

## **MONOGRAPHIE DU PRODUIT**

### **Pr MYLAN-ESOMEPRAZOLE**

Esoméprazole en comprimés à libération retardée

esoméprazole à 20 mg et à 40 mg (sous forme d'esoméprazole magnésien trihydraté)

Inhibiteur de l' $H^+$ ,  $K^+$ -  
ATPase

Mylan Pharmaceuticals ULC  
85, chemin Advance  
Etobicoke, ON  
M8Z 2S6

Date de révision : Le 09 février 2018

Numéro de contrôle : 212758

## Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	23
SURDOSAGE .....	27
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	27
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	33
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	33
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	34
ESSAIS CLINIQUES.....	35
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	43
TOXICOLOGIE .....	50
RÉFÉRENCES .....	55
PART III - RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS .....	58

# Pr MYLAN-ESOMEPRAZOLE

esomeprazole en comprimés à libération retardée

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et teneur	Tous les Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé / 20 mg et 40 mg d'esomeprazole	Aucun <i>Voir la section Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

#### Adultes

MYLAN-ESOMEPRAZOLE (esomeprazole en comprimés à libération retardée) est indiqué dans le traitement des affections où une diminution de la sécrétion acide gastrique est nécessaire, comme dans les cas suivants :

- œsophagite par reflux
- traitement d'entretien de l'œsophagite par reflux
- reflux pathologique non érosif (RPNE) (c.-à-d. pyrosis et régurgitations)
- guérison des ulcères gastriques associés aux AINS\*
- réduction du risque d'ulcères gastriques associés aux AINS
- traitement des états pathologiques associés à une hypersécrétion, y compris le syndrome de Zollinger-Ellison
- éradication de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)

MYLAN-ESOMEPRAZOLE, en association avec la clarithromycine et l'amoxicilline, est indiqué dans le traitement des patients porteurs d'un ulcère duodéal associé à une infection

par *Helicobacter pylori* dans le but d'éradiquer *H. pylori* et de guérir l'ulcère. Il a été démontré que l'éradication de *H. pylori* réduit le risque de récurrence de l'ulcère duodénal.

\*Remarque : La supériorité de esoméprazole en comprimés à libération retardée sur la ranitidine à 150 mg deux fois par jour avec l'emploi d'AINS non sélectifs a été démontrée. La supériorité n'a pas été établie avec l'emploi d'AINS sélectifs de la COX-2 seuls en raison du faible nombre de patients analysés dans ce sous-groupe (voir le tableau 10 dans la section Essais cliniques).

### **Enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans**

MYLAN-ESOMEPRAZOLE (esoméprazole en comprimés à libération retardée) est indiqué dans le traitement des affections où une diminution de la sécrétion acide gastrique est nécessaire, comme dans les cas suivants :

- œsophagite par reflux
- reflux pathologique non érosif (RPNE) (c.-à-d. pyrosis et régurgitations)

### **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité à l'esoméprazole, aux benzimidazoles substitués ou à l'un des composants du médicament (voir Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement).
- Quand l'esoméprazole est administré en association avec la clarithromycine et l'amoxicilline pour l'éradication de *Helicobacter pylori*, il faut prendre en considération les contre-indications précisées dans les monographies respectives de ces produits.
- L'administration concomitante avec la rilpivirine est contre-indiquée.

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

#### **Généralités**

En présence de symptômes d'alarme (p. ex. perte de poids non intentionnelle importante, vomissements récurrents, dysphagie, hématurie ou méléna) et/ou d'un ulcère gastrique confirmé ou soupçonné, on doit écarter la possibilité d'une tumeur maligne, car un traitement pourrait atténuer les symptômes et retarder le diagnostic.

#### **Traitement d'association avec des antibiotiques :**

Des cas de colite pseudomembraneuse ont été associés à la prise de presque tous les agents antibactériens, y compris la clarithromycine et l'amoxicilline, qui sont utilisés en association

avec les IPP dans l'éradication de *H. pylori*, et la gravité de ce type de colite varie de légère à susceptible de menacer le pronostic vital. Par conséquent, il importe de considérer ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée consécutive à la prise d'agents antibactériens.

Le traitement avec des agents antibactériens altère la flore intestinale normale du côlon et est susceptible de permettre la croissance excessive de *Clostridia*. Des études indiquent qu'une toxine produite par *Clostridium difficile* est une cause principale de «colite associée aux antibiotiques».

Une fois qu'un diagnostic de colite pseudomembraneuse a été établi, il convient de prendre les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas légers de colite pseudomembraneuse réagissent généralement à l'arrêt du traitement. Dans les cas de colites modérées à graves, il convient de considérer l'administration de liquides et d'électrolytes, de suppléments protéinés ainsi que d'un traitement avec un agent antibactérien cliniquement efficace contre la colite associée à *Clostridium difficile*.

La baisse de l'acidité gastrique par quelque moyen que ce soit, notamment par la prise d'un inhibiteur de la pompe à protons, est associée à une hausse du nombre de bactéries gastriques normalement présentes dans le tube digestif. Le traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut entraîner une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales par *Salmonella* et *Campylobacter*, par exemple, et possiblement par *Clostridium difficile*.

### **Diarrhée associée à *Clostridium difficile***

La baisse de l'acidité gastrique par quelque moyen que ce soit, notamment par la prise d'un inhibiteur de la pompe à protons, est associée à une hausse dans l'estomac du nombre de bactéries normalement présentes dans le tube digestif. Le traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut entraîner un risque accru d'infections gastro-intestinales, notamment *Salmonella*, *Campylobacter* et *Clostridium difficile*.

On a observé un risque accru d'infection par *Clostridium difficile* (ICD) et de diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD) avec l'emploi d'IPP dans plusieurs études par observation. On devrait envisager une ICD/DACD comme diagnostic différentiel dans le cas d'une diarrhée qui ne s'atténue pas. Les facteurs de risque additionnels d'ICD et de DACD comprennent une hospitalisation récente, l'utilisation d'antibiotiques, la vieillesse et la présence de maladies concomitantes.

On devrait prescrire les IPP à la dose la plus faible et pendant la plus courte période requise pour la maladie à traiter, et le traitement continu par IPP devrait être réévalué afin de déterminer si celui-ci demeure bénéfique.

### **Utilisation concomitante de clopidogrel :**

Les résultats d'études réalisées chez des sujets sains ont révélé une interaction pharmacocinétique/pharmacodynamique entre le clopidogrel (dose d'attaque de 300 mg/dose d'entretien de 75 mg/jour) et l'esoméprazole (40 mg une fois par jour) entraînant une baisse de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel de 40 % en moyenne et une diminution de l'inhibition maximale de l'agrégation plaquettaire (provoquée par l'ADP) de 14 % en moyenne. À la lumière de ces données, l'utilisation concomitante d'esoméprazole et de clopidogrel devrait être évitée (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### **Utilisation concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et de méthotrexate :**

La littérature médicale semble indiquer que l'utilisation concomitante d'IPP et de méthotrexate (principalement à dose élevée) peut augmenter les taux sériques de méthotrexate et/ou de son métabolite et les maintenir élevés, ce qui pourrait entraîner des effets toxiques du méthotrexate. Un arrêt temporaire du traitement par IPP peut être envisagé chez certains patients recevant un traitement par une dose élevée de méthotrexate (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### **Cancérogenèse et mutagenèse**

Des études sur la toxicité de l'oméprazole à long terme ont révélé que son organe cible était la muqueuse gastrique. Le pouvoir cancérogène de l'esoméprazole a été évalué à partir des études sur l'oméprazole. L'étude de 24 mois sur le pouvoir cancérogène chez le rat a mis en évidence des carcinoïdes à cellules ECL chez certains animaux qui avaient reçu de 14 à 140 mg/kg/jour pendant leur durée de vie normale. Ces carcinoïdes s'accompagnaient d'une hyperplasie des cellules ECL. Aucun carcinoïde de ce genre n'a été observé durant l'étude sur le pouvoir cancérogène chez la souris ni durant les études de toxicité générale à long terme (jusqu'à 7 ans) chez le chien.

Un grand nombre d'études ont révélé qu'une hypergastrinémie prononcée et persistante était la cause de l'apparition des carcinoïdes à cellules ECL gastriques chez le rat. De tels carcinoïdes ont été constatés après l'administration d'autres inhibiteurs de la sécrétion acide, comme des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> et d'autres inhibiteurs de la pompe à protons, à des rats pendant toute leur vie. Une fundusectomie partielle a donné lieu à une hypergastrinémie et à des carcinoïdes à cellules ECL gastriques dans le reste de la muqueuse du fundus, vers la fin de la vie des rats.

Le traitement de plus de 800 patients avec esoméprazole en comprimés à libération retardée pendant une période maximale de 1 an n'a pas entraîné de modifications pathologiques notables des cellules endocrines pariétales de l'estomac. Le traitement de courte ou de longue durée (jusqu'à 11 ans) d'un nombre limité de patients avec le racémate (oméprazole) en gélules n'a pas produit de modifications pathologiques significatives des cellules endocrines pariétales de l'estomac.

Pendant un traitement avec un antisécrétoire, quel que soit l'agent, il y a augmentation des taux sériques de gastrine en réponse à la diminution de la sécrétion acide. L'effet de esoméprazole en comprimés à libération retardée sur la gastrinémie a été évalué chez quelque 2700 patients au cours d'essais cliniques ayant duré jusqu'à 8 semaines et chez plus de 1300 patients au cours d'essais cliniques ayant duré de 6 à 12 mois (doses quotidiennes de 20 mg ou de 40 mg). Le taux moyen de gastrine à jeun a augmenté en fonction de la dose. Cette hausse a atteint un plateau (environ 100 pg/mL) après 2 à 3 mois de traitement, et la gastrinémie est revenue aux valeurs initiales (environ 30 à 40 pg/mL) dans les 4 semaines qui ont suivi l'arrêt du traitement.

### **Interactions médicamenteuses avec des antirétroviraux**

Il a été rapporté que les IPP interagissent avec certains antirétroviraux. L'importance clinique de ces interactions et les mécanismes qui les sous-tendent ne sont pas toujours connus. Une variation du pH gastrique pourrait modifier l'absorption de l'antirétroviral. D'autres mécanismes pouvant être à l'origine de ces interactions sont liés au CYP 2C19.

#### **Rilpivirine :**

L'administration concomitante est contre-indiquée en raison d'une diminution importante de l'exposition à la rilpivirine et d'une perte de l'effet thérapeutique (voir CONTREINDICATIONS).

#### **Atazanavir et nelfinavir :**

L'administration concomitante avec l'atazanavir ou le nelfinavir n'est pas recommandée en raison d'une diminution de l'exposition à l'atazanavir et au nelfinavir (voir les monographies de REYATAZ ET VIRACEPT).

Si l'administration concomitante de Mylan-Esomeprazole et de l'atazanavir est jugée indispensable, il est recommandé d'assurer une surveillance clinique étroite avec l'emploi d'une dose de 400 mg d'atazanavir/de 100 mg de ritonavir; la dose de Mylan-Esomeprazole ne doit pas dépasser l'équivalent d'une dose d'oméprazole de 20 mg par jour (voir la monographie de REYATAZ).

#### **Saquinavir :**

Si Mylan-Esomeprazole est administré en concomitance avec du saquinavir/ritonavir, la prudence est de mise et une surveillance des effets toxiques possibles associés au saquinavir est recommandée, y compris : symptômes gastro-intestinaux, augmentation des triglycérides, thrombose veineuse profonde et allongement de l'intervalle QT. Du point de vue de l'innocuité, on devrait envisager une réduction de la dose de saquinavir en fonction de chaque patient (voir la monographie d'INVIRASE).

### **Troubles endocriniens et métaboliques**

Hypomagnésémie, hypokaliémie et hypocalcémie : L'utilisation chronique d'IPP peut causer de l'hypomagnésémie. De plus, des cas d'hypokaliémie et d'hypocalcémie, d'autres troubles électrolytiques accompagnant l'hypomagnésémie, ont aussi été signalés dans la littérature.

Carence en cyanocobalamine (vitamine B<sub>12</sub>) : L'usage prolongé d'IPP pourrait nuire à l'absorption de la vitamine B<sub>12</sub> liée aux protéines et pourrait contribuer à l'apparition d'une carence en cyanocobalamine (vitamine B<sub>12</sub>).

### **Système immunitaire**

#### **Lupus érythémateux cutané subaigu :**

Des cas de lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) ont été signalés à l'emploi des IPP. Si des lésions apparaissent, surtout dans les régions de la peau exposées au soleil et si elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient doit tenter immédiatement d'obtenir une aide médicale et le professionnel de la santé doit envisager de mettre fin au traitement par Mylan-Esomeprazole. La survenue du LECS lors d'un traitement antérieur par un IPP peut augmenter le risque de LECS avec d'autres IPP (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit).

### **Interférence avec les examens de laboratoire**

Pendant un traitement avec un antisécrétoire, les taux de chromogranine A (CgA) augmentent en raison de la baisse de l'acidité gastrique. L'augmentation des taux de CgA peut interférer avec les analyses de dépistage des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter une telle interférence, le traitement par Mylan-Esomeprazole doit être interrompu 14 jours avant les mesures du taux de CgA (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### **Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif**

Fracture osseuse : Plusieurs études par observation publiées portent à croire que le traitement par un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) pourrait être associé à une augmentation du risque de fractures de la hanche, du poignet ou de la colonne liées à l'ostéoporose. Le risque de fractures a été plus important chez les patients ayant reçu une dose élevée, définie comme plusieurs doses quotidiennes d'IPP, et chez ceux dont le traitement était prolongé (un an ou plus). Lors d'un traitement par un IPP, les patients devraient recevoir la plus faible dose possible pendant la plus courte durée possible, selon l'affection traitée. Les patients à risque de fractures liées à l'ostéoporose doivent être pris en charge selon les lignes directrices de traitement établies (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et EFFETS INDÉSIRABLES).

