

1.3.1 RPC

Résumé des Caractéristiques du Produit

une. Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

1. Nom du médicament

Esso 40 IV

2. Composition qualitative et quantitative

Chaque flacon contient :

Esomeprazole sodium eq to Esomeprazole ...40mg

3. Forme pharmaceutique

Poudre pour solution injectable

4. Caractéristiques cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

L'ésoméprazole est indiqué chez l'adulte pour :

- Traitement antisécrétoire gastrique lorsque la voie orale n'est pas possible tels que :
 - reflux gastro-œsophagien (RGO) chez les patients présentant une œsophagite et/ou des symptômes sévères de reflux.
 - cicatrisation des ulcères gastriques associés au traitement par AINS
 - prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés au traitement par AINS, chez les patients à risque.
- Prévention des récurrences hémorragiques après endoscopie thérapeutique pour les ulcères gastriques ou duodénaux hémorragiques aigus.

L'ésoméprazole est indiqué chez les enfants et adolescents âgés de 1 à 18 ans pour :

- Traitement antisécrétoire gastrique lorsque la voie orale n'est pas possible tels que :
 - reflux gastro-œsophagien (RGO) chez les patients présentant une œsophagite érosive par reflux et/ou des symptômes sévères de reflux.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes:

Traitement antisécrétoire gastrique lorsque la voie orale n'est pas possible

Les patients qui ne peuvent pas prendre de médicaments par voie orale peuvent être traités par voie parentérale avec 20 à 40 mg une fois par jour. Les patients atteints d'oesophagite par reflux doivent être traités avec 40 mg une fois par jour.

Les patients traités de manière symptomatique pour un reflux gastro-œsophagien doivent être traités par 20 mg une fois par jour.

Pour la cicatrisation des ulcères gastriques associés au traitement par AINS, la dose habituelle est de 20 mg une fois par jour.

Pour la prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés au traitement par AINS, les patients à risque doivent être traités par 20 mg une fois par jour.

Habituellement, la durée du traitement intraveineux est courte et le passage au traitement oral doit être effectué dès que possible.

Prévention des récurrences hémorragiques des ulcères gastriques et duodénaux

Après endoscopie thérapeutique des ulcères gastriques ou duodénaux hémorragiques aigus, 80 mg doivent être administrés en bolus pendant 30 minutes, suivis d'une perfusion intraveineuse continue à la dose de 8 mg/h administrée pendant 3 jours (72 heures).

La période de traitement parentéral doit être suivie d'un traitement antiacide par voie orale pendant 4 semaines.

Mode d'administration

Pour les instructions sur la reconstitution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

Injection

dose de 40 mg

5 ml de la solution reconstituée (8 mg/ml) doivent être administrés par injection intraveineuse sur une période d'au moins 3 minutes.

dose de 20 mg

2,5 ml ou la moitié de la solution reconstituée (8 mg/ml) doivent être administrés par injection intraveineuse sur une période d'au moins 3 minutes. Toute solution non utilisée doit être jetée.

Infusion

dose de 40 mg

La solution reconstituée doit être administrée en perfusion intraveineuse sur une période de 10 à 30 minutes.

dose de 20 mg

La moitié de la solution reconstituée doit être administrée en perfusion intraveineuse sur une période de 10 à 30 minutes. Toute solution non utilisée doit être jetée.

Bolus de 80 mg

La solution reconstituée doit être administrée en perfusion intraveineuse continue pendant 30 minutes.

dose de 8 mg/h

La solution reconstituée doit être administrée en perfusion intraveineuse continue sur une période de 71,5 heures (débit de perfusion calculé de 8 mg/h. Voir rubrique 6.3 pour la durée de conservation de la solution reconstituée).

Populations particulières

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

RGO : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Pour les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, une dose quotidienne maximale de 20 mg d'ésoméprazole ne doit pas être dépassée (voir rubrique 5.2).

Ulcères hémorragiques : aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Pour les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, après une dose initiale en bolus de 80 mg d'ésoméprazole, une dose de perfusion intraveineuse continue de 4 mg/h pendant 71,5 heures peut être suffisante (voir rubrique 5.2).

Âgé

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

Population pédiatrique

Posologie

Enfants et adolescents âgés de 1 à 18 ans

Traitement antisécrétoire gastrique lorsque la voie orale n'est pas possible

Les patients qui ne peuvent pas prendre de médicaments par voie orale peuvent être traités par voie parentérale une fois par jour, dans le cadre d'une période de traitement complète pour le RGO (voir les doses dans le tableau ci-dessous).

Habituellement, la durée du traitement intraveineux doit être courte et le passage au traitement oral doit être effectué dès que possible.

Doses intraveineuses recommandées d'ésoméprazole

Tranche d'âge	Traitement de l'oesophagite par reflux érosif	Traitement symptomatique du RGO
1-11 ans	Poids < 20 kg : 10 mg une fois par jour Poids ≥ 20 kg : 10 mg ou 20 mg une fois par jour	10 mg une fois par jour
12-18 ans	40 mg une fois par jour	20 mg une fois par jour

Mode d'administration

Pour les instructions sur la reconstitution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

Injection

dose de 40 mg

5 ml de la solution reconstituée (8 mg/ml) doivent être administrés par injection intraveineuse sur une période d'au moins 3 minutes.

dose de 20 mg

2,5 ml ou la moitié de la solution reconstituée (8 mg/ml) doivent être administrés par injection intraveineuse sur une période d'au moins 3 minutes. Toute solution non utilisée doit être jetée.

dose de 10 mg

1,25 ml de la solution reconstituée (8 mg/ml) doit être administré par injection intraveineuse sur une période d'au moins 3 minutes. Toute solution non utilisée doit être jetée.

Infusion

dose de 40 mg

La solution reconstituée doit être administrée en perfusion intraveineuse sur une période de 10 à 30 minutes.

dose de 20 mg

La moitié de la solution reconstituée doit être administrée en perfusion intraveineuse sur une période de 10 à 30 minutes. Toute solution non utilisée doit être jetée.

dose de 10 mg

Un quart de la solution reconstituée doit être administré en perfusion intraveineuse sur une période de 10 à 30 minutes. Toute solution non utilisée doit être jetée.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ésoméprazole ou à d'autres benzimidazoles substitués ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'ésoméprazole 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 alarmant (par exemple perte de poids non intentionnelle significative, vomissements récurrents, dysphagie, hématurie ou méléna) et lorsqu'un ulcère gastrique est suspecté ou présent, une malignité doit être exclue, car le traitement par ésoméprazole peut soulager les symptômes et retarder le diagnostic.

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.

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

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, principalement 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.

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.

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.

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 ésoméprazole 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

Ce médicament contient <1 mmol de sodium (23 mg) pour 40 mg, c'est-à-dire essentiellement sans sodium.

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

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

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_{max} et de la C_{min}). L'augmentation de la dose d'atazanavir à 400 mg n'a pas compensé l'impact de l'oméprazole sur l'exposition à l'atazanavir. La co-administration d'oméprazole (20 mg par jour) 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 par jour sans oméprazole 20 mg par jour. L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg par jour) a réduit l'ASC, la C_{max} et la C_{min} moyennes du nelfinavir de 36 à 39 % et l'ASC, la C_{max} et la C_{min} 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 par jour). Le traitement par oméprazole 20 mg 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 par jour n'a eu aucun effet sur l'exposition à l'amprénavir (avec et sans ritonavir concomitant). Le traitement par 40 mg d'oméprazole 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 fortes doses de méthotrexate, un arrêt temporaire de l'ésoméprazole peut être envisagé.

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 à absorption pH-dépendante

La suppression de l'acidité gastrique pendant le traitement par l'ésoméprazole 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'ésoméprazole. 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'ésoméprazole est administré à des doses élevées chez les patients âgés. La surveillance thérapeutique du médicament de la digoxine doit alors être renforcée.

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. Aucune étude d'interaction in vivo n'a été réalisée avec le régime intraveineux à dose élevée (80 mg + 8 mg/h). L'effet de l'ésoméprazole sur les médicaments métabolisés par le CYP2C19 peut être plus prononcé au cours de ce régime, et les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout effet indésirable pendant la période de traitement intraveineux de 3 jours.

Diazépam

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

Phénytoïne

L'administration orale concomitante de 40 mg d'ésoméprazole et de phénytoïne 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_{max} et l'ASC_τ du voriconazole (un substrat du CYP2C19) de 15 % et 41 %, respectivement.

Cilostazol

L'oméprazole ainsi que l'ésoméprazole 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_{max} et l'ASC du cilostazol de 18 % et 26 % respectivement, et l'un de ses métabolites actifs de 29 % et 69 % respectivement.

Warfarine

L'administration orale 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, depuis la commercialisation de l'ésoméprazole par voie orale, 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 ésoméprazole pendant un traitement par la warfarine ou d'autres dérivés de la coumarine.

Cisapride

Chez des volontaires sains, l'administration orale concomitante de 40 mg d'ésoméprazole et de cisapride a entraîné une augmentation de 32 % de l'aire sous la courbe concentration plasmatique-temps (ASC) et une prolongation de 31 % de la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) mais aucune augmentation significative des pics plasmatiques de cisapride. L'intervalle QTc 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'ésoméprazole.

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'ésoméprazole (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 avec une association à dose fixe d'ésoméprazole 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 (ésoméprazole + AAS).

Des données incohérentes sur les implications cliniques d'une interaction PK/PD de l'ésoméprazole 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.

Médicaments étudiés sans interaction cliniquement pertinente

Amoxicilline ou quinidine

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

Naproxène ou rofécoxib

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 orale concomitante d'ésoméprazole et d'un inhibiteur du CYP3A4, la clarithromycine (500 mg bid), 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 CYP 3A4 peut entraîner un doublement de l'exposition à l'ésoméprazole. Le voriconazole, inhibiteur du CYP2C19 et du CYP3A4, a augmenté l'ASC_T 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, les données d'oméprazole 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/fœtal. 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 d'ésoméprazole 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 ou à utiliser des machines. Des effets indésirables tels que vertiges (peu fréquent) et vision trouble (peu

fréquent) ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Si les patients concernés ne doivent pas conduire ou utiliser de machines.

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.

Les effets indésirables suivants ont été identifiés ou suspectés dans le programme d'essais cliniques pour l'ésoméprazole administré par voie orale ou intraveineuse et après commercialisation lorsqu'il est administré par voie orale. Les réactions sont classées selon leur fréquence (très fréquent > 1/10 ; fréquent > 1/100 à < 1/10 ; peu fréquent > 1/1 000 à < 1/100 ; rare > 1/10 000 à < 1/1 000 ; très rare < 1/10 000 ; indéterminé (ne peut être estimé à partir des données disponibles)).

Troubles sanguins et lymphatiques

Rare : Leucopénie, thrombocytopénie

Très rare : Agranulocytose, pancytopénie

Troubles du système immunitaire

Rare : réactions d'hypersensibilité, par exemple fièvre, œdème de Quincke et réaction/choc anaphylactique

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent : œdème périphérique

Rare : Hyponatrémie

Fréquence indéterminée : hypomagnésémie (voir rubrique 4.4). Une hypomagnésémie sévère peut être corrélée à une hypocalcémie. L'hypomagnésémie peut également être associée à une hypokaliémie

Troubles psychiatriques

Peu fréquent : Insomnie

Rare : Agitation, confusion, dépression

Très rare : Agression, hallucinations

Troubles du système nerveux

Fréquent : Maux de tête

Peu fréquent : Vertiges, paresthésie, somnolence

Rare : trouble du goût

Troubles oculaires

Peu fréquent : vision floue

Troubles de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : Vertige

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Rare : bronchospasme

Problèmes gastro-intestinaux

Fréquent : douleur abdominale, constipation, diarrhée, flatulence, polypes des glandes fundiques (bénignes), nausées/vomissements

Peu fréquent : Bouche sèche

Rare : Stomatite, candidose gastro-intestinale

Fréquence indéterminée : colite microscopique

Troubles hépatobiliaires

Peu fréquent : augmentation des enzymes hépatiques

Rare : Hépatite avec ou sans ictère

Très rare : Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients ayant une maladie hépatique préexistante

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : réactions au site d'administration*

Peu fréquent : dermatite, prurit, éruption cutanée, urticaire

Rare : alopecie, photosensibilité

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

Fréquence indéterminée : Lupus érythémateux cutané subaigu (voir rubrique 4.4).

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Peu fréquent : Fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale (voir rubrique 4.4)

Rare : Arthralgie, myalgie

Très rare : faiblesse musculaire

Troubles rénaux et urinaires

Très rare : Néphrite interstitielle : chez certains patients, une insuffisance rénale a été rapportée de façon concomitante

Troubles de l'appareil reproducteur et du sein

Très rare : Gynécomastie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Rare : Malaise, augmentation de la transpiration

*Les réactions au site d'administration ont été principalement observées dans une étude avec une exposition à forte dose pendant 3 jours (72 heures). Voir rubrique 5.3.

Une déficience visuelle irréversible a été rapportée dans des cas isolés de patients gravement malades qui ont reçu de l'oméprazole (le racémate) par injection intraveineuse, en particulier à des doses élevées, mais aucune relation de cause à effet n'a été établie.

Population pédiatrique

Une étude multinationale, randomisée, en ouvert a été menée pour évaluer la pharmacocinétique de doses intraveineuses répétées pendant 4 jours d'ésoméprazole une fois par jour chez des patients pédiatriques âgés de 0 à 18 ans (voir rubrique 5.2). Un total de 57 patients (8 enfants dans le groupe d'âge 1 à 5 ans) ont été inclus pour l'évaluation de la sécurité. Les résultats d'innocuité sont cohérents avec le profil d'innocuité connu de l'ésoméprazole, et aucun nouveau signal d'innocuité n'a été identifié.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet une surveillance continue de la balance bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé sont priés de signaler tout effet indésirable suspecté via le système de carte jaune à l'adresse : www.mhra.gov.uk/yellowcard ou de rechercher MHRA Yellow Card sur Google Play ou Apple App Store.

4.9 Surdosage

Il existe à ce jour une expérience très limitée en matière de surdosage délibéré. Les symptômes décrits en rapport avec une dose orale de 280 mg étaient des symptômes gastro-intestinaux et une faiblesse. Des doses orales uniques de 80 mg d'ésoméprazole et des doses intraveineuses de 308 mg d'ésoméprazole sur 24 heures se sont déroulées sans incident. Aucun antidote spécifique n'est connu. L'ésoméprazole 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, inhibiteur de la pompe à protons

Code ATC : A02B C05.

L'ésoméprazole 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'ésoméprazole 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⁺K⁺-ATPase - la pompe acide et inhibe à la fois la sécrétion acide basale et stimulée .

Effets pharmacodynamiques

Après 5 jours d'administration orale de 20 mg et 40 mg d'ésoméprazole, le pH intragastrique supérieur à 4 a été maintenu pendant une durée moyenne de 13 heures et 17 heures respectivement, sur 24 heures chez des patients symptomatiques de RGO. L'effet est similaire, que l'ésoméprazole soit administré par voie orale ou intraveineuse.

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 mise en évidence après administration orale d'ésoméprazole.

Lors de l'administration intraveineuse de 80 mg d'ésoméprazole en bolus pendant 30 minutes suivie d'une perfusion intraveineuse continue de 8 mg/h pendant 23,5 heures, le pH intragastrique supérieur à 4 et le pH supérieur à 6 ont été maintenus pendant une durée moyenne de 21 heures et 11- 13 heures, respectivement, sur 24 heures chez des sujets sains.

La guérison de l'œsophagite par reflux avec l'ésoméprazole 40 mg survient chez environ 78 % des patients après 4 semaines, et chez 93 % après 8 semaines de traitement oral.

Dans une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, des patients présentant un saignement d'ulcère gastroduodéal confirmé par endoscopie caractérisé comme Forrest Ia, Ib, IIa ou IIb (respectivement 9 %, 43 %, 38 % et 10 %) ont été randomisés pour recevoir la 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 de Nexium par voie orale pendant 27 jours pour la suppression de l'acidité. La survenue de récurrences hémorragiques dans les 3 jours était de 5,9 % dans le groupe traité par Nexium contre 10,3 % dans le groupe placebo. A 30 jours post-traitement, la survenue de récurrence hémorragique dans le groupe traité par Nexium versus le groupe traité par placebo était de 7,7% vs 13.

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 administré par voie orale. Les résultats sont considérés comme sans signification clinique.

Lors d'un traitement oral 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, éventuellement également Clostridium difficile.

Population pédiatrique

Dans une étude contrôlée par placebo (98 patients âgés de 1 à 11 mois), l'efficacité et l'innocuité chez les patients présentant des signes et symptômes de RGO ont été évaluées. L'ésoméprazole 1 mg/kg une fois par jour a été administré par voie orale pendant 2 semaines (phase ouverte) et 80 patients ont été inclus pendant 4 semaines supplémentaires (double aveugle, phase d'arrêt du traitement). Il n'y avait pas de différence significative entre l'ésoméprazole et le placebo pour le critère d'évaluation principal, le délai d'arrêt en raison de l'aggravation des symptômes.

Dans une étude contrôlée par placebo (52 patients âgés de < 1 mois), l'efficacité et la sécurité chez les patients présentant des symptômes de RGO ont été évaluées. L'ésoméprazole 0,5 mg/kg une fois par jour a été administré par voie orale pendant au moins 10 jours. Il n'y avait pas de différence significative entre l'ésoméprazole et le placebo dans le critère d'évaluation principal, le changement par rapport à la ligne de base du nombre d'occurrences de symptômes de RGO.

Les résultats des études pédiatriques montrent en outre que 0,5 mg/kg et 1,0 mg/kg d'ésoméprazole chez les nourrissons de < 1 mois et de 1 à 11 mois, respectivement, ont réduit le pourcentage moyen de temps avec un pH intra-œsophagien < 4.

Le profil d'innocuité semble être similaire à celui observé chez les adultes.

Dans une étude chez des patients pédiatriques 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 carcinoïdes .

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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'ésoméprazole est lié à 97 % aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

L'ésoméprazole est complètement métabolisé par le système du cytochrome P450 (CYP). La majeure partie du métabolisme de l'ésoméprazole dépend du polymorphe CYP2C19, responsable de la formation des métabolites hydroxy et déméthyle de l'ésoméprazole. La partie restante dépend d'une autre isoforme spécifique, le CYP3A4, responsable de la formation d'ésoméprazole 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'ésoméprazole 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'ésoméprazole n'ont aucun effet sur la sécrétion d'acide gastrique. Près de 80 % d'une dose orale d'ésoméprazole 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

L'exposition totale (ASC) augmente avec l'administration répétée d'ésoméprazole. Cette augmentation est dose-dépendante et se traduit par une relation dose-ASC non linéaire après administration répétée. Cette dépendance temporelle et dose-dépendante est due à une diminution du métabolisme de premier passage et de la clairance systémique, probablement causée par l'inhibition de l'enzyme CYP2C19 par l'ésoméprazole et/ou son métabolite sulfone.

Après des doses répétées de 40 mg administrées sous forme d'injections intraveineuses, la concentration plasmatique maximale moyenne est d'env. 13,6 micromoles/l. La concentration plasmatique maximale moyenne après les doses orales correspondantes est d'env. 4,6 micromoles/l. Une augmentation plus faible (d'environ 30 %) peut être observée dans l'exposition totale après administration intraveineuse par rapport à l'administration orale. Il existe une augmentation dose-linéaire de l'exposition totale après administration

intraveineuse d'ésoméprazole en perfusion de 30 minutes (40 mg, 80 mg ou 120 mg) suivie d'une perfusion continue (4 mg/h ou 8 mg/h) sur 23,5 heures. .

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 par voie orale, l'exposition totale moyenne 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 %. Des différences similaires ont été observées pour l'administration intraveineuse d'ésoméprazole. Ces résultats n'ont aucune incidence sur la posologie de l'ésoméprazole.

Genre

Après une dose orale unique de 40 mg d'ésoméprazole, l'exposition totale moyenne 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. Des différences similaires ont été observées pour l'administration intraveineuse d'ésoméprazole. 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'exposition totale à l'ésoméprazole. Par conséquent, une dose maximale de 20 mg ne doit pas être dépassée chez les patients atteints de RGO présentant un dysfonctionnement sévère. Pour les patients présentant des ulcères hémorragiques et une insuffisance hépatique sévère, après une dose initiale en bolus de 80 mg, une dose maximale de perfusion intraveineuse continue de 4 mg/h pendant 71,5 heures peut être suffisante. 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.

Âgé

Le métabolisme de l'ésoméprazole n'est pas significativement modifié chez les sujets âgés (71-80 ans).

Population pédiatrique

Dans une étude randomisée, en ouvert, multinationale, à doses répétées, l'ésoméprazole a été administré en une injection de 3 minutes une fois par jour pendant quatre jours. L'étude a inclus un total de 59 patients pédiatriques âgés de 0 à 18 ans, dont 50 patients (7 enfants dans le groupe d'âge 1 à 5 ans) ont terminé l'étude et ont été évalués pour la pharmacocinétique de l'ésoméprazole.

Le tableau ci-dessous décrit l'exposition systémique à l'ésoméprazole après l'administration intraveineuse sous forme d'injection de 3 minutes chez les patients pédiatriques et les sujets adultes sains. Les valeurs du tableau sont des moyennes géométriques (plage). La dose de 20 mg pour les adultes a été administrée en perfusion de 30 minutes. La C_{ss}, max a été mesurée 5 minutes après la dose dans tous les groupes pédiatriques et 7 minutes après la dose chez l'adulte à la dose de 40 mg, et après l'arrêt de la perfusion chez l'adulte à la dose de 20 mg.

Tranche d'âge	Groupe posologique	ASC (µmol*h/l)	C _{ss} , max (µmol/l)
0-1 mois*	0,5 mg/kg (n=6)	7,5 (4,5-20,5)	3,7 (2,7-5,8)
1-11 mois*	1,0 mg/kg (n=6)	10,5 (4,5-22,2)	8,7 (4,5-14,0)
1-5 ans	10 mg (n=7)	7,9 (2,9-16,6)	9,4 (4,4-17,2)
6-11 ans	10 mg (n=8)	6,9 (3,5-10,9)	5,6 (3,1-13,2)
	20 mg (n=8)	14,4 (7,2-42,3)	8,8 (3,4-29,4)
	20 mg (n=6)**	10,1 (7,2-13,7)	8,1 (3,4-29,4)
12-17 ans	20 mg (n=6)	8,1 (4,7-15,9)	7,1 (4,8-9,0)
	40 mg (n=8)	17,6 (13,1-19,8)	10,5 (7,8-14,2)
Adultes	20 mg (n=22)	5,1 (1,5-11,8)	3,9 (1,5-6,7)
	40 mg (n=41)	12,6 (4,8-21,7)	8,5 (5,4-17,9)

* Un patient dans le groupe d'âge 0 à 1 mois a été défini comme un patient avec un âge corrigé \geq 32 semaines complètes et $<$ 44 semaines complètes, où l'âge corrigé était la somme de l'âge gestationnel et de l'âge après la naissance en semaines complètes .

Un patient du groupe d'âge de 1 à 11 mois avait un âge corrigé 44 semaines complètes.

** Deux patients exclus, 1 très probablement un métaboliseur lent du CYP2C19 et 1 sous traitement concomitant par un inhibiteur du CYP3A4.

Les prédictions basées sur un modèle indiquent que la C_{ss},max après l'administration intraveineuse d'ésoméprazole sous forme de perfusions de 10 minutes, 20 minutes et 30 minutes sera réduite en moyenne de 37 % à 49 %, de 54 % à 66 % et de 61 % à 72 %, respectivement, dans tous les groupes d'âge et de dose par rapport au moment où la dose est administrée sous forme d'injection de 3 minutes.

5.3 Données de sécurité précliniques

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.

Des études de cancérogénicité orale chez le rat avec le mélange racémique ont montré une

ECL gastrique hyperplasie cellulaire et carcinoïdes. Ces effets gastriques 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. Dans le programme non clinique d'ésoméprazole en formulation intraveineuse, aucun signe de vaso-irritation n'a été observé mais une légère réaction inflammatoire tissulaire au site d'injection a été notée après injection sous-cutanée (paraveineuse) (voir rubrique 4.8).

6. Détails pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Mannitol

EDTA

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

24mois

Durée de conservation après reconstitution/dilution

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée à des concentrations comprises entre 0,4 mg/ml et 8,0 mg/ml pendant 12 heures à 25°C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de stockage avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 12 heures à 25°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas conserver au-dessus de 30°C.

Conservez le flacon dans l'emballage extérieur afin de le protéger de la lumière.

Pour les conditions de conservation après reconstitution (et dilution) du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Flacon en verre incolore de type I de 15 ml, scellé avec un bouchon en chlorobutyle et une capsule flip-off en aluminium.

Tailles des paquets : 1

6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations



La solution reconstituée doit être inspectée visuellement pour détecter les particules et la décoloration avant l'administration. Seule une solution claire doit être utilisée. À usage unique seulement.

Si la totalité du contenu reconstitué du flacon n'est pas nécessaire, toute solution non utilisée doit être jetée conformément aux exigences locales.

Injection 40 mg

Une solution injectable (8 mg/ml) est préparée en ajoutant 5 ml de chlorure de sodium à 0,9 % pour usage intraveineux dans le flacon d'ésoméprazole 40 mg.

La solution injectable reconstituée est limpide et incolore à très légèrement jaune.

Infusion 40 mg

Une solution pour perfusion est préparée en dissolvant le contenu d'un flacon avec 40 mg d'ésoméprazole dans jusqu'à 100 ml de chlorure de sodium à 0,9 % pour usage intraveineux.

Infusion 80 mg

Une solution pour perfusion est préparée en dissolvant le contenu de deux flacons d'ésoméprazole à 40 mg dans jusqu'à 100 ml de chlorure de sodium à 0,9 % pour usage intraveineux.

La solution reconstituée pour perfusion est limpide et incolore à très légèrement jaune.

Aucune exigence particulière pour l'élimination.

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

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

Shaigan Pharmaceuticals (Pvt.) Ltd

14 km Adhyla Road P/O Dahgal

Rawalpindi-Pakistan