RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 14/04/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ESOMEPRAZOLE BIOGARAN CONSEIL 20 mg, gélule gastrorésistante

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 20 mg d'ésoméprazole (sous forme d'ésoméprazole magnésique dihydraté).

Excipient : saccharose (8,05 mg par gélule), acide benzoïque (E210).

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule gastrorésistante.

Gélule avec une tête jaune opaque et un corps blanc opaque avec une impression en noir « 20 mg » sur la tête et le corps. La gélule contient des microgranules sphériques blanc cassé à grisâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

ESOMEPRAZOLE BIOGARAN CONSEIL est indiqué dans le traitement à court terme des symptômes du reflux gastro-œsophagien (par exemple pyrosis et régurgitation acide) chez l'adulte.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est de 20 mg d'ésoméprazole (une gélule) par jour.

La prise des gélules pendant 2 ou 3 jours consécutifs peut être nécessaire pour obtenir une amélioration des symptômes. La durée du traitement peut aller jusqu'à 2 semaines. Une fois les symptômes disparus, le traitement doit être arrêté.

En cas de persistance des symptômes après 2 semaines de traitement continu, il doit être conseillé au patient de consulter un médecin

Populations spécifiques

Patients présentant une insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. Les patients présentant une insuffisance rénale sévère doivent être traités avec précaution en raison de l'expérience limitée chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Patients présentant une insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Cependant, les patients présentant une insuffisance hépatique sévère doivent être conseillés par un médecin avant de prendre ESOMEPRAZOLE BIOGARAN CONSEIL (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Personnes âgées (> 65 ans)

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de ESOMEPRAZOLE BIOGARAN CONSEIL dans la population pédiatrique de moins de 18 ans dans l'indication « traitement à court terme des symptômes du reflux gastro-œsophagien (par

exemple pyrosis et régurgitation acide) ».

Mode d’administration

Les gélules doivent être avalées entières avec un verre d’eau. Les gélules ne doivent pas être mâchées ni croquées.

Chez les patients ayant des difficultés de déglutition :

Les gélules peuvent être aussi 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 gastro-résistants ne doivent pas être croqués.

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 utilisé de façon concomitante avec le nelfinavir (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Général

Il est conseillé aux patients de prendre un avis médical en cas de :

- Perte de poids significative et non intentionnelle, vomissements répétés, dysphagie, hématémèse ou méléna et en cas de suspicion ou de présence d'un ulcère gastrique, l'éventualité d'une malignité doit être exclue car un traitement avec l'ésoméprazole peut atténuer les symptômes et retarder le diagnostic.
- Antécédents d’ulcère gastrique ou de chirurgie digestive.
- Traitement symptomatique continu contre l’indigestion ou les brûlures d’estomac depuis 4 semaines ou plus.
- Jaunisse ou maladie hépatique grave.
- Apparition de nouveaux symptômes ou de modification récente des symptômes chez des patients âgés de plus de 55 ans.

Les patients souffrant de troubles persistants et récidivants de type digestion difficile (dyspepsie) ou brûlure d’estomac (pyrosis) doivent régulièrement consulter leur médecin. Les patients âgés de plus de 55 ans prenant quotidiennement des médicaments non soumis à prescription en raison d’une digestion difficile ou de brûlures d’estomac doivent en informer leur médecin ou leur pharmacien.

Les patients ne doivent pas prendre ESOMEPRAZOLE BIOGARAN CONSEIL comme médicament préventif au long cours.

Un traitement par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPPs) peut conduire à une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales, notamment à *Salmonella* et *Campylobacter*, et éventuellement à *Clostridium difficile* chez des patients hospitalisés (voir rubrique 5.1).

Les patients doivent consulter leur médecin avant de prendre ce médicament si une endoscopie ou un test respiratoire à l’urée sont prévus.

Association 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. L'utilisation concomitante d'ésoméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée.

Les patients ne doivent pas prendre un autre IPP ou anti-H2 de manière concomitante.

Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS)

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés à des cas très peu fréquents 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 l'ésoméprazole. 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.

Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR)

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) telles que l'érythème polymorphe (EP), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET), la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital ou être mortelles, ont été rapportées dans de très rares cas en association avec un traitement par l'ésoméprazole.

Les patients doivent être informés des signes cliniques et symptômes des réactions cutanées sévères EP/SSJ/NET/DRESS et consulter leur médecin immédiatement s'ils les observent. L'ésoméprazole doit être immédiatement arrêté en cas de signes et symptômes de réactions cutanées sévères et une surveillance étroite/des soins médicaux supplémentaires doivent être assurés au besoin. Le traitement ne doit pas être repris chez les patients atteints d'EP/SSJ/NET/DRESS.

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 avec l'ésoméprazole doit être arrêté pendant au moins 5 jours avant le dosage de la CgA (voir rubrique 5.1). Si les taux de CgA et gastrine ne sont pas normalisés après la mesure initiale, les mesures doivent être répétées 14 jours après l'arrêt du traitement par inhibiteur de pompe à protons.

Excipients

Ce médicament contient du saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies métaboliques rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient 1,78 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

Les études d'interactions ont été réalisées chez l'adulte uniquement.

Effets de l'ésoméprazole sur la pharmacocinétique des autres médicaments

Comme l'ésoméprazole est un énantiomère de l'oméprazole, les interactions rapportées avec l'oméprazole sont à prendre en considération.

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 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 CYP2C19.

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, de la Cmax et de la Cmin). 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 à 39% les moyennes de l'ASC, de la Cmax et de la Cmin du nelfinavir et de 75 à 92% les moyennes de l'ASC, de la Cmax et de la Cmin de

son métabolite pharmacologiquement actif M8. Du fait de la similarité des effets pharmacodynamiques et des propriétés pharmacocinétiques de l'oméprazole et de l'ésoméprazole, une administration concomitante d'ésoméprazole et d'atazanavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4) et une administration concomitante d'ésoméprazole et de nelfinavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Pour le saquinavir (en association avec le ritonavir), une augmentation de la concentration plasmatique (de 80 à 100%) a été rapportée lors d'un traitement concomitant 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'amprénavir (associé au ritonavir).

Un traitement avec l'ésoméprazole 20 mg une fois par jour n'a pas modifié l'exposition à l'amprénavir (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 ésoméprazole peut être nécessaire.

Tacrolimus

Une augmentation des concentrations sériques du tacrolimus a été rapportée en cas d'administration concomitante de tacrolimus et d'ésoméprazole. Une surveillance renforcée des concentrations du tacrolimus et de la fonction rénale (clairance de la créatinine) doit être effectuée, et la dose du tacrolimus doit être adaptée si besoin.

Médicaments dont l'absorption est dépendante du pH

L'inhibition de l'acide gastrique au cours d'un traitement avec l'ésoméprazole et d'autres IPPs pourrait diminuer ou augmenter l'absorption de médicaments si celle-ci est dépendante du pH gastrique. L'absorption de médicaments pris par voie orale tels que le kétoconazole, l'itraconazole et l'erlotinib peut diminuer pendant le traitement par l'ésoméprazole et l'absorption de la digoxine peut augmenter pendant le traitement par l'ésoméprazole.

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). Une toxicité de la digoxine a rarement été rapportée. Cependant une attention particulière doit être portée lorsque l'ésoméprazole est donné à fortes doses chez des patients âgés. La surveillance du traitement par la digoxine doit dès lors être renforcée.

Médicaments métabolisés par le CYP2C19

L'ésoméprazole inhibe le CYP2C19, principale enzyme de métabolisation de l'ésoméprazole. De ce fait, lors d'une administration concomitante avec des médicaments métabolisés par le CYP2C19, tels que la warfarine, la phénytoïne, le citalopram, l'imipramine, la clomipramine, le diazépam, etc., les concentrations plasmatiques de ces médicaments peuvent être augmentées et une réduction des doses peut être nécessaire. Dans le cas du clopidogrel, prodrogue transformée en son métabolite actif via le CYP2C19, les concentrations plasmatiques du métabolite actif peuvent être diminuées.

Warfarine

Un essai clinique a montré que lors de l'administration concomitante 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 isolés 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 des études chez les sujets sains ont montré une interaction pharmacocinétique (PK) / pharmacodynamique (PD) entre le clopidogrel (dose de charge de 300 mg suivie de 75 mg par jour en dose d'entretien) et l'ésoméprazole (40 mg par jour par voie orale), entraînant une diminution de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel de 40% en moyenne et une diminution de l'inhibition maximale de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP) de 14 % en moyenne.

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 maxima d'inhibition de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP) chez ces patients étaient identiques dans les deux

groupes.

Des données contradictoires sur les conséquences cliniques de cette interaction PK/PD en termes de survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs ont été rapportées dans des études observationnelles et cliniques. Par précaution, l'utilisation concomitante de l'ésoméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée.

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 œuvre 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 du voriconazole (un substrat du CYP2C19), avec la Cmax 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 a entraîné 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 (t1/2) sans augmentation significative du pic plasmatique du cisapride. La légère prolongation de l'intervalle QTc observée après administration du cisapride seul n'est pas majorée lors de l'administration concomitante du cisapride avec l'ésoméprazole

Diazépam

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

Médicaments sans interaction cliniquement significative

Amoxicilline et quinidine

L'ésoméprazole n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'amoxicilline et 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'exposition (ASC) à 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 de l'exposition à 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 de l'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 (*Hypericum perforatum*) peuvent conduire à une diminution des taux sériques d'ésoméprazole par augmentation du métabolisme de l'ésoméprazole.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 résultats de grossesse) n'a mis en évidence aucun effet malformatif ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né avec 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).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de l'ésoméprazole pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si l'ésoméprazole/métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de l'ésoméprazole chez les nouveau-nés/nourrissons. L'ésoméprazole ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal avec le mélange racémique d'oméprazole, administré par voie orale, n'indiquent pas d'effet 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 sensations vertigineuses et troubles visuels sont peu fréquents (voir rubrique 4.8). Les patients présentant ce type d'effets indésirables ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Maux de tête, douleur abdominale, diarrhées et nausées font partie des effets indésirables qui ont été le plus fréquemment rapportés lors des études cliniques (et également lors de l'utilisation après commercialisation). De plus, le profil de sécurité d'emploi est similaire pour les différentes formulations, les indications de traitement, les groupes d'âges et les populations de patients. Aucun effet indésirable lié à la dose n'a été identifié.

Résumé tabulé 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. Les effets indésirables sont classés par fréquence selon la convention MedDRA : 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 ; fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Classes de Systèmes d'Organes	Fréquence	Effet indésirable	
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-œdème, réaction/choc anaphylactique	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Œdème périphérique	
	Rare	Hyponatrémie	
	Fréquence indéterminée	Hypomagnésémie, une hypomagnésémie sévère peut être associée à une hypocalcémie ; une hypomagnésémie peut aussi entraîner 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
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques
	Rare	Hépatite avec ou sans ictère
	Très rare	Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère préexistante
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Dermatite, prurit, rash, urticaire
	Rare	Alopécie, photosensibilisation
	Très rare	Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
	Fréquence indéterminée	Lupus érythémateux cutané subaigu (voir rubrique 4.4)
Affections musculosquelettiques et systémiques	Peu fréquent	Fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres (en cas d'utilisation au long cours)
	Rare	Arthralgie, myalgie
	Très rare	Faiblesse musculaire
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 organes de reproduction 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, un traitement symptomatique approprié doit être instauré.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur 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 de la cellule pariétale, où il inhibe l'enzyme H^+K^+-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'effet survient dans un délai d'une heure. Après administrations répétées de 20 mg d'ésoméprazole en une prise par jour pendant 5 jours, le pic moyen d'acide obtenu après stimulation par la pentagastrine diminue de 90 % au 5ème 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 heures et 17 heures sur 24 heures chez les patients souffrant de reflux gastro-œsophagien (RGO) symptomatique. Les pourcentages de patients dont le pH intragastrique s'est maintenu au-dessus de 4, pendant au moins 8, 12 et 16 heures après une prise de 20 mg d'ésoméprazole sont respectivement de 76 %, 54 % et 24 %. Avec une dose de 40 mg, les pourcentages correspondants étaient de 97 %, 92 % et 56 %.

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

Au cours du traitement par les médicaments antisécrétoires, la concentration de gastrine dans le sérum augmente en réponse à la réduction de la sécrétion gastrique acide. Aussi la CgA augmente à cause de la diminution de l'acidité gastrique. Le taux de CgA augmenté peut interférer avec les recherches diagnostiques de tumeurs neuroendocrines.

Des données publiées disponibles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons doivent être arrêtés entre 5 jours et 2 semaines avant les mesures de la CgA, ceci afin de permettre aux taux de CgA qui pourraient être faussement élevés après un traitement par IPP de revenir aux valeurs de référence.

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

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

Efficacité clinique

Il a été démontré que l'ésoméprazole 20 mg, traite efficacement les brûlures d'estomac fréquentes chez les sujets recevant une dose par 24 heures pendant 2 semaines. Dans deux études pivots multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo, 234 sujets ayant des antécédents récents de brûlures d'estomac

fréquentes ont été traités avec 20 mg d'ésoméprazole pendant 4 semaines. Les symptômes associés au reflux acide (tels que les brûlures d'estomac et les régurgitations acides) ont été évalués rétrospectivement sur une période de 24 heures. Dans les deux études, l'ésoméprazole 20 mg a été significativement plus efficace que le placebo sur le critère principal, la résolution complète des brûlures d'estomac définie par l'absence de brûlures d'estomac au cours des 7 jours précédant la visite finale (33,9% - 41,6% vs 11,9% - 13,7% pour le placebo (p< 0,001). Le critère secondaire, à savoir la résolution complète des brûlures d'estomac définie comme l'absence de brûlures d'estomac consignées dans le journal du patient pendant 7 jours consécutifs, était statistiquement significatif aussi bien à la semaine 1 (10,0% - 15,2% vs 0,9% - 2,4% sous placebo, p= 0,014, p< 0,001) qu'à la semaine 2 (25,2% - 35,7% vs 3,4% - 9,0% sous placebo, p< 0,001).

Les autres critères secondaires étaient concordants avec le critère principal, y compris le soulagement des brûlures d'estomac aux semaines 1 et 2, le pourcentage de journées de 24 heures sans brûlures d'estomac aux semaines 1 et 2, la sévérité moyenne des brûlures d'estomac aux semaines 1 et 2 et le temps d'obtention de la première résolution et de la résolution durable des brûlures d'estomac sur une période de 24 heures et pendant la nuit, en comparaison avec le placebo. Environ 78% des sujets recevant 20 mg d'ésoméprazole ont rapporté une première résolution des brûlures d'estomac pendant la première semaine de traitement contre 52% à 58% des sujets sous placebo. Le temps d'obtention d'une résolution durable des brûlures d'estomac, définie par 7 journées consécutives sans brûlure d'estomac depuis la première constatation des brûlures d'estomac, était significativement plus court dans le groupe recevant 20 mg d'ésoméprazole (39,7% - 48,7% au jour 14 vs 11,0% - 20,2% sous placebo). Le temps médian d'obtention de la première résolution des brûlures d'estomac nocturnes était de 1 jour, cette valeur était statistiquement significative par rapport au placebo dans une étude (p = 0,048) et proche de la signification dans l'autre (p = 0,069). Environ 80% des nuits étaient sans brûlures d'estomac pendant toutes les périodes et 90% des nuits étaient sans brûlures d'estomac la deuxième semaine de chaque étude clinique, contre 72,4% à 78,3% pour le placebo. L'évaluation de la résolution des brûlures d'estomac par les investigateurs concordait avec celle des sujets, avec des différences statistiquement significatives entre l'ésoméprazole (34,7% - 41,8%) et le placebo (8,0% - 11,4%). Les investigateurs ont également établi que l'ésoméprazole était significativement plus efficace que le placebo pour résoudre les régurgitations acides (58,5% - 63,6% vs 28,3% - 37,4% pour le placebo) pendant l'évaluation sur 2 semaines.

Suite à l'évaluation thérapeutique globale des patients à la semaine 2, 78,0% - 80,7% des patients recevant l'ésoméprazole 20 mg, contre 72,4% - 78,3% des patients sous placebo, ont déclaré que leur état de santé était amélioré. La majorité d'entre eux ont estimé l'importance de ce changement de Important à Extrêmement Important dans la réalisation de leurs activités de la vie quotidienne (79% - 86% à la semaine 2).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'ésoméprazole est instable en milieu acide. Il s'administre par voie orale sous forme de granules gastrorésistants. *In vivo*, la conversion en isomère R est négligeable. L'absorption de l'ésoméprazole est rapide, avec un pic plasmatique survenant environ 1 à 2 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 antisécrétoire 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 du sulfone ésoméprazole, principal métabolite plasmatique.

Élimination

Les paramètres ci-dessous reflètent principalement le profil 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 d'élimination plasmatique est d'environ 1,3 heures après administrations répétées d'une prise

par jour.

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

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

Sexe

Après 'une dose unique de 40 mg d'ésoméprazole, la moyenne de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps est d'environ 30 % supérieure chez la femme que chez l'homme. Aucune différence entre les sexes n'a été observée après administrations répétées quotidiennes d'ésoméprazole. Ces observations n'ont aucune influence 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 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.

Personnes âgées (> 65 ans)

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie, de sécurité, de toxicologie par administration répétée, de génotoxicité, de potentiel carcinogène, de toxicité sur la reproduction et sur le développement n'ont pas révélé de risque particulier chez l'homme. 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.

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 le rat lors de traitement au long cours avec des inhibiteurs de la sécrétion gastrique acide.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu de la gélule

Sphères de sucre (saccharose, 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

Macrogolglycérides 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

2 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

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

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette (Polyamide-Aluminium-PVC/Aluminium) :

Boîtes de 7 ou 14gélules

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

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 220 365 8 8 : 7 gélules gastrorésistantes sous plaquettes (Polyamide - Aluminium - PVC/Aluminium).
- 34009 220 366 4 9 : 14 gélules gastrorésistantes sous plaquettes (Polyamide - Aluminium - PVC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT 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

Médicament non soumis à prescription médicale.