### **Cas particuliers**

**Grossesse :** L'innocuité de l'esoméprazole magnésien en comprimés à libération retardée chez la femme enceinte reste à établir. Il ne faut pas administrer esoméprazole en comprimés à libération retardée aux femmes enceintes à moins que les avantages escomptés ne l'emportent sur les risques.

**Allaitement :** Aucune étude n'a été effectuée en vue de découvrir si l'esoméprazole était sécrété ou non dans le lait humain. En fait, aucune étude n'a été menée chez les femmes qui allaitent. Par conséquent, on ne doit pas administrer esoméprazole en comprimés à libération retardée aux femmes qui allaitent à moins qu'un tel traitement ne soit jugé essentiel.

**Enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans :** L'emploi de l'esoméprazole magnésien chez les enfants et les adolescents âgés de 1 à 17 ans dans le traitement à court terme (jusqu'à 8 semaines) du RGO pathologique est étayé par l'extrapolation de résultats déjà inclus dans la monographie actuellement approuvée et obtenus à partir : a) d'études adéquates et bien contrôlées menées auprès d'adultes qui appuient l'approbation de esoméprazole en comprimés à libération retardée chez les adultes, et aussi : b) d'études pharmacocinétiques et sur l'innocuité chez les enfants et les adolescents (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables au cours d'essais cliniques, Enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Cas particuliers, Enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans et ESSAIS CLINIQUES, Enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans).

À l'heure actuelle, il n'y a pas de données chez les enfants âgés de 1 à 11 ans atteints d'insuffisance hépatique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Cas particuliers).

L'innocuité et l'efficacité d'esoméprazole en comprimés à libération retardée n'ont pas encore été établies chez les enfants < 1 an.

**Personnes âgées (> 71 ans) :** Le métabolisme de l'esoméprazole magnésien n'est pas nettement différent chez les personnes âgées. Après l'administration orale répétée de 40 mg d'esoméprazole en comprimés à libération retardée, les valeurs de l'ASC et de la  $C_{max}$  mesurées chez des sujets âgés sains (6 hommes et 8 femmes entre 71 et 80 ans) étaient similaires aux valeurs mesurées auparavant chez des patients jeunes atteints de RGO pathologique (les ratios des valeurs mesurées chez les sujets âgés sains et les sujets jeunes atteints de RGO pathologique étaient de 1,25 pour l'ASC et de 1,18 pour la  $C_{max}$ ). Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la dose chez les personnes âgées.

Il faut sopeser les bienfaits des IPP en regard du risque accru de fractures étant donné que les patients de cette catégorie peuvent être déjà à risque élevé de fractures liées à l'ostéoporose. Si l'utilisation d'IPP est nécessaire, les patients doivent être pris en charge avec prudence selon les lignes directrices de traitement établies (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et EFFETS INDÉSIRABLES).

**Sexe :** Les valeurs de l'ASC et de la  $C_{max}$  à l'état d'équilibre étaient légèrement plus élevées (13 %) chez les femmes que chez les hommes. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose en fonction du sexe de la personne.

**Insuffisance hépatique :** Le métabolisme de l'esoméprazole magnésien est similaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh) et

chez les patients atteints de RGO symptomatique dont la fonction hépatique est normale. En présence d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh), il y a ralentissement du métabolisme de l'esoméprazole, ce qui double l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique de l'esoméprazole en fonction du temps. Dans ces cas graves, la demi-vie d'élimination plasmatique reste très courte (3 heures) par rapport à l'intervalle d'administration (24 heures). L'esoméprazole et ses principaux métabolites n'ont pas tendance à s'accumuler avec une prise unique quotidienne. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose en présence d'une insuffisance hépatique légère ou modérée. En règle générale, on ne doit pas dépasser une dose quotidienne de 20 mg dans les cas d'insuffisance hépatique grave (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**Insuffisance rénale :** Comme le rein est responsable de l'excrétion des métabolites de l'esoméprazole, mais pas de l'élimination de la molécule mère, le métabolisme de l'esoméprazole ne devrait pas être modifié par une insuffisance rénale. L'esoméprazole étant fortement lié aux protéines, on ne s'attend pas à ce qu'il soit facilement dialysable. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose dans les cas d'insuffisance rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**Métabolisme lent :** Les isozymes CYP 2C19 et CYP 3A4 sont responsables du métabolisme de l'esoméprazole. Le CYP 2C19, qui est impliqué dans le métabolisme de tous les inhibiteurs de la pompe à protons actuellement sur le marché, présente un polymorphisme. On décrit comme «métaboliseurs lents» les quelque 3 % des personnes de race blanche et les 15 à 20 % des personnes asiatiques chez qui le CYP 2C19 est absent. À l'état d'équilibre, le ratio entre l'ASC chez les métaboliseurs lents et l'ASC dans le reste de la population est de 2 environ. Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la dose de l'esoméprazole magnésien en fonction du CYP 2C19.

### **Surveillance et tests de laboratoire**

La documentation clinique relative à esoméprazole en comprimés à libération retardée ne justifie pas le recours à une surveillance ou à des tests de laboratoire de routine pour vérifier la réponse au traitement (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS – Cancérogenèse et mutagenèse pour connaître les effets de magnésium de esoméprazole sur les taux sériques de gastrine et EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables après la commercialisation du produit pour connaître les effets sur la fonction hépatique).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu**

L'esoméprazole magnésien est bien toléré. La majorité des effets indésirables rapportés étaient légers et transitoires, et ne présentaient pas de lien constant avec le traitement.

Des effets indésirables ont été notés au cours d'essais cliniques contrôlés regroupant > 8500 patients adultes exposés à l'esoméprazole magnésien. Pendant les études de phase I, > 1200 sujets/patients adultes ont aussi été exposés à l'esoméprazole magnésien. Parmi les

effets indésirables qui se sont produits à une fréquence supérieure à 1 % au cours des études cliniques, seuls les céphalées, la diarrhée, la flatulence, les douleurs abdominales, les nausées, les vomissements, les étourdissements et la sécheresse de la bouche seraient associés à l'usage de l'esoméprazole magnésien.

Des effets indésirables ont été notés durant une étude clinique menée auprès de 109 enfants âgés de 1 à 11 ans exposés à l'esoméprazole magnésien. Parmi les effets indésirables qui se sont produits à une fréquence supérieure à 1 % au cours des études cliniques, seules la diarrhée, les céphalées et la somnolence ont été associées à l'usage de l'esoméprazole magnésien. L'innocuité n'a soulevé aucune nouvelle inquiétude. Des effets indésirables ont aussi été notés durant un essai clinique mené auprès de 149 adolescents âgés de 12 à 17 ans exposés à l'esoméprazole magnésien. Il est ressorti que le profil de manifestations indésirables liées au traitement a été comparable à celui observé chez les adultes.

### **Effets indésirables signalés au cours d'essais cliniques**

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux des effets indésirables observés ne reflètent pas les taux observés en pratique; ils ne doivent donc pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'approximation des taux.

#### ***Adultes***

Les effets indésirables suivants (fréquence supérieure à 1 %) ont été rapportés, sans égard à la relation causale, durant des essais cliniques contrôlés de courte durée (jusqu'à 8 semaines) qui ont réuni 5668 patients :

**Tableau 1 Pourcentage de patients traités avec esoméprazole en comprimés à libération retardée rapportant des effets indésirables (fréquence supérieure à 1 %), sans égard à la relation causale, au cours d'essais cliniques de courte durée (jusqu'à 8 semaines).**

Effet indésirable	Toutes les études	Études contrôlées par placebo	
	Esoméprazole en comprimés à libération retardée (20 et 40 mg) n = 5668 (%)	Esoméprazole en comprimés à libération retardée (20 et 40 mg) n = 470 (%)	Placebo n = 240 (%)
<b>Organisme entier</b>			
Céphalées	8,4	6,6	7,5
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>			
Diarrhée	5,7	5,7	4,2
Douleurs abdominales	3,6	5,7	2,5
Nausées	3,5	5,1	5,4
Flatulence	3,3	3,2	-
Gastrite	2,1	-	-
Constipation	1,6	1,7	1,3
Vomissements	1,4	1,1	1,7
Sécheresse de la bouche	1,3	1,3	-
<b>Troubles respiratoires</b>			
Infection respiratoire	3,8	1,9	3,8
Sinusite	1,7	2,8	2,5
Pharyngite	1,3	0,4	1,3
<b>Troubles neurologiques</b>			
Étourdissements	1,2	0,9	1,7
<b>Mécanisme de résistance</b>			
Infection virale	1,1	-	0,4

Lors d'essais cliniques d'une durée maximale de 6 mois, les effets indésirables suivants ont été signalés.

**Tableau 2 Pourcentage de patients traités avec esoméprazole en comprimés à libération retardée rapportant des effets indésirables (fréquence supérieure à 3 %), sans égard à la relation causale, au cours d'essais cliniques d'une durée maximale de 6 mois.**

<b>Effet indésirable</b>	<b>Esoméprazole en comprimés à libération retardée (20 et 40 mg) n = 519 (%)</b>	<b>Placebo n = 169 (%)</b>
<b>Organisme entier</b>		
Céphalées	6,6	4,1
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Gastrite/aggravation d'une gastrite*	6,2	5,3
Flatulence	5,0	1,8
Diarrhée	6,7	3,0
Douleurs abdominales	3,7	2,4
Nausées/aggravation des nausées	4,8	2,4
Vomissements/aggravation des vomissements	3,3	1,2
<b>Troubles respiratoires</b>		
Infection respiratoire	8,5	3,0
Sinusite	4,2	1,8
<b>Mécanisme de résistance</b>		
Infection virale	3,7	1,8
<b>Divers</b>		
Accident et/ou blessure	3,7	1,8

\*évaluation endoscopique

De plus, les effets indésirables suivants (sans égard à la relation causale) ont été rapportés avec l'esoméprazole magnésien à une fréquence supérieure à 1 % dans ces mêmes études à long terme (n = 519) : éruptions cutanées, fractures, hernie, étourdissements, duodénite, dyspepsie, douleurs épigastriques, hausse des taux sériques de gastrine, gastro-entérite, coloration anormale de la muqueuse gastro-intestinale, trouble œsophagien, trouble dentaire, hausse de la SGPT (transaminase glutamique-pyruvique sérique), hypertension, toux, rhinite, anémie, néoplasie gastro-intestinale bénigne, dorsalgie, douleurs thoraciques et fatigue.

L'expérience clinique acquise chez plus de 800 patients traités avec des doses de 40 mg de esoméprazole en comprimés à libération retardée pendant un maximum de 1 an a révélé un profil d'effets indésirables similaire à celui qui avait été observé durant les essais de courte durée. Outre les effets indésirables susmentionnés, les effets indésirables suivants ont été rapportés (à une fréquence supérieure à 1 %), sans égard à la relation causale (durée moyenne du traitement = 294 jours) : accident/blessure (7,6 %), douleurs (4,3 %), infection des voies urinaires (3,7 %), bronchite (3,6 %), arthralgie (2,9 %), hypertension (2,6 %), allergie (2,1 %), insomnie (2,1 %), hypercholestérolémie (2,0 %), anxiété (1,7 %), reflux gastro-œsophagien (1,6 %), fièvre (1,5 %), infection de l'oreille (1,5 %), trouble de type grippal (1,4 %), myalgie (1,2 %), arthropathie (1,1 %), dyspnée (1,1 %) et surdose (1,1 %).

### **Traitement d'association en vue de l'éradication de *H. pylori***

Dans le cadre d'études cliniques, 446 patients ont reçu esoméprazole en comprimés à libération retardée en association avec l'amoxicilline et la clarithromycine pendant 7 jours. Les effets indésirables suivants ont été rapportés (à une fréquence supérieure à 1 %), sans égard à la relation causale : diarrhée (21,5 %), altération du goût (12,6 %), céphalées (3,6 %), sécheresse de la bouche (3,4 %), hausse de la SGPT (1,8 %), flatulence (1,6 %), nausées (1,3 %), stomatite (1,3 %), vomissements (1,1 %) et pharyngite (1,1 %). Il faut toutefois souligner que l'altération du goût est souvent associée à un traitement par la clarithromycine et que les antibiotiques entraînent fréquemment de la diarrhée.

Quand MYLAN-ESOMEPRAZOLE est administré en association avec l'amoxicilline et la clarithromycine, il faut consulter et suivre les monographies de ces deux antibiotiques.

### **Guérison des ulcères gastriques associés au traitement par AINS**

Les données présentées dans cette section sont tirées de deux études de courte durée sur la guérison des ulcères gastriques menées auprès de 836 patients.

**Tableau 3 Pourcentage de patients rapportant des effets indésirables qui, selon l'évaluation de l'investigateur, avaient une relation causale raisonnable avec le traitement (fréquence supérieure à 1 %) dans des essais cliniques de courte durée (jusqu'à 8 semaines) sur la guérison des ulcères gastriques associés au traitement par AINS.**

<b>Effet indésirable</b>	<b>Esoméprazole en comprimés à libération retardée (20 et 40 mg/jour) n = 556 (%)</b>	<b>Ranitidine (150 mg 2 f.p.j.) n = 280 (%)</b>
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Flatulence	2,5	3,6
Gastrite	1,8	0,7
Diarrhée	1,6	0,7

Effet indésirable	Esomeprazole en comprimés à libération retardée (20 et 40 mg/jour) n = 556 (%)	Ranitidine (150 mg 2 f.p.j.) n = 280 (%)
Dyspepsie/aggravation de la dyspepsie	1,6	2,5

Les effets indésirables suivants se sont produits (fréquence inférieure à 1 % pour esomeprazole en comprimés à libération retardée) au cours des essais cliniques sur la guérison des ulcères gastriques associés au traitement par AINS et ont été considérés comme ayant une relation causale par l'investigateur :

**Troubles gastro-intestinaux :** douleurs abdominales, douleurs épigastriques, rétention gastrique, ulcère gastrique, reflux gastro-œsophagien, nausées, aggravation d'un ulcère gastro-duodéal

**Troubles hépatiques et biliaires :** dysfonctionnement hépatique, hausse de la SGOT, hausse de la SGPT

**Troubles métaboliques et nutritionnels :** hausse de la phosphatase alcaline

**Troubles neurologiques :** céphalées

**Troubles psychiatriques :** insomnie

**Organes des sens :** altération du goût

Les manifestations indésirables suivantes (considérées indépendantes de l'esomeprazole par l'investigateur) ont chacune été rapportées à une fréquence supérieure à 1 % au cours des essais cliniques sur la guérison des ulcères gastriques : aggravation d'un ulcère gastrique, coloration anormale de la muqueuse gastro-intestinale, symptômes gastro-intestinaux sans autre précision, sténose de l'œsophage, œsophagite, vomissements, constipation, duodénite, éruptions cutanées, anxiété, pharyngite, infection respiratoire, sinusite, infection des voies urinaires, accident et/ou blessure et dorsalgie.

De plus, les manifestations indésirables suivantes potentiellement graves (considérées indépendantes de l'esomeprazole par l'investigateur) ont été rapportées au cours des mêmes études : aggravation d'une insuffisance cardiaque, hypertension ou aggravation de l'hypertension, syncope, arythmie, bradycardie, fibrillation auriculaire, palpitations ou aggravation des palpitations.

### **Réduction du risque d'ulcères gastriques associés au traitement par AINS**

Les données présentées dans cette section sont tirées de deux études de longue durée sur la réduction du risque d'ulcères menées auprès de 1390 patients.

**Tableau 4 Pourcentage de patients rapportant des effets indésirables qui, selon l'évaluation de l'investigateur, avaient une relation causale raisonnable avec le traitement (fréquence supérieure à 1 %) dans des essais cliniques de longue durée (jusqu'à 6 mois) sur la réduction du risque d'ulcères gastriques associés au traitement par AINS.**

Effet indésirable	Esoméprazole en comprimés à libération retardée (20 et 40 mg/jour) n = 936 (%)	Placebo n = 454 (%)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Flatulence	4,0	3,7
Gastrite/aggravation d'une gastrite	2,2	2,9
Symptômes gastro-intestinaux	2,0	2,6
Reflux gastro-œsophagien	1,9	3,5
Dyspepsie/aggravation de la dyspepsie	1,9	3,7
Nausées/aggravation des nausées	1,7	2,0
Douleurs abdominales	1,4	0,9
Diarrhée	1,1	0,9

Les effets indésirables suivants se sont produits (fréquence inférieure à 1 % pour l'esoméprazole magnésien) au cours des essais cliniques sur la réduction du risque d'ulcères gastriques associés au traitement par AINS et ont été considérés comme ayant une relation causale par l'investigateur :

**Organisme entier :** asthénie, dorsalgie

**Troubles sanguins :** anémie, leucopénie, thrombocytopénie

**Troubles gastro-intestinaux :** constipation, défécation impérieuse, duodénite, douleurs épigastriques, éructations, rétention gastrique, ulcère gastrique, sécheresse de la bouche, coloration anormale de la muqueuse gastro-intestinale, selles fréquentes, vomissements

**Troubles hépatiques et biliaires :** hausse des enzymes hépatiques sans autre précision, hausse de la SGOT, hausse de la SGPT

**Troubles métaboliques et nutritionnels :** déshydratation, perte de poids, gain de poids

**Néoplasmes :** néoplasme du tube digestif

**Troubles neurologiques :** étourdissements, céphalées, hyperesthésie, vertige

**Troubles psychiatriques :** anorexie, augmentation de l'appétit, insomnie, troubles du sommeil

**Mécanisme de résistance :** *Herpes simplex*

**Peau :** éruptions cutanées

**Organes des sens :** altération du goût

Les manifestations indésirables suivantes (considérées indépendantes de l'esoméprazole par l'investigateur) ont chacune été rapportées à une fréquence supérieure à 1 % au cours des essais cliniques sur la réduction du risque d'ulcères gastriques : arthralgie, arthrose, aggravation de la polyarthrite rhumatoïde, crampes, myalgie, éruptions cutanées, urticaire, étourdissements, céphalées, neuropathie, insomnie, constipation, duodénite, douleurs épigastriques, lésion à la muqueuse gastrique sans autre précision, coloration anormale de la muqueuse gastro-intestinale, trouble œsophagien, œsophagite, vomissements, sécheresse de la bouche, hausse de la SGOT, hausse de la SGPT, bronchite, toux, dyspnée, pharyngite, infection respiratoire, sinusite, anémie, thrombocythémie, mictions fréquentes, infection des voies urinaires, néoplasme gastro-intestinal bénin, accident et/ou blessure, dorsalgie, douleur thoracique, fatigue, œdème périphérique, douleur et complications postopératoires.

De plus, les manifestations indésirables suivantes potentiellement graves (considérées indépendantes de l'esoméprazole par l'investigateur) ont été rapportées au cours des mêmes études : insuffisance cardiaque, hypertension ou aggravation de l'hypertension, tachycardie, palpitations, fibrillation auriculaire, extrasystoles, bradycardie, arythmie, fibrose myocardique, troubles coronariens, syncope, thrombocytopénie, leucopénie et lithiase biliaire.

### **Syndrome de Zollinger-Ellison**

Dans une étude clinique ouverte d'une durée de 12 mois et menée auprès de 21 patients atteints du syndrome de Zollinger-Ellison ou d'hypersécrétion idiopathique, des cas isolés des manifestations indésirables suivantes, n'ayant pas déjà été mentionnées pour d'autres indications, ont été rapportés avec l'usage de esoméprazole en comprimés à libération retardée, sans égard à la relation causale : rigidité abdominale, asthme, œsophage de Barrett, tumeur carcinoïde de l'estomac, syndrome du tunnel carpien, dépression, gastrite érosive, abcès gingival, hématurie, hyperparathyroïdie, hypoesthésie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hypothyroïdie, diminution du volume moyen des cellules, méléna, spasmes musculaires, progression des néoplasmes, ostéoporose, parathésie, douleur pharyngo-laryngée, douleur postopératoire, protéinurie, prurit, rhinorrhée.

### **Effets indésirables signalés peu souvent au cours des essais cliniques (< 1 %)**

**Peau** : dermatite, prurit et urticaire

**Troubles neurologiques** : paresthésie

### **Effets indésirables rares survenus au cours des essais cliniques (< 0,1 %)**

**Organisme entier** : malaise

**Troubles métaboliques et nutritionnels** : hyponatrémie

### **Effets indésirables très rares survenus au cours des essais cliniques (< 0,01 %)**

**Organisme entier** : faiblesse musculaire

**Troubles hépatiques et biliaires** : encéphalopathie hépatique

## **Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques**

Voir EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Cancérogenèse et mutagenèse.

### ***Enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans***

#### **Enfants âgés de 1 à 11 ans atteints de reflux gastro-œsophagien (RGO) pathologique**

Des effets indésirables ont été notés au cours d'une étude clinique menée auprès de 109 enfants âgés de 1 à 11 ans exposés à esoméprazole en comprimés à libération retardée. On a rapporté un nombre accru de manifestations indésirables (sans égard à la relation causale) dans les groupes de traitement > 20 kg (âge moyen de 8,4 ans) par rapport au groupe de traitement < 20 kg (âge moyen de 2,3 ans). Toutefois, on n'a observé aucune différence dans la nature des manifestations indésirables rapportées selon le groupe d'âge ou le groupe d'administration. Les effets indésirables les plus courants (sans égard à la relation causale) qui se sont produits à une fréquence supérieure à 1 % au cours des études cliniques comprenaient les vomissements, la pyrexie, la diarrhée et la toux. Les manifestations indésirables les plus fréquemment rapportées liées au traitement (fréquence d'au moins 1 %) étaient la diarrhée (2,8 %), les céphalées (1,9 %) et la somnolence (1,9 %). L'innocuité n'a soulevé aucune nouvelle inquiétude.

Dans cette étude, on a constaté certaines variations mineures et inconsistantes (c.-à-d. < 5 mm Hg) dans la tension artérielle (TA) qui n'ont pas été considérées comme liées à l'effet du médicament. Dans la plupart des groupes d'administration, on a observé une légère hausse des valeurs moyennes de la TA systolique et diastolique (< 5 mm Hg), alors que dans le groupe d'administration à 20 mg, on a noté une légère diminution de la valeur moyenne de la TA systolique (< 1 mm Hg). Dans l'ensemble, les valeurs moyennes de la TA sont demeurées dans les limites de la normale. L'interprétation de ces variations mineures et inconsistantes est incertaine en raison de l'absence d'un groupe placebo dans cette étude.

Aucune tendance ni variation cliniquement importante n'ont été notées au fil du temps dans les paramètres biologiques qui étaient différentes de celles déjà observées dans les études sur les adultes (voir Adultes, Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques).

#### **Adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de reflux gastro-œsophagien (RGO) pathologique**

Dans une étude multicentrique, randomisée, à double insu et avec groupes parallèles sur l'innocuité et la tolérabilité menée auprès de 149 adolescents âgés de 12 à 17 ans (89 filles, 124 de race blanche, 15 de race noire, 10 d'une autre race) chez qui on avait posé un diagnostic clinique de RGO pathologique, des manifestations indésirables ont été notées après l'exposition à l'esoméprazole magnésien à 20 mg et à 40 mg une fois par jour pendant une période allant jusqu'à 8 semaines. Les patients n'ont pas subi d'endoscopie pour déterminer la présence ou l'absence d'une œsophagite érosive.

Le profil de manifestations indésirables constatées a été comparable à celui observé chez les adultes. Les manifestations liées au traitement couramment rapportées étaient les céphalées (8,1 %), les douleurs abdominales (2,7 %), la diarrhée (2,0 %) et les nausées (2,0 %).

L'innocuité n'a soulevé aucune nouvelle inquiétude dans cette population de patients.

### **Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit**

D'après l'expérience acquise depuis la commercialisation du produit, on a signalé des cas peu fréquents (< 1 %) d'œdème périphérique, d'insomnie, de paresthésie, de somnolence, de vertige et d'élévation des enzymes hépatiques.

De rares cas (< 0,1 %) de troubles de la vision, de réactions d'hypersensibilité (p. ex. œdème de Quincke, réaction/choc anaphylactique), de myalgie, de leucopénie, de thrombocytopénie, de dépression, d'alopécie, d'hépatite avec ou sans ictère, d'hyponatrémie, d'agitation, de confusion, d'altération du goût, de bronchospasme, de stomatite, de candidose du tube digestif, d'éruptions cutanées, de dermatite, de photosensibilité, d'arthralgie, de malaise et d'hyperhidrose ont été rapportés.

Dans de très rares cas (< 0,01 %), on a signalé de l'agranulocytose, de l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson, de l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, de la pancytopenie, de l'agressivité, des hallucinations, de l'insuffisance hépatique, de l'encéphalopathie hépatique, de la néphrite interstitielle, de la faiblesse musculaire, de la gynécomastie, de l'hypomagnésémie (une hypocalcémie, et une hypomagnésémie peut également entraîner une hypokaliémie) et une colite microscopique.

En date du 25 juillet 2007, 28 rapports de cas médicalement confirmés signalant 59 manifestations indésirables chez des enfants âgés de 1 à 11 ans. Tous les cas répertoriés correspondaient à une utilisation non approuvée. Une évaluation globale des manifestations indésirables rapportées chez les enfants âgés de 1 à 11 ans n'a suscité aucune préoccupation relative à l'innocuité du traitement par l'esoméprazole dans ce groupe d'âge.

En date du 25 juin 2007, 48 rapports de cas médicalement confirmés signalant 84 manifestations indésirables chez des adolescents âgés de 12 à 17 ans. Au total, 5 des 48 cas rapportés correspondaient à une utilisation approuvée dans la monographie, alors que 43 cas représentaient une utilisation non approuvée. Une évaluation globale des manifestations indésirables rapportées selon des utilisations approuvées et non approuvées chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans n'a suscité aucune préoccupation relative à l'innocuité du traitement par l'esoméprazole dans ce groupe d'âge.

Troubles gastro-intestinaux : L'arrêt d'un traitement prolongé par un IPP peut entraîner l'aggravation des symptômes liés à l'acidité et une hypersécrétion acide de rebond.

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : De l'ostéoporose et des fractures liées à l'ostéoporose ont été rapportées en lien avec l'administration de plusieurs doses quotidiennes d'IPP et un traitement prolongé par IPP.

Des cas de lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) ont été signalés après la commercialisation du produit (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire).

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

L'esoméprazole magnésien est métabolisé par le système du cytochrome P450 (CYP), principalement dans le foie par les isozymes CYP 2C19 et CYP 3A4. Il n'y a pas d'interaction cliniquement significative entre l'esoméprazole et le diazépam, la phénytoïne, la quinidine ou le cisapride\*. Les médicaments connus comme étant des inhibiteurs du CYP 2C19 ou du CYP 3A4, ou des deux (comme la clarithromycine et le voriconazole), peuvent entraîner une hausse des concentrations sériques d'esoméprazole en ralentissant le métabolisme de ce dernier. Les médicaments connus comme étant des inducteurs du CYP 2C19 ou du CYP 3A4, ou des deux (comme la rifampine et le millepertuis), peuvent entraîner une baisse des concentrations sériques d'esoméprazole en accélérant le métabolisme de ce dernier.

\*non commercialisé au Canada

Avec le traitement au besoin, en raison de la fluctuation des concentrations plasmatiques de l'esoméprazole, on doit tenir compte des effets liés aux interactions avec d'autres produits pharmaceutiques lorsque esoméprazole en comprimés à libération retardée est prescrit de cette façon (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### Interactions médicament-médicament

**Diazépam :** L'administration concomitante de 30 mg d'esoméprazole en comprimés à libération retardée (une fois par jour pendant 5 jours) a donné lieu à une diminution de 45 % de la clairance du diazépam chez des volontaires masculins sains. Aucune étude n'a été menée chez les femmes. On a noté des concentrations accrues de diazépam quelque 12 heures après l'administration et plus tard, alors que les taux plasmatiques de diazépam étaient inférieurs au seuil thérapeutique. Il est donc peu probable que cette interaction aura une importance clinique.

**Warfarine :** L'administration concomitante de 40 mg d'esoméprazole en comprimés à libération retardée (une fois par jour pendant 3 semaines) à des patients des deux sexes sous traitement anticoagulant stable par la warfarine a entraîné une augmentation de 13 % des creux plasmatiques de la R-warfarine (l'énantiomère le moins puissant), mais ceux de la S-warfarine sont restés inchangés. Les temps de coagulation sont demeurés stables pendant toute l'étude. On n'a pas observé d'interaction importante sur le plan clinique. Toutefois, des cas d'élévation importante sur le plan clinique du rapport normalisé international (RNI) ont été signalés pendant le traitement concomitant avec la warfarine après la commercialisation du produit. On recommande donc de surveiller les patients lors de l'instauration ou de l'arrêt d'un traitement avec la warfarine ou avec un autre dérivé de la coumarine (consulter la monographie approuvée de la warfarine ou du dérivé de la coumarine pertinent).

**Cilostazol\*** : L'oméprazole, de même que l'esoméprazole, agissent comme inhibiteurs du CYP 2C19. L'oméprazole, administré en doses de 40 mg à des volontaires sains dans le cadre d'une étude croisée, a augmenté la  $C_{max}$  et l'ASC du cilostazol de 18 % et de 26 %, respectivement, et de l'un de ses métabolites actifs, le 3,4-dihydrocilostazol, de 29 % et de 69 %, respectivement.

\*non commercialisé au Canada

**Clopidogrel** : Les résultats d'études réalisées chez des sujets sains ont révélé une interaction pharmacocinétique/pharmacodynamique entre le clopidogrel (dose d'attaque de 300 mg/dose d'entretien de 75 mg/jour) et l'esoméprazole (40 mg une fois par jour) entraînant une baisse de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel de 40 % en moyenne et une diminution de l'inhibition maximale de l'agrégation plaquettaire (provoquée par l'ADP) de 14 % en moyenne.

L'importance clinique de cette interaction demeure toutefois incertaine. Une étude prospective randomisée (incomplète, réalisée auprès de 3760 patients et comparant un placebo à 20 mg d'oméprazole chez des sujets traités par du clopidogrel et de l'AAS) ainsi que des analyses *a posteriori* non randomisées des données de vastes études cliniques prospectives randomisées sur les résultats cliniques (auprès de plus de 47 000 patients) n'ont révélé aucune indication d'une hausse du risque d'événement cardiovasculaire indésirable lorsque du clopidogrel et un IPP, entre autres l'esoméprazole, étaient administrés en concomitance.

Les résultats d'un certain nombre d'études par observation sont contradictoires quant à l'accroissement ou non du risque d'événement thromboembolique CV lorsque du clopidogrel est administré en concomitance avec un IPP.

Dans une étude auprès de sujets sains, l'administration de clopidogrel en même temps qu'une association à dose fixe de 20 mg d'esoméprazole et de 81 mg d'AAS a entraîné une baisse de près de 40 % de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel comparativement à l'administration de clopidogrel seul. Toutefois, le degré maximal d'inhibition plaquettaire (provoquée par l'ADP) chez ces sujets était le même dans le groupe sous clopidogrel et le groupe recevant le clopidogrel et l'association médicamenteuse (esoméprazole et AAS), sans doute en raison de l'administration concomitante d'une faible dose d'AAS (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

**Tacrolimus** : L'administration concomitante d'esoméprazole augmenterait les taux sériques de tacrolimus.

**Phénytoïne** : L'administration concomitante de 40 mg d'esoméprazole en comprimés à libération retardée (une fois par jour pendant 2 semaines) à des patients des deux sexes dont l'épilepsie était stabilisée par la phénytoïne a provoqué une élévation de 13 % des creux plasmatiques de la phénytoïne. Il est peu probable que cette interaction mineure aura une pertinence clinique, puisqu'il n'a pas été nécessaire de réduire la dose chez les patients et que la nature et la fréquence des manifestations indésirables n'ont pas changé.

Diverses études sur l'interaction possible entre l'esoméprazole magnésien et d'autres

médicaments ont révélé que des doses quotidiennes de 40 mg de esoméprazole en comprimés à libération retardée, administrées à des hommes et/ou à des femmes pendant 5 à 21 jours, n'avaient entraîné aucune interaction pertinente sur le plan clinique avec le CYP 1A2 (caféine), le CYP 2C9 (S-warfarine) et le CYP 3A (quinidine, œstradiol et cisapride\*).

\*non commercialisé au Canada

**Méthotrexate :** Des rapports de cas, des résultats publiés d'études pharmacocinétiques sur des populations et des analyses rétrospectives semblent indiquer que l'administration concomitante d'IPP et de méthotrexate (principalement à dose élevée) peut augmenter les taux sériques de méthotrexate et/ou de son métabolite, l'hydroxyméthotrexate, et les maintenir élevés. Toutefois, aucune étude en bonne et due forme sur les interactions médicamenteuses entre le méthotrexate et les IPP n'a été effectuée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

**Voriconazole :** L'administration concomitante d'esoméprazole et d'un inhibiteur combiné du CYP 2C19 et du CYP 3A4 peut plus que doubler la concentration d'esoméprazole.

Comme avec tous les médicaments qui réduisent l'acidité gastrique, on doit tenir compte des changements dans les concentrations plasmatiques d'autres médicaments dont l'absorption dépend du pH (p. ex. kétoconazole, itraconazole ou erlotinib), lorsque ces agents sont administrés en concomitance avec de l'esoméprazole. L'absorption du kétoconazole, de l'itraconazole ou de l'erlotinib peut être moindre durant un traitement par l'esoméprazole.

**Digoxine :** L'absorption de la digoxine peut augmenter au cours d'un traitement avec l'esoméprazole ou avec d'autres médicaments qui réduisent l'acidité gastrique. L'administration concomitante d'oméprazole (20 mg par jour) et de digoxine chez 10 volontaires sains a fait augmenter la biodisponibilité de la digoxine de 10 % en moyenne (et jusqu'à 30 % chez 2 des 10 sujets).

**Antirétroviraux :**

**Rilpivirine :** L'administration concomitante est contre-indiquée en raison d'une diminution importante de l'exposition à la rilpivirine et d'une perte de l'effet thérapeutique (voir CONTRE-INDICATIONS).

**Atazanavir :** L'administration concomitante de Mylan-Esomeprazole et d'atazanavir n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'oméprazole (20 ou 40 mg une fois par jour) a entraîné une diminution considérable de la C<sub>max</sub> plasmatique et de l'ASC de l'atazanavir chez des volontaires sains ayant reçu de l'atazanavir ou de l'atazanavir/du ritonavir (voir la monographie de REYATAZ).

**Nelfinavir :** L'administration concomitante de Mylan-Esomeprazole et de nelfinavir n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) avec du nelfinavir (1250 mg deux fois par jour) a nettement diminué l'ASC et la C<sub>max</sub> du nelfinavir (de

36 % et de 37 %, respectivement) et de son métabolite actif M8 (de 92 % et de 89%, respectivement) (voir la monographie de VIRACEPT).

**Saquinavir** : L'administration concomitante de saquinavir impose la prudence et nécessite une surveillance, en plus de la réduction possible de la dose de saquinavir, en raison de l'exposition accrue au saquinavir d'où le risque d'effets toxiques associés au saquinavir (voir la monographie d'INVIRASE).

L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg par jour) avec du saquinavir/ritonavir (1000/100 mg deux fois par jour) a entraîné une augmentation de l'ASC et de la Cmax du saquinavir, de 82 % et de 75 %, respectivement.

### **Interactions médicament-aliment**

La prise d'aliments ralentit et réduit l'absorption de l'esoméprazole, quoique cela n'ait aucune influence significative sur l'effet de l'esoméprazole sur l'acidité intragastrique.

### **Interactions médicament-examens de laboratoire**

Pendant un traitement avec un antisécrétoire, les taux de CgA augmentent en raison de la baisse de l'acidité gastrique. L'augmentation des taux de CgA peut interférer avec les analyses de dépistage des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter une telle interférence, le traitement par Mylan-Esomeprazole doit être interrompu 14 jours avant les mesures du taux de CgA (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie).

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

#### **Comprimés :**

- Il faut avaler les comprimés entiers avec suffisamment d'eau.
- On peut aussi les disperser dans un demi-verre d'eau non gazéifiée. Aucun autre liquide ne convient, car l'enrobage gastrorésistant pourrait se dissoudre. Mélanger jusqu'à la désagrégation du comprimé et boire le mélange immédiatement ou dans les 30 minutes qui suivent. Rincer le verre avec un demi-verre d'eau et boire l'eau. Il ne faut pas croquer ni écraser les granules.
- On peut aussi administrer les comprimés dispersés par sonde nasogastrique (calibre 8-20 Fr) à l'aide d'une seringue jetable de 25 à 60 mL. Le type de seringue utilisé doit permettre un raccord hermétique avec la sonde nasogastrique. Chaque comprimé esoméprazole en comprimés à libération retardée doit être dispersé dans 50 mL d'eau, et ce mélange doit passer par la sonde pour atteindre l'estomac. Après avoir administré la suspension, on devrait rincer la sonde nasogastrique avec 25 à 50 mL d'eau pour nettoyer la seringue et la sonde. Pour des sondes nasogastriques de plus gros calibre (c.-à-d. 14 Fr ou plus gros), on peut réduire le volume pour la dispersion à

25 mL.

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

Lors d'un traitement par un IPP, les patients devraient recevoir la plus faible dose possible pendant la plus courte durée possible, selon l'affection traitée.

#### **Adultes**

#### **Traitement des affections où une diminution de la sécrétion acide gastrique est nécessaire :**

*Cœsophagite par reflux* : La dose recommandée de MYLAN-ESOMEPRAZOLE chez les patients présentant une œsophagite par reflux est de 40 mg, une fois par jour, pendant 4 à 8 semaines, pour optimiser le taux de guérison et la disparition des symptômes. La majorité des patients sont guéris en 4 semaines. La disparition soutenue des symptômes se produit rapidement dans la plupart des cas. Un second traitement de 4 semaines est recommandé aux patients dont l'œsophagite n'est pas guérie ou qui continuent de ressentir des symptômes.

*Traitement d'entretien après guérison de l'œsophagite érosive* : Pour le traitement prolongé de l'œsophagite par reflux guérie par un agent antisécrétoire, la dose recommandée de MYLAN-ESOMEPRAZOLE est de 20 mg, une fois par jour. La durée maximale des études contrôlées a été de 6 mois.

*Reflux pathologique non érosif (RPNE)* : Chez les patients qui présentent du pyrosis et/ou des régurgitations acides, mais non une œsophagite, la dose recommandée de MYLAN-ESOMEPRAZOLE est de 20 mg, une fois par jour, pendant 2 à 4 semaines. Si les symptômes ne sont pas maîtrisés après 4 semaines de traitement, une investigation plus poussée est recommandée.

*Traitement d'entretien du reflux pathologique non érosif (au besoin)* : Pour le maintien du soulagement des symptômes chez les patients dont les symptômes ont été initialement maîtrisés avec des doses quotidiennes administrées pendant 2 à 4 semaines, la dose recommandée de MYLAN-ESOMEPRAZOLE est de 20 mg, une fois par jour, prise au besoin. Malgré le traitement, on ne peut pas exclure la possibilité qu'apparaisse une œsophagite chez les patients.

*Guérison des ulcères gastriques associés au traitement par AINS* : Chez les patients qui doivent recevoir des AINS, la dose recommandée de MYLAN-ESOMEPRAZOLE est de 20 mg, une fois par jour, pendant 4 à 8 semaines. Aucