

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**ESOMEPRAZOLE BIOGARAN 40 mg, gélule gastro-résistante**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 40 mg d'ésoméprazole (sous forme d'ésoméprazole magnésium dihydraté).

Excipient(s) à effet notoire : saccharose, acide benzoïque (E210).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule gastro-résistante.

Gélule avec une tête jaune opaque et un corps jaune opaque avec une impression en noir « 40 mg » sur la tête et le corps. La gélule contient des microgranules sphériques jaunâtre à grisâtre.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Les gélules d'ESOMEPRAZOLE BIOGARAN sont indiquées chez les adultes dans :

- Reflux gastro-œsophagien (RGO) :
  - Traitement de l'œsophagite érosive par reflux.
- Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison.
- Poursuite du traitement par voie orale après prévention par voie intraveineuse de la récurrence hémorragique d'un ulcère gastro-duodéal.

Les gélules d'ESOMEPRAZOLE BIOGARAN sont indiquées chez les adolescents à partir de l'âge de 12 ans pour :

- Reflux gastro-œsophagien (RGO) : traitement de l'œsophagite érosive par reflux.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Posologie

#### Adultes

**Reflux gastro-œsophagien (RGO) :**

### Traitement de l'œ�sophagite érosive par reflux

40 mg une fois par jour pendant 4 semaines.

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

### Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison

La dose initiale recommandée est de 40 mg d'ESOMEPRAZOLE BIOGARAN deux fois par jour. La posologie doit être ajustée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps que nécessaire cliniquement. Sur la base des données cliniques disponibles, la majorité des patients est contrôlée avec des doses entre 80 et 160 mg d'ésoméprazole par jour. Pour des posologies supérieures à 80 mg par jour, la dose journalière devra être divisée et donnée en 2 prises.

### Poursuite du traitement par voie orale après prévention par voie intraveineuse de la récurrence hémorragique d'un ulcère gastro-duodénal

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

## **Populations particulières**

### Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale. En raison de l'expérience limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, l'utilisation d'ESOMEPRAZOLE BIOGARAN devra être prudente chez ces patients (voir rubrique 5.2).

### Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Il convient de ne pas dépasser la dose maximale de 20 mg d'ESOMEPRAZOLE BIOGARAN chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

## **Sujets âgés**

Aucune adaptation posologique chez le sujet âgé.

### Population pédiatrique

## **Adolescents à partir de l'âge de 12 ans**

### **Reflux gastro-œ�sophagien (RGO) :**

- Traitement de l'œ�sophagite érosive par reflux

40 mg une fois par jour pendant 4 semaines.

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

## **Enfants de moins de 12 ans**

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

### **Mode d'administration**

Les gélules doivent être avalées entières avec une boisson. Elles ne doivent pas être mâchées ni croquées.

Chez les patients ayant des difficultés pour avaler, les gélules peuvent aussi être ouvertes et leur contenu dispersé dans un demi-verre d'eau non gazeuse. Aucun autre liquide ne doit être utilisé car l'enrobage entérique peut être dissous. Remuer et boire le liquide avec les granules immédiatement ou dans les 30 minutes. Rincer le verre avec un demi-verre d'eau et le boire. Les granules ne doivent pas être mâchés ni croqués.

Pour les patients ne pouvant pas avaler, le contenu des gélules peut être dispersé dans de l'eau non gazeuse et administré par sonde gastrique. Il est important de s'assurer préalablement et minutieusement que la sonde et la seringue choisies sont appropriées. Pour la préparation et l'administration par sonde gastrique, se reporter à la rubrique 6.6.

### **4.3. Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active, aux dérivés benzimidazolés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'ésoméprazole ne doit pas être administré de façon concomitante avec le nelfinavir (voir rubrique 4.5).

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

En présence de l'un des symptômes d'alarme suivants (tels que perte de poids importante et involontaire, vomissements répétés, dysphagie, hématurie ou méléna) ou en cas de suspicion ou de présence d'un ulcère gastrique, l'éventualité d'une lésion maligne doit être exclue car le traitement avec l'ésoméprazole peut atténuer les symptômes et retarder le diagnostic.

### **Utilisation au long cours**

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

### **Traitement à la demande**

Les patients ayant un traitement à la demande doivent être avertis de la nécessité de contacter leur médecin en cas de modification de leur symptomatologie.

### **Eradication d'*Helicobacter pylori***

En cas de prescription de l'ésoméprazole pour une éradication d'*Helicobacter pylori*, les interactions médicamenteuses possibles de tous les composants du traitement d'éradication doivent être prises en considération. La clarithromycine est un puissant inhibiteur du CYP3A4 et donc, les contre-indications et les interactions de la clarithromycine doivent être prises en compte lorsqu'un traitement d'éradication est pris concomitamment avec des médicaments métabolisés par le CYP3A4, tel que le cisapride.

### **Infections gastro-intestinales**

Le traitement par les inhibiteurs de la pompe à protons pourrait légèrement augmenter le risque d'infections gastro-intestinales dues à des germes tels que Salmonella et Campylobacter (voir rubrique 5.1).

### **Absorption de vitamine B12**

Comme tous les médicaments visant à diminuer la sécrétion d'acides gastriques, l'ésoméprazole peut diminuer l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) en raison de l'hypo-ou de l'achlorhydrie. Cela devra être pris en compte lors d'un traitement au long cours chez des patients ayant une réserve en vitamine B12 diminuée ou des facteurs de risque entraînant la diminution de l'absorption de la vitamine B12.

### **Hypomagnésémie**

Des cas d'hypomagnésémies sévères ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tels que l'ésoméprazole pendant au moins trois mois, et dans la plupart des cas pendant un an. L'hypomagnésémie peut se manifester par des signes cliniques graves tels que fatigue, tétanie, bouffées délirantes, convulsions, sensations vertigineuses, arythmie ventriculaire mais elle peut débuter de façon insidieuse et passer inaperçue. Chez la plupart des patients, l'hypomagnésémie s'est améliorée après supplémentation en magnésium et arrêt de l'IPP.

Chez les patients nécessitant un traitement prolongé ou en cas d'association des IPP avec de la digoxine ou avec des médicaments pouvant induire une hypomagnésémie (par exemple des diurétiques), un dosage du taux de magnésium sanguin doit être envisagé par les professionnels de santé avant de commencer le traitement par l'IPP puis régulièrement pendant le traitement.

### **Risque de fractures**

Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à fortes doses et sur une durée prolongée (>1 an), peuvent augmenter modérément le risque de fracture de la hanche, du poignet et des vertèbres, principalement chez les patients âgés ou en présence d'autres facteurs de risque identifiés. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40 %. Cette augmentation peut être en partie due à d'autres facteurs de risque. Les patients présentant un risque d'ostéoporose doivent être pris en charge conformément aux recommandations en vigueur et recevoir un apport approprié en vitamine D et en calcium.

### **Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS)**

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés à des cas très occasionnels de LECS. Si des lésions se développent, notamment sur les zones cutanées exposées au soleil, et si elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient doit consulter un médecin rapidement et le professionnel de santé doit envisager d'arrêter ESOMEPRAZOLE BIOGARAN. La survenue d'un LECS après traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de LECS avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.

### **Associations avec d'autres médicaments**

L'association de l'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 indispensable, une surveillance clinique étroite est recommandée associée à une augmentation de la dose d'atazanavir à 400 mg avec 100 mg de ritonavir ; une dose maximale de 20 mg d'ésoméprazole ne doit pas être dépassée.

L'ésoméprazole est un inhibiteur du CYP2C19. Au début ou à la fin d'un traitement avec l'ésoméprazole, le risque d'interactions avec les médicaments métabolisés par le CYP2C19 doit être envisagé. Une interaction entre le clopidogrel et l'ésoméprazole a été observée (voir rubrique 4.5). La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. Par précaution, l'utilisation concomitante d'ésoméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée.

En cas de prescription d'un traitement d'ésoméprazole à la demande, l'impact sur les interactions avec d'autres médicaments doit être pris en considération en raison des fluctuations des concentrations plasmatiques de l'ésoméprazole (voir rubrique 4.5).

### **Réactions indésirables cutanées graves**

Des réactions indésirables cutanées graves telles que l'érythème polymorphe (EP), le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET ou syndrome de Lyell), et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (ou DRESS), pouvant mettre en jeu le pronostic vital ont été très rarement rapportées en association avec un traitement par ésoméprazole.

Les patients doivent être informés des signes cliniques ou symptômes évocateurs de telles réactions cutanées graves et immédiatement consulter leur médecin si ces signes ou symptômes sont observés.

En cas de signes cliniques évocateurs, le traitement par ésoméprazole doit être immédiatement arrêté et un traitement médical approprié et une surveillance étroite doivent être mis en place.

Les patients ayant connu un tel épisode de réaction cutanée grave ne doivent plus jamais être exposés à l'ésoméprazole.

### **Interférence avec les tests de laboratoire**

Une augmentation de la concentration en Chromogranine A (CgA) peut interférer lors des tests réalisés pour des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par ESOMEPRAZOLE BIOGARAN doit être arrêté pendant au moins 5 jours avant le dosage de la CgA (voir rubrique 5.1). Si les taux de CgA et de gastrine ne sont pas normalisés 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 du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Ce médicament contient 3,5 µg d'acide benzoïque par gélule. L'acide benzoïque peut accroître le risque d'ictère (jaunissement de la peau et des yeux) chez les nouveau-nés (jusqu'à 4 semaines).

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

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

### **Effets de l'ésoméprazole sur la pharmacocinétique des autres médicaments**

#### **Inhibiteurs de protéase**

Des interactions entre l'oméprazole et certains inhibiteurs de protéases ont été rapportées. L'importance clinique et le mécanisme de ces interactions ne sont pas toujours connus.

L'augmentation du pH gastrique observée lors d'un traitement par oméprazole peut modifier l'absorption des inhibiteurs de protéases. Il existe d'autres mécanismes d'interactions qui se font via l'inhibition du CYP 2C19.

Pour l'atazanavir et le nelfinavir, une diminution des concentrations plasmatiques a été rapportée lorsqu'ils sont associés à l'oméprazole ; l'administration concomitante d'oméprazole et de ces médicaments n'est donc pas recommandée. L'oméprazole (40 mg en une prise par jour) administré en association avec l'atazanavir 300 mg associé au ritonavir 100 mg, chez des volontaires sains, a entraîné une diminution substantielle des concentrations plasmatiques d'atazanavir (approximativement une diminution de 75 % de l'ASC,  $C_{max}$  et  $C_{min}$ ). L'augmentation de la posologie de l'atazanavir à 400 mg n'a pas compensé l'effet de l'oméprazole sur les concentrations plasmatiques de l'atazanavir.

L'association d'oméprazole (20 mg une fois par jour) avec l'atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg chez des volontaires sains a diminué approximativement de 30 % l'exposition à l'atazanavir en comparaison à l'exposition observée avec l'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg une fois par jour administré seul. L'association d'oméprazole (40 mg une fois par jour), a diminué de 36-39 % les moyennes des ASC,  $C_{max}$  et  $C_{min}$  du nelfinavir et de 75-92 % les moyennes des ASC,  $C_{max}$  et  $C_{min}$  de son métabolite pharmacologiquement actif M8.

Du fait de la similarité des effets pharmacodynamiques et des propriétés pharmacocinétiques de l'oméprazole et de l'ésooméprazole, une administration concomitante d'ésooméprazole et d'atazanavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4), et une administration concomitante d'ésooméprazole et de nelfinavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Pour le saquinavir (en association avec le ritonavir), une augmentation de la concentration plasmatique (80-100 %) a été rapportée en association avec l'oméprazole (40 mg une fois par jour). Un traitement avec l'oméprazole 20 mg une fois par jour n'a pas modifié l'exposition au darunavir (associé au ritonavir), ni celle à l'amprenavir (associé au ritonavir).

Un traitement avec l'ésooméprazole 20 mg une fois par jour n'a pas modifié l'exposition à l'amprenavir (associé ou non au ritonavir). Un traitement avec l'oméprazole 40 mg une fois par jour n'a pas modifié l'exposition au lopinavir (associé au ritonavir).

### Méthotrexate

Une augmentation des concentrations de méthotrexate a été observée chez certains patients en cas d'administration concomitante de méthotrexate avec les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Lors de l'administration de fortes doses de méthotrexate, un arrêt provisoire du traitement par ésooméprazole peut être nécessaire.

### Tacrolimus

Une augmentation des concentrations sériques de tacrolimus a été observée lors d'une administration concomitante avec l'ésooméprazole. Une surveillance renforcée des concentrations de tacrolimus ainsi que de la fonction rénale (clairance de la créatinine) doit être effectuée, et la posologie du tacrolimus doit être ajustée si nécessaire.

### Médicaments dont l'absorption est dépendante du pH

L'inhibition de l'acidité gastrique au cours du traitement avec l'ésooméprazole et d'autres IPP pourrait diminuer ou augmenter l'absorption de médicaments si celle-ci est dépendante du pH gastrique. Comme avec les autres médicaments qui diminuent l'acidité intragastrique, l'absorption de certains médicaments, tels que le kétoconazole, l'itraconazole et l'erlotinib peut être diminuée alors que l'absorption de médicaments tels que la digoxine peut augmenter pendant le traitement par ésooméprazole. Un traitement concomitant avec de l'oméprazole (20

mg par jour) et de la digoxine chez des sujets sains a augmenté la biodisponibilité de la digoxine de 10 % (jusqu'à 30 % chez deux des dix sujets). La toxicité de la digoxine a été rarement rapportée. Cependant une attention particulière doit être portée lorsque l'ésoméprazole est donné à fortes doses chez des patients âgés. La surveillance thérapeutique de la digoxine doit donc être renforcée.

### Médicaments métabolisés par le CYP2C19

L'ésoméprazole inhibe le CYP2C19, principal enzyme de métabolisation de l'ésoméprazole. De ce fait, lors d'une administration concomitante avec des médicaments métabolisés par le CYP2C19, tels que le diazépam, le citalopram, l'imipramine, la clomipramine, la phénytoïne, etc., les concentrations plasmatiques de ces médicaments peuvent être augmentées et une réduction des doses peut être nécessaire. Ceci doit être particulièrement pris en compte lorsque l'ésoméprazole est prescrit pour un traitement à la demande.

### Diazépam

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

### Phénytoïne

L'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole conduit à une augmentation de 13 % des concentrations plasmatiques de phénytoïne chez les patients épileptiques. Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques de la phénytoïne lors de la mise en ?uvre ou à l'arrêt du traitement avec l'ésoméprazole.

### Voriconazole

L'oméprazole (à la dose de 40 mg en une prise par jour) a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de voriconazole (un substrat du CYP2C19), avec  $C_{max}$  et  $ASC_?$  augmentés respectivement de 15 et 41 %.

### Cilostazol

Comme l'oméprazole, l'ésoméprazole est un inhibiteur du CYP2C19. Dans une étude en cross over, l'oméprazole, administré à la dose de 40 mg à des sujets sains a augmenté la  $C_{max}$  et l'ASC du cilostazol de 18 % et 26 % respectivement, et de l'un de ses métabolites actifs de 29 % et 69 % respectivement.

### Cisapride

Chez les volontaires sains, l'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole et de cisapride conduit à une augmentation de 32 % de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) et à une prolongation de 31 % de la demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ ) sans augmentation significative du pic plasmatique du cisapride. La légère prolongation de l'espace QTc observée après administration du cisapride seul n'est pas majorée lors de l'administration concomitante du cisapride avec l'ésoméprazole (voir rubrique 4.4).

### Warfarine

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

Cependant depuis la mise sur le marché, quelques cas d'élévation de l'INR cliniquement significatifs ont été rapportés lors d'un traitement concomitant. Une surveillance est recommandée à l'initiation et à la fin du traitement concomitant de l'ésoméprazole avec la warfarine ou d'autres dérivés coumariniques.

### Clopidogrel

Les résultats d'études chez des sujets sains ont montré une interaction pharmacocinétique (PK) / pharmacodynamique (PD) entre le clopidogrel (dose de charge de 300 mg / dose de maintenance de 75 mg par jour) et l'ésoméprazole (40 mg/jour par voie orale), entraînant une diminution d'environ 40 % de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel et une diminution d'environ 14 % de l'inhibition maximale de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP).

Dans une étude chez des sujets sains, une diminution de l'exposition d'environ 40 % du métabolite actif du clopidogrel a été observée lors de la prise d'une association fixe d'ésoméprazole 20 mg et d'acide acétylsalicylique (AAS) 81 mg avec du clopidogrel en comparaison avec le clopidogrel seul. Cependant les niveaux maximum d'inhibition de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP) chez ces patients étaient identiques dans le groupe clopidogrel et le groupe clopidogrel + association fixe (ésoméprazole + acide acétylsalicylique).

Des données contradictoires sur les conséquences cliniques d'une interaction PK/PD de l'ésoméprazole en termes d'événements cardiovasculaires majeurs ont été observées à partir d'études à la fois observationnelles et cliniques. Par mesure de précaution, une utilisation concomitante de clopidogrel doit être déconseillée.

### **Médicaments étudiés sans interaction cliniquement significative**

#### Amoxicilline et quinidine

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

#### Naproxène ou rofécoxib

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

### **Effets des autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'ésoméprazole**

#### Médicaments qui inhibent le CYP2C19 et/ou le CYP3A4

L'ésoméprazole est métabolisé par le CYP2C19 et le CYP3A4. L'administration concomitante d'ésoméprazole avec un inhibiteur du CYP3A4, la clarithromycine (500 mg deux fois par jour) conduit à un doublement de l'aire sous la courbe (ASC) de l'ésoméprazole. L'administration concomitante d'ésoméprazole et d'un inhibiteur combiné du CYP2C19 et du CYP3A4, peut entraîner une augmentation de plus du double du  $C_{max}$  et de l'ASC de l'ésoméprazole. Le voriconazole, inhibiteur des CYP2C19 et CYP3A4 a entraîné une augmentation de l'ASC de l'oméprazole de 280 %.

Un ajustement systématique de la dose d'ésoméprazole n'est pas nécessaire dans l'une ou l'autre de ces situations. Cependant, un ajustement de la dose doit être envisagé chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, et si un traitement au long cours est indiqué.

#### Médicaments qui induisent le CYP2C19 et/ou le CYP3A4



Des médicaments connus pour induire le CYP2C19 ou le CYP3A4 ou les deux (comme la rifampicine et le millepertuis) peuvent conduire à une diminution des taux sériques d'ésoméprazole par augmentation du métabolisme de l'ésoméprazole.

## **Population pédiatrique**

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

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

### **Grossesse**

Les données cliniques lors de grossesses exposées à l'ésoméprazole sont insuffisantes. Les données issues d'études épidémiologiques sur un nombre élevé de grossesses exposées à l'oméprazole, mélange racémique, n'ont révélé aucun effet malformatif ni f?totoxique. Les études chez l'animal avec l'ésoméprazole n'ont révélé aucun effet direct ou indirect malformatif ou embryonnaire/f?tal.

Les études chez l'animal avec le mélange racémique n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects quant à la grossesse, l'accouchement ou le développement postnatal.

ESOMEPRAZOLE BIOGARAN doit être prescrit avec précaution au cours de la grossesse.

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

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

### **Allaitement**

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

### **Fertilité**

Des études conduites chez l'animal avec un 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 des étourdissements (peu fréquent) et une vision trouble (rare) ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Les patients affectés ne devraient pas conduire ou utiliser des machines.

## **4.8. Effets indésirables**

### **Résumé du profil de sécurité**

Maux de tête, douleur abdominale, diarrhées et nausées sont, entre autres, les réactions qui ont été les plus fréquemment rapportées dans les études cliniques (et également lors de son utilisation en post-commercialisation). De plus, le profil de sécurité est similaire pour les différentes formulations, les indications de traitement, les groupes d'âge et les populations de

patients. Aucune réaction indésirable liée à la dose n'a été identifiée.

### **Tableau des effets indésirables**

Les effets indésirables suivants ont été rapportés ou suspectés au cours des essais cliniques de l'ésoméprazole et depuis sa mise sur le marché. Aucun des effets n'a été dose-dépendant. Les effets indésirables sont classés par fréquence : très fréquent ? 1/10 ; fréquent ? 1/100 à < 1/10 ; peu fréquent ? 1/1000 à < 1/100 ; rare ? 1/10000 à < 1/1000 ; très rare < 1/10000 ; indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

<b>Classes de Systèmes d'Organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effet indésirable</b>
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Leucopénie, thrombocytopénie
	Très rare	Agranulocytose, pancytopénie
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angio-?dème, réaction/choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	?dème périphérique
	Rare	Hyponatrémie
	Fréquence indéterminée	Hypomagnésémie (voir rubrique 4.4) ; une hypomagnésémie sévère peut être associée à une hypocalcémie. Une hypomagnésémie peut également être associée à une hypokaliémie.
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Insomnie
	Rare	Agitation, confusion, dépression
	Très rare	Agressivité, hallucinations
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées
	Peu fréquent	Etourdissements, paresthésies, somnolence
	Rare	Troubles du goût
Affections oculaires	Rare	Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées/vomissements, polypes des glandes fundiques (bénins)
	Peu fréquent	Sécheresse buccale
	Rare	Stomatite, candidose gastro-intestinale
	Fréquence indéterminée	Colite microscopique

<b>Classes de Systèmes d'Organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effet indésirable</b>
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques
	Rare	Hépatite avec ou sans ictère
	Très rare	Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients ayant une insuffisance hépatique préexistante
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Dermatite, prurit, rash, urticaire
	Rare	Alopécie, photosensibilisation
	Très rare	Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (ou syndrome de Lyell), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (ou DRESS)
	Fréquence indéterminée	Lupus érythémateux cutané subaigu (voir rubrique 4.4)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres (voir rubrique 4.4)
	Rare	Arthralgies, myalgies
	Très rare	Faiblesses musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	Très rare	Néphrite interstitielle ; chez quelques patients, une insuffisance rénale a été rapportée de façon concomitante
Affections des fonctions reproductives et du sein	Très rare	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rare	Malaise, augmentation de la sudation

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet :

<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

### **4.9. Surdosage**

A ce jour, l'expérience relative à un surdosage volontaire est très limitée. Les symptômes décrits lors d'une prise de 280 mg sont des symptômes gastro-intestinaux et des signes de fatigue. Des doses uniques de 80 mg par jour ont été bien tolérées. Il n'existe pas d'antidote spécifique connu. L'ésoméprazole est fortement lié aux protéines plasmatiques et donc n'est pas aisément dialysable. En cas de surdosage, le traitement sera symptomatique et visera à préserver les fonctions vitales.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les troubles liés à l'acidité, inhibiteurs de la pompe à protons, code ATC : A02BC05.**

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

**Mécanisme d'action**

L'ésoméprazole est une base faible. Il est concentré et converti en forme active dans l'environnement acide des canalicules sécrétoires des cellules pariétales, où il inhibe l'enzyme H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase (la pompe à protons), la sécrétion acide basale et la sécrétion acide stimulée.

**Effets pharmacodynamiques**

Après une prise orale de 20 et 40 mg d'ésoméprazole, l'apparition de l'effet anti-sécrétoire survient dans un délai d'une heure. Après administrations répétées de 20 mg d'ésoméprazole en une prise par jour pendant 5 jours, le débit acide maximal obtenu après stimulation par la pentagastrine est réduit en moyenne de 90 % au 5<sup>ème</sup> jour, 6 à 7 heures après la prise.

Après 5 jours de prises orales de 20 mg et 40 mg d'ésoméprazole, un pH intragastrique supérieur à 4 était maintenu respectivement pendant en moyenne 13 et 17 heures sur 24 heures chez les patients ayant un reflux gastro-œsophagien (RGO) symptomatique. Les pourcentages de patients dont le pH est > 4, pendant au moins 8, 12 et 16 heures sont respectivement de 76 %, 54 % et 24 % avec 20 mg d'ésoméprazole et de 97 %, 92 % et 56 % avec 40 mg d'ésoméprazole.

En utilisant l'aire sous la courbe (ASC), comme paramètre reflétant la concentration plasmatique, une relation entre l'inhibition de la sécrétion gastrique acide et l'aire sous la courbe (ASC) a été démontrée.

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

Une semaine de traitement avec ésoméprazole 20 mg deux fois par jour associé à des antibiotiques appropriés, aboutit à une éradication d'*Helicobacter pylori* chez environ 90 % des patients.

Après un traitement d'éradication d'une semaine, il n'est pas nécessaire de poursuivre une monothérapie par anti-sécrétoire pour obtenir la cicatrisation et la disparition des symptômes en cas d'ulcère duodéal non compliqué.

Dans une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, des patients avec une hémorragie ulcéreuse gastroduodénale confirmée par endoscopie (Forrest Ia, Ib, IIa ou IIb, pour respectivement 9 %, 43 %, 38 % et 10 % des patients) ont été randomisés pour recevoir une solution d'ésoméprazole pour perfusion (n=375) ou un placebo (n=389). Après hémostase endoscopique, les patients recevaient soit 80 mg d'ésoméprazole en perfusion intraveineuse de 30 minutes suivi par une perfusion continue de 8 mg/h pendant 72 heures, soit un placebo. Après la période initiale de 72 heures, tous les patients recevaient de 40 mg d'ésoméprazole per os en ouvert pendant 27 jours pour réduire la sécrétion acide. La survenue d'une récurrence hémorragique dans les 3 jours était de 5,9 % dans le groupe traité par ésoméprazole, comparé à 10,3 % dans le groupe placebo. Après 30 jours de traitement, la survenue d'une récurrence hémorragique dans le groupe traité par ésoméprazole était de 7,7 % versus 13,6 % dans le groupe placebo.

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

de la diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation du taux de CgA peut interférer avec les résultats des examens pour les tumeurs neuroendocrines.

D'après des données publiées, la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons devrait être interrompue entre 5 jours et 2 semaines avant de mesurer le taux de CgA. Le but est de permettre un retour à la normale des taux de CgA qui auraient été artificiellement augmentés par la prise d'IPP.

Une augmentation du nombre de cellules ECL en relation possible avec l'augmentation des concentrations sériques de la gastrine a été observée à la fois chez les enfants et les adultes traités au long cours avec l'ésoméprazole. Les résultats sont considérés comme n'ayant pas de signification clinique.

Lors d'un traitement au long cours par les médicaments anti-sécrétoires, des kystes glandulaires gastriques ont été rapportés avec une fréquence légèrement augmentée. Ces modifications sont une conséquence physiologique d'une inhibition prononcée de la sécrétion acide : elles sont bénignes et apparaissent réversibles.

La diminution de la sécrétion d'acide gastrique, quelle qu'en soit la cause, notamment celle induite par les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), augmente dans l'estomac la quantité de bactéries normalement présentes dans le tube digestif. Le traitement IPP pourrait augmenter légèrement le risque d'infections gastro-intestinales dues à des germes tels que Salmonella et Campylobacter et possiblement dues au Clostridium difficile chez les patients hospitalisés.

## **Efficacité clinique**

Dans deux études versus ranitidine, utilisée comme comparateur actif, une meilleure efficacité avec l'ésoméprazole a été démontrée dans la cicatrisation des ulcères gastriques chez les patients traités par AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de COX-2.

Dans deux études versus placebo, utilisé comme comparateur, une meilleure efficacité avec l'ésoméprazole a été démontrée dans la prévention des ulcères gastroduodénaux chez les patients traités par AINS (âge > 60 ans et/ou antécédents d'ulcère), y compris les inhibiteurs sélectifs de COX-2.

## **Population pédiatrique**

Dans une étude réalisée dans une population pédiatrique (enfants âgés de moins de 1 an à 17 ans) atteints de RGO et recevant un traitement par IPP au long cours, 61 % des enfants ont présenté des niveaux faibles d'hyperplasie des cellules ECL sans signification clinique connue et sans développement d'une gastrite atrophique ou de tumeurs carcinoïdes.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### **Absorption**

L'ésoméprazole est instable en milieu acide. Il s'administre par voie orale sous forme de granules gastro-résistants. In vivo, la conversion en isomère R est négligeable. L'absorption de l'ésoméprazole est rapide, avec un pic plasmatique survenant environ 1 à 2 heures après la prise. La biodisponibilité absolue est de 64 % après administration unique de 40 mg et augmente à 89 % après administrations répétées d'une prise par jour. Les valeurs correspondantes pour 20 mg d'ésoméprazole sont 50 % et 68 % respectivement. La prise d'aliments retarde et diminue l'absorption de l'ésoméprazole bien que cela n'ait pas d'influence significative sur l'effet anti-sécrétoire de l'ésoméprazole.

### **Distribution**

Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre chez le sujet sain est d'environ 0,22 l/kg. La liaison de l'ésoméprazole aux protéines plasmatiques est de 97 %.

## **Biotransformation**

L'ésoméprazole est totalement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP). La majeure partie de son métabolisme est dépendante de l'enzyme polymorphe CYP2C19, responsable de la formation des métabolites hydroxy et déméthyl de l'ésoméprazole. La partie restante est dépendante d'un autre isoenzyme spécifique, le CYP3A4, responsable de la formation de sulfone ésoméprazole, principal métabolite plasmatique.

## **Élimination**

Les paramètres ci-dessous reflètent principalement la pharmacocinétique chez les individus ayant un enzyme CYP2C19 fonctionnel ou métaboliseurs rapides.

La clairance plasmatique totale est d'environ 17 l/h après une dose unique et d'environ 9 l/h après administrations répétées. La demi-vie plasmatique d'élimination est d'environ 1,3 heure après administrations répétées d'une prise par jour. L'ésoméprazole est éliminé totalement du plasma entre deux administrations sans tendance à l'accumulation lors d'une prise par jour.

Les principaux métabolites de l'ésoméprazole n'ont pas d'effet sur la sécrétion gastrique acide. Environ 80 % d'une dose d'ésoméprazole administré par voie orale sont éliminés sous forme de métabolites dans les urines, le reste étant retrouvé dans les fèces. Moins de 1 % de la molécule mère est retrouvé dans les urines.

## **Linéarité/non-linéarité**

La pharmacocinétique de l'ésoméprazole a été étudiée pour des doses allant jusqu'à 40 mg deux fois par jour. L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) augmente avec des administrations répétées d'ésoméprazole. Cette augmentation est dose-dépendante et résulte en une augmentation supérieure à la dose-proportionnalité de l'aire sous la courbe après administrations répétées. Cet effet temps-dépendant et dose-dépendant est dû à une diminution du métabolisme de premier passage et de la clairance systémique probablement causée par une inhibition de l'enzyme CYP2C19 par l'ésoméprazole et/ou son métabolite sulfone.

## **Populations spécifiques**

### **Métaboliseurs lents**

Environ  $2,9 \pm 1,5$  % de la population sont déficients en enzyme CYP2C19 fonctionnel et sont appelés "métaboliseurs lents". Chez ces individus, le métabolisme de l'ésoméprazole est probablement catalysé principalement par le CYP3A4. Après administrations répétées d'une prise par jour de 40 mg d'ésoméprazole, la moyenne de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) est environ 100 % plus élevée chez les métaboliseurs lents que chez les sujets ayant un enzyme CYP2C19 fonctionnel (métaboliseurs rapides). Le pic plasmatique moyen est augmenté d'environ 60 %.

Ces observations n'ont pas de conséquence sur la posologie de l'ésoméprazole.

### **Genre**

Après administration d'une dose unique de 40 mg d'ésoméprazole, la moyenne de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques est d'environ 30 % supérieure chez la femme comparativement à l'homme. Aucune différence entre les sexes n'a été observée après

administrations répétées quotidiennes d'ésoméprazole. Ces observations n'ont pas de conséquence sur la posologie de l'ésoméprazole.

### Insuffisance hépatique

Le métabolisme de l'ésoméprazole des patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée peut être altéré. Le taux de métabolisation est diminué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, résultant en un doublement de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de l'ésoméprazole. Par conséquent, une dose maximale de 20 mg ne doit pas être dépassée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. L'ésoméprazole et ses principaux métabolites ne montrent pas de tendance à l'accumulation avec une seule prise par jour.

### Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients ayant une fonction rénale altérée. Comme le rein est responsable de l'élimination des métabolites de l'ésoméprazole mais pas de l'élimination de la molécule mère, le métabolisme de l'ésoméprazole n'est pas modifié chez les patients avec insuffisance rénale.

### Sujet âgé

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

## **Population pédiatrique**

### Adolescents 12 - 18 ans

Après administration de doses répétées de 20 mg et 40 mg d'ésoméprazole, l'exposition totale (ASC) et le temps d'atteinte des concentrations plasmatiques maximales ( $t_{max}$ ) chez les enfants de 12 à 18 ans sont similaires à ceux observés chez les adultes avec les deux doses d'ésoméprazole

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Les études non cliniques n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme, à partir des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité par administration répétée, de génotoxicité, de potentiel carcinogène, de toxicité sur la reproduction et sur le développement. Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique détaillée ci-après. Les études de carcinogénèse chez le rat avec le mélange racémique ont montré une hyperplasie des cellules ECL gastriques et des tumeurs carcinoïdes. Chez le rat, ces modifications gastriques sont le résultat d'une hypergastrinémie prolongée et importante, secondaire à la réduction de la sécrétion gastrique acide et sont observées chez cet animal lors de traitement au long cours avec des inhibiteurs de la sécrétion acide.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

#### Contenu de la gélule :

Sphères de sucre (saccharose et amidon de maïs)

Hypromellose

Siméticone émulsion 30 % (siméticone, polysorbate 65, méthylcellulose, stéarate de polyéthylène glycol, glycérides, gomme xanthane, acide benzoïque (E210) acide sorbique et acide sulfurique)

Polysorbate 80

Mannitol

Monoglycérides diacétylés

Talc

Dispersion à 30 % de copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1) (copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle, laurilsulfate de sodium et polysorbate 80)

Citrate de triéthyle

Macroglycérides stéariques

#### Enveloppe de la gélule :

Oxyde de fer noir (E172)

Gomme laque

Oxyde de fer jaune (E172)

Dioxyde de titane (E171)

Gélatine.

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

Plaquettes : 2 ans

Flacons :

Avant ouverture du flacon : 2 ans

Après ouverture du flacon : 3 mois.

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

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Flacon : Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Plaquette : A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

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

Flacon (PEHD) muni d'un dessiccant (gel de silice) et fermé par un bouchon sécurité-enfant (PP) blanc. Le flacon est scellé par une feuille en aluminium :

Boîtes de 30, 90 ou 98 gélules.

Flacon (PEHD) fermé par un bouchon (PP) blanc :

Boîtes de 28 gélules.

Plaquettes (PA-Aluminium-PVC/Aluminium) :

Boîtes de 3, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 ou 140 gélules.



Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

### **Administration par sonde gastrique :**

1. Placer le contenu d'une gélule dans une seringue adaptée et remplir la seringue avec environ 25 ml et environ 5 ml d'air. Pour certaines sondes, un volume de 50 ml d'eau est nécessaire pour disperser les granules afin d'éviter l'obstruction de la sonde.
  2. Remuer immédiatement la seringue pendant environ 2 minutes pour disperser les granules.
  3. Maintenir la seringue embout en l'air et vérifier que l'embout n'est pas obstrué par la dispersion.
  4. Raccorder la seringue à la sonde en maintenant la position décrite ci-dessus.
  5. Agiter la seringue, puis la positionner embout vers le bas. Injecter immédiatement 5-10 ml dans la sonde. Puis repositionner la seringue embout vers le haut et l'agiter (la seringue doit être maintenue position embout vers le haut afin d'empêcher l'obstruction de l'embout).
  6. Retourner la seringue embout vers le bas et injecter immédiatement à nouveau 5-10 ml dans la sonde. Répéter cette opération jusqu'à ce que la seringue soit vide.
  7. Remplir de nouveau la seringue avec 25 ml d'eau et 5 ml d'air et répéter l'étape 6, si nécessaire, afin de ne laisser aucun résidu dans la seringue. Pour certaines sondes, un volume de 50 ml d'eau est nécessaire.
- Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

### **Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

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

### **BIOGARAN**

15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE  
92700 COLOMBES

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

- 34009 497 187 0 2 : 14 gélules gastro-résistantes sous plaquettes (PA-Aluminium-PVC/Aluminium).
- 34009 497 188 7 0 : 28 gélules gastro-résistantes sous plaquettes (PA-Aluminium-PVC/Aluminium).
- 34009 579 039 5 4 : 50 gélules gastro-résistantes sous plaquettes (PA-Aluminium-PVC/Aluminium).
- 34009 300 273 0 1 : Flacon (PEHD) de 28 gélules gastro-résistantes.
- 34009 300 273 1 8 : Flacon (PEHD) de 30 gélules gastro-résistantes.

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

**11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

**12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste II