction substantielle de l'exposition à l'atazanavir (diminution d'environ 75 % de l'ASC, de la C<sub>max</sub> et de la C<sub>min</sub>). L'augmentation de la dose d'atazanavir à 400 mg n'a

|                                                |
|------------------------------------------------|
| <b>Name of the Product : Esprocid 40</b>       |
| <b>Generic Name: Esomeprazole Tablets 40mg</b> |
| <b>Module – I : Administrative information</b> |

pas compensé l'impact de l'oméprazole sur l'exposition à l'atazanavir. La co-administration d'oméprazole (20 mg qd) avec l'atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg chez des volontaires sains a entraîné une diminution d'environ 30 % de l'exposition à l'atazanavir par rapport à l'exposition observée avec l'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg qd sans oméprazole 20 mg une fois par jour. Co-administration d'oméprazole (40 mg qd) a réduit l'ASC, la C<sub>max</sub> et la C<sub>min</sub> moyennes du nelfinavir de 36 à 39 % et l'ASC, la C<sub>max</sub> et la C<sub>min</sub> moyennes pour le métabolite pharmacologiquement actif M8 ont été réduites de 75 à 92 %. En raison des effets pharmacodynamiques et des propriétés pharmacocinétiques similaires de l'oméprazole et de l'ésoméprazole, l'administration concomitante avec l'ésoméprazole et l'atazanavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4) et l'administration concomitante avec l'ésoméprazole et le nelfinavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Pour le saquinavir (avec le ritonavir concomitant), une augmentation des taux sériques (80-100 %) a été rapportée lors d'un traitement concomitant par l'oméprazole (40 mg qd). Le traitement par oméprazole 20 mg une fois par jour n'a eu aucun effet sur l'exposition au darunavir (avec ritonavir concomitant) et à l'amprénavir (avec ritonavir concomitant). Le traitement par ésoméprazole 20 mg une fois par jour n'a eu aucun effet sur l'exposition à l'amprénavir (avec et sans ritonavir concomitant). Le traitement par l'oméprazole 40 mg une fois par jour n'a eu aucun effet sur l'exposition au lopinavir (avec le ritonavir concomitant).

#### Méthotrexate

Lorsqu'il est administré avec des IPP, il a été rapporté que les taux de méthotrexate augmentent chez certains patients. Lors de l'administration de doses élevées de méthotrexate, il peut être nécessaire d'envisager un arrêt temporaire de l'ésoméprazole.

#### Tacrolimus

Il a été rapporté que l'administration concomitante d'ésoméprazole augmente les taux sériques de tacrolimus. 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 ajustée si nécessaire.

#### Médicaments métabolisés par le CYP2C19

L'ésoméprazole inhibe le CYP2C19, la principale enzyme métabolisant l'ésoméprazole. Ainsi, lorsque l'ésoméprazole est associé à 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 de dose peut être nécessaire. Cela doit être pris en compte en particulier lors de la prescription d'ésoméprazole pour un traitement à la demande.

#### Diazépam

L'administration concomitante de 30 mg d'ésoméprazole a entraîné une diminution de 45 % de la clairance du substrat du CYP2C19, le diazépam.

#### Phénytoïne

L'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole a entraîné une augmentation de 13 % des concentrations plasmatiques minimales de phénytoïne chez les patients épileptiques. Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques de phénytoïne lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par ésoméprazole.

#### Voriconazole

L'oméprazole (40 mg une fois par jour) a augmenté la C<sub>max</sub> et l'ASC du voriconazole (un substrat du CYP2C19) de 15 % et 41 %, respectivement.

#### Warfarine

L'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole à des patients traités par warfarine dans un essai clinique a montré que les temps de coagulation se situaient dans la plage acceptée. Cependant,

|                                                |
|------------------------------------------------|
| <b>Name of the Product : Esprocid 40</b>       |
| <b>Generic Name: Esomeprazole Tablets 40mg</b> |
| <b>Module – I : Administrative information</b> |

après la commercialisation, quelques cas isolés d'INR élevé d'importance clinique ont été rapportés au cours d'un traitement concomitant. Une surveillance est recommandée lors de l'instauration et de l'arrêt d'un traitement concomitant par ésomeprazole pendant un traitement par la warfarine ou d'autres dérivés de la coumarine.

**Cilostazol**

L'oméprazole ainsi que l'ésomeprazole agissent comme des inhibiteurs du CYP2C19. L'oméprazole, administré à des doses de 40 mg à des sujets sains dans une étude croisée, a augmenté la C<sub>max</sub> et l'ASC du cilostazol de 18 % et 26 % respectivement, et l'un de ses métabolites actifs de 29 % et 69 % respectivement.

**Cisapride**

Chez des volontaires sains, l'administration concomitante de 40 mg d'ésomeprazole a entraîné une augmentation de 32 % de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) et une prolongation de 31 % de la demi-vie d'élimination (t<sub>1/2</sub>), mais aucune augmentation significative du pic plasmatique. L'intervalle QT<sub>c</sub> légèrement allongé observé après l'administration de cisapride seul n'a pas été prolongé davantage lorsque le cisapride a été administré en association avec l'ésomeprazole (voir également rubrique 4.4).

**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 d'entretien de 75 mg par jour) et l'ésomeprazole (40 mg par jour) entraînant une diminution de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel, en moyenne de 40 % et entraînant une diminution de l'inhibition maximale de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP) d'une moyenne de 14 %.

Lorsque le clopidogrel a été administré en association à une dose fixe d'ésomeprazole 20 mg + 81 mg d'AAS par rapport au clopidogrel seul dans une étude chez des sujets sains, il y a eu une diminution de l'exposition de près de 40 % du métabolite actif du clopidogrel. Cependant, les niveaux maximaux d'inhibition de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP) chez ces sujets étaient les mêmes dans les groupes de produits clopidogrel et clopidogrel + les produits combinés (ésomeprazole + AAS).

Des données incohérentes sur les implications cliniques d'une interaction PK/PD de l'ésomeprazole en termes d'événements cardiovasculaires majeurs ont été rapportées dans les études observationnelles et cliniques. Par mesure de précaution, l'utilisation concomitante de clopidogrel doit être déconseillée.

Dans une étude clinique croisée, le clopidogrel (dose de charge de 300 mg suivi de 75 mg/jour) seul et avec l'oméprazole (80 mg à la même temps que le clopidogrel) ont été administrés pendant 5 jours. L'exposition au métabolite actif du clopidogrel a diminué de 46 % (jour 1) et de 42 % (jour 5) lorsque le clopidogrel et l'oméprazole étaient administrés ensemble. L'inhibition moyenne de l'agrégation plaquettaire (IPA) a été diminuée de 47 % (24 heures) et de 30 % (jour 5) lorsque le clopidogrel et l'oméprazole étaient administrés ensemble. Dans une autre étude, il a été démontré que l'administration de clopidogrel et d'oméprazole à des moments différents n'a pas empêché leur interaction qui est probablement due à l'effet inhibiteur de l'oméprazole sur le CYP2C19. Des données incohérentes sur les implications cliniques de cette interaction PK/PD en termes d'événements cardiovasculaires majeurs ont été rapportées à partir d'études observationnelles et cliniques.

**Médicaments étudiés sans interaction cliniquement pertinente**

**Amoxicilline et quinidine**

Il a été démontré que l'ésomeprazole n'a aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de l'amoxicilline ou de la quinidine.

**Naproxène ou rofécoxib**

|                                                |
|------------------------------------------------|
| <b>Name of the Product : Espracid 40</b>       |
| <b>Generic Name: Esomeprazole Tablets 40mg</b> |
| <b>Module – I : Administrative information</b> |

Les études évaluant l'administration concomitante d'ésoméprazole et de naproxène ou de rofécoxib n'ont identifié aucune interaction pharmacocinétique cliniquement pertinente au cours des études à court terme.

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'ésoméprazole

Médicaments inhibiteurs du CYP2C19 et/ou du CYP3A4

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), a entraîné un doublement de l'exposition (ASC) à l'ésoméprazole. L'administration concomitante d'ésoméprazole et d'un inhibiteur combiné du CYP2C19 et du CYP3A4 peut entraîner un doublement de l'exposition à l'ésoméprazole. Le voriconazole, inhibiteur du CYP2C19 et du CYP3A4, a augmenté l'ASC de l'oméprazole de 280 %. Un ajustement de la dose d'ésoméprazole n'est pas régulièrement nécessaire dans l'une ou l'autre 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.

Médicaments inducteurs du CYP2C19 et/ou du CYP3A4

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

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

Grossesse

Les données cliniques sur les grossesses exposées à l'ésoméprazole sont insuffisantes. Avec le mélange racémique oméprazole, les données sur un plus grand nombre de grossesses exposées issues d'études épidémiologiques n'indiquent aucun effet malformatif ni foetotoxique. Les études animales avec l'ésoméprazole n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects sur le développement embryonnaire/foetal. Les études animales avec le mélange racémique n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects sur la gestation, la parturition ou le développement postnatal. Des précautions doivent être prises lors de la prescription aux femmes enceintes.

Une quantité modérée de données sur les femmes enceintes (entre 300 et 1000 issues de grossesse) n'indique aucune toxicité malformative ou foeto/néonatale de l'ésoméprazole.

Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3).

Allaitement maternel

On ne sait pas si l'ésoméprazole est excrété dans le lait maternel humain. Les informations sur les effets de l'ésoméprazole chez les nouveau-nés/nourrissons sont insuffisantes. L'ésoméprazole ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

La fertilité

Les études animales avec le mélange racémique d'oméprazole, 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 et à utiliser des machines. Des effets indésirables tels que vertiges (peu fréquent) et vision trouble (rare) ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Si les patients concernés ne doivent pas conduire ou utiliser de machines.

|                                                |
|------------------------------------------------|
| <b>Name of the Product : Esprocid 40</b>       |
| <b>Generic Name: Esomeprazole Tablets 40mg</b> |
| <b>Module – I : Administrative information</b> |

#### **4.8 Effets indésirables**

Résumé du profil de sécurité

Les maux de tête, les douleurs abdominales, la diarrhée et les nausées font partie des effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques (et également après la commercialisation). De plus, le profil de sécurité est similaire pour différentes formulations, indications de traitement, groupes d'âge et populations de patients. Aucun effet indésirable lié à la dose n'a été identifié.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été identifiés ou suspectés dans le programme d'essais cliniques pour l'esomeprazole et après la commercialisation. Aucun n'a été trouvé lié à la dose. Les réactions sont classées selon leur fréquence très fréquente  $\geq 1/10$  ; fréquent  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$

#### **4.9 Surdosage**

Il existe à ce jour une expérience très limitée en matière de surdosage délibéré.

Symptômes

Les symptômes décrits en rapport avec 280 mg étaient des symptômes gastro-intestinaux et une faiblesse. Des doses uniques de 80 mg d'esomeprazole se sont déroulées sans incident.

La gestion

Aucun antidote spécifique n'est connu. L'esomeprazole est fortement lié aux protéines plasmatiques et n'est donc pas facilement dialysable. Comme dans tout cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique et des mesures générales de soutien doivent être utilisées.

### **5. Propriétés pharmacologiques**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les troubles liés à l'acidité Inhibiteurs de la pompe à protons

Code ATC : A02B C05

L'esomeprazole est l'isomère S de l'oméprazole et réduit la sécrétion d'acide gastrique grâce à un mécanisme d'action ciblé spécifique. C'est un inhibiteur spécifique de la pompe à acide dans la cellule pariétale. Les isomères R et S de l'oméprazole ont tous deux une activité pharmacodynamique similaire. Mécanisme d'action

L'esomeprazole est une base faible et est concentré et converti en forme active dans l'environnement hautement acide des canalicules sécrétoires de la cellule pariétale, où il inhibe l'enzyme H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase - la pompe acide et inhibe à la fois la sécrétion acide basale et stimulée.

Effets pharmacodynamiques

Effet sur la sécrétion d'acide gastrique

Après administration orale d'esomeprazole 20 mg et 40 mg, l'effet apparaît dans l'heure. Après administration répétée de 20 mg d'esomeprazole une fois par jour pendant cinq jours, le pic de production acide moyen après stimulation par la pentagastrine est diminué de 90 % lorsqu'il est mesuré 6 à 7 heures après l'administration le cinquième jour.

Après cinq jours d'administration orale de 20 mg et 40 mg d'esomeprazole, le pH intragastrique supérieur à 4 a été maintenu pendant une durée moyenne de 13 heures et 17 heures, respectivement sur 24 heures chez les patients symptomatiques de RGO. La proportion de patients maintenant un pH intragastrique supérieur à 4 pendant au moins 8, 12 et 16 heures respectivement était pour

|                                                |
|------------------------------------------------|
| <b>Name of the Product : Esprocid 40</b>       |
| <b>Generic Name: Esomeprazole Tablets 40mg</b> |
| <b>Module – I : Administrative information</b> |

l'ésoméprazole 20 mg 76 %, 54 % et 24 %. Les proportions correspondantes pour l'ésoméprazole 40 mg étaient de 97 %, 92 % et 56 %.

En utilisant l'ASC comme paramètre de substitution pour la concentration plasmatique, une relation entre l'inhibition de la sécrétion acide et l'exposition a été démontrée.

Effets thérapeutiques de l'inhibition acide

La guérison de l'œsophagite par reflux avec l'ésoméprazole 40 mg survient chez environ 78 % des patients après quatre semaines et chez 93 % après huit semaines.

Traitement d'une semaine par ésoméprazole 20 mg b.i.d. et des antibiotiques appropriés, aboutit à une éradication réussie de *H. pylori* chez environ 90 % des patients.

Après un traitement d'éradication d'une semaine, une monothérapie ultérieure avec des médicaments antisécrétoires n'est pas nécessaire pour une cicatrisation efficace de l'ulcère et une résolution des symptômes des ulcères duodénaux non compliqués.

Dans une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, les patients présentant un saignement d'ulcère gastroduodénal confirmé par endoscopie caractérisé comme Forrest Ia, Ib, IIa ou IIb (respectivement 9 %, 43 %, 38 % et 10 %) ont été randomisés pour recevoir une solution d'ésoméprazole pour la perfusion (n=375) ou le placebo (n=389). Après hémostase endoscopique, les patients ont reçu soit 80 mg d'ésoméprazole en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes suivie d'une perfusion continue de 8 mg par heure, soit un placebo pendant 72 heures. Après la période initiale de 72 heures, tous les patients ont reçu en ouvert 40 mg d'ésoméprazole par voie orale pendant 27 jours pour la suppression de l'acidité. La survenue de récides hémorragiques dans les 3 jours était de 5,9 % dans le groupe traité par l'ésoméprazole contre 10,3 % dans le groupe placebo. À 30 jours post-traitement, la survenue de récide hémorragique dans le groupe traité par l'ésoméprazole par rapport au groupe traité par placebo était de 7,7 % contre 13,6 %.

Autres effets liés à l'inhibition acide

Pendant le traitement avec des médicaments antisécrétoires, la gastrine sérique augmente en réponse à la diminution de la sécrétion acide. La CgA augmente également en raison de la diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation du taux de CgA peut interférer avec les recherches sur les tumeurs neuroendocrines.

Les preuves publiées disponibles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons doivent être arrêtés entre 5 jours et 2 semaines avant les mesures de CgA. Cela permet aux niveaux de CgA qui pourraient être faussement élevés après un traitement par IPP de revenir à la plage de référence.

Une augmentation du nombre de cellules ECL, probablement liée à l'augmentation des taux sériques de gastrine, a été observée chez les enfants et les adultes au cours d'un traitement à long terme par l'ésoméprazole. Les résultats sont considérés comme sans signification clinique.

Au cours d'un traitement à long terme avec des médicaments antisécrétoires, des kystes glandulaires gastriques ont été rapportés à une fréquence quelque peu augmentée. Ces changements sont une conséquence physiologique d'une inhibition prononcée de la sécrétion acide, sont bénins et semblent être réversibles.

La diminution de l'acidité gastrique due à tout moyen, y compris les inhibiteurs de la pompe à protons, augmente le nombre gastrique de bactéries normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Le traitement par inhibiteurs de la pompe à protons peut entraîner une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales telles que *Salmonella* et *Campylobacter* et, chez les patients hospitalisés, peut-être aussi *Clostridium difficile*.

Efficacité et sécurité cliniques

|                                                |
|------------------------------------------------|
| <b>Name of the Product : Esprocid 40.</b>      |
| <b>Generic Name: Esomeprazole Tablets 40mg</b> |
| <b>Module – I : Administrative information</b> |

Dans deux études avec la ranitidine comme comparateur actif, l'esomeprazole a montré un meilleur effet sur la cicatrisation des ulcères gastriques chez les patients utilisant des AINS, y compris les AINS sélectifs de la COX-2.

Dans deux études avec placebo comme comparateur, l'esomeprazole a montré un meilleur effet dans la prévention des ulcères gastriques et duodénaux chez les patients utilisant des AINS (âgés de plus de 60 ans et/ou ayant déjà eu un ulcère), y compris les AINS sélectifs de la COX-2.

Population pédiatrique

Dans une étude chez des patients pédiatriques atteints de RGO (<1 à 17 ans) recevant un traitement IPP à long terme, 61 % des enfants ont développé des degrés mineurs d'hyperplasie des cellules ECL sans signification clinique connue et sans développement de gastrite atrophique ou de tumeurs carcinoides.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Absorption

L'esomeprazole est labile aux acides et est administré par voie orale sous forme de granulés gastro-résistants. La conversion in vivo en l'isomère R est négligeable. L'absorption de l'esomeprazole est rapide, les concentrations plasmatiques maximales survenant environ 1 à 2 heures après l'administration. La biodisponibilité absolue est de 64 % après une dose unique de 40 mg et augmente à 89 % après une administration répétée une fois par jour. Pour 20 mg d'esomeprazole, les valeurs correspondantes sont respectivement de 50 % et 68 %.

La prise alimentaire retarde et diminue à la fois l'absorption de l'esomeprazole bien que cela n'ait pas d'influence significative sur l'effet de l'esomeprazole sur l'acidité intragastrique.

Distribution

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'esomeprazole est lié à 97 % aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

L'esomeprazole est complètement métabolisé par le système du cytochrome P450 (CYP). La majeure partie du métabolisme de l'esomeprazole dépend du polymorphe CYP2C19, responsable de la formation des métabolites hydroxy et desméthyle de l'esomeprazole. La partie restante dépend d'une autre isoforme spécifique, le CYP3A4, responsable de la formation d'esomeprazole sulfone, le principal métabolite plasmatique.

Élimination

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

La clairance plasmatique totale est d'environ 17 l/h après une dose unique et d'environ 9 l/h après administration répétée. La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 1,3 heure après administration répétée une fois par jour. L'esomeprazole est complètement éliminé du plasma entre les doses sans tendance à l'accumulation lors d'une administration une fois par jour.

Les principaux métabolites de l'esomeprazole n'ont aucun effet sur la sécrétion d'acide gastrique. Près de 80 % d'une dose orale d'esomeprazole sont excrétés sous forme de métabolites dans l'urine, le reste dans les selles. Moins de 1 % de la molécule mère se trouve dans l'urine.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique de l'esomeprazole a été étudiée à des doses allant jusqu'à 40 mg b.i.d. L'aire sous la courbe concentration plasmatique-temps augmente avec l'administration répétée d'esomeprazole. Cette augmentation est dose-dépendante et entraîne une augmentation plus que proportionnelle à la dose de l'ASC après administration répétée. Cette dépendance temporelle et dose-dépendante est due

|                                                |
|------------------------------------------------|
| <b>Name of the Product : Esprocid 40</b>       |
| <b>Generic Name: Esomeprazole Tablets 40mg</b> |
| <b>Module – I : Administrative information</b> |

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 particulières de patients

Métaboliseurs pauvres

Environ  $2,9 \pm 1,5$  % de la population sont dépourvus d'enzyme CYP2C19 fonctionnelle et sont appelés métaboliseurs lents. Chez ces individus, le métabolisme de l'ésoméprazole est probablement principalement catalysé par le CYP3A4. Après administration répétée une fois par jour de 40 mg d'ésoméprazole, l'aire moyenne sous la courbe concentration plasmatique-temps était environ 100 % plus élevée chez les métaboliseurs lents que chez les sujets ayant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle (métaboliseurs rapides). Les concentrations plasmatiques maximales moyennes ont augmenté d'environ 60 %. Ces résultats n'ont aucune incidence sur la posologie de l'ésoméprazole.

Genre

Après une dose unique de 40 mg d'ésoméprazole, l'aire moyenne sous la courbe concentration plasmatique-temps est environ 30 % plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Aucune différence entre les sexes n'est observée après administration répétée une fois par jour. Ces résultats n'ont aucune incidence sur la posologie de l'ésoméprazole.

Insuffisance hépatique

Le métabolisme de l'ésoméprazole chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée peut être altéré. Le taux métabolique est diminué chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique sévère, entraînant un doublement de l'aire sous la courbe concentration plasmatique-temps de l'ésoméprazole. Par conséquent, une dose maximale de 20 mg ne doit pas être dépassée chez les patients présentant un dysfonctionnement sévère. L'ésoméprazole ou ses principaux métabolites n'ont pas tendance à s'accumuler lors d'une administration une fois par jour.

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été réalisée chez des patients présentant une fonction rénale diminuée. Étant donné que le rein est responsable de l'excrétion des métabolites de l'ésoméprazole mais pas de l'élimination de la molécule mère, le métabolisme de l'ésoméprazole ne devrait pas être modifié chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Âge

Le métabolisme de l'ésoméprazole n'est pas significativement modifié chez les sujets âgés (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 nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale du médicament (t<sub>max</sub>) chez les enfants de 12 à 18 ans étaient similaires à ceux observés chez les adultes pour les deux doses d'ésoméprazole.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, de potentiel cancérigène, de toxicité pour la reproduction et le développement. Les effets indésirables non observés dans les études cliniques, mais observés chez les animaux à des niveaux d'exposition similaires aux niveaux d'exposition cliniques et avec une pertinence possible pour l'utilisation clinique étaient les suivants :

|                                                |
|------------------------------------------------|
| <b>Name of the Product : Esprocid 40</b>       |
| <b>Generic Name: Esomeprazole Tablets 40mg</b> |
| <b>Module – I : Administrative information</b> |

Aucun résultat de toxicité nouveau ou inattendu n'a été observé chez les rats et les chiens juvéniles, après l'administration d'esomeprazole jusqu'à 3 mois, par rapport aux animaux adultes.

Des études de cancérogénicité chez le rat avec le mélange racémique ont montré une hyperplasie gastrique des cellules ECL et des carcinoïdes. Ces effets gastriques chez le rat sont le résultat d'une hypergastrinémie soutenue et prononcée secondaire à une production réduite d'acide gastrique et sont observés après un traitement à long terme chez le rat avec des inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique.

Aucun résultat de toxicité nouveau ou inattendu n'a été observé chez les rats et les chiens juvéniles, après l'administration d'esomeprazole jusqu'à 3 mois, par rapport aux animaux adultes.

## **6. Détails pharmaceutiques**

### **6.1 Liste des excipients**

Mannitol, oxyde de magnésium léger, polyvinylpyrrolidone, alcool isopropylique, stéarate de magnésium, dioxyde de silicium colloïdal, crospovidone, laurylsulfate de sodium, dichlorure de méthylène, alcool isopropylique Noyau de la tablette :

### **6.2 Incompatibilités**

N'est pas applicable.

### **6.3 Durée de conservation**

3 années

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage**

Un blister Alum alu de 10 comprimés dans une boîte.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations**

Administration par sonde gastrique

1. Placez le comprimé dans une seringue appropriée et remplissez la seringue avec environ 25 ml d'eau et environ 5 ml d'air. Pour certains tubes, une dispersion dans 50 ml d'eau est nécessaire pour éviter que les pastilles ne bouchent le tube.

2. Agitez immédiatement la seringue jusqu'à ce que le comprimé se soit désintégré. (Environ 7 à 10 minutes)

3. Tenez la seringue avec l'embout vers le haut et vérifiez que l'embout n'est pas bouché.

4. Fixez la seringue au tube tout en maintenant la position ci-dessus.

5. Agitez la seringue et positionnez-la avec la pointe vers le bas. Injecter immédiatement 5 à 10 ml dans le tube. Retournez la seringue après l'injection et agitez (la seringue doit être tenue avec la pointe vers le haut pour éviter le colmatage de la pointe).

6. Tournez la seringue avec la pointe vers le bas et injectez immédiatement 5 à 10 ml supplémentaires dans le tube. Répétez cette procédure jusqu'à ce que la seringue soit vide.

7. Remplissez la seringue avec 25 ml d'eau et 5 ml d'air et répétez l'étape 5 si nécessaire pour éliminer tout sédiment restant dans la seringue. Pour certains tubes, 50 ml d'eau sont nécessaires.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

|                                                |
|------------------------------------------------|
| <b>Name of the Product : Esprocid 40</b>       |
| <b>Generic Name: Esomeprazole Tablets 40mg</b> |
| <b>Module – I :Administrative information</b>  |

**7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

REAPHARMA SARL  
03BP2266, Cotonou (BENIN)

**8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché**

**9. Date de première autorisation/renouvellement de l'autorisation**

27.10.2020

**10. Date de révision du texte**

23/09/2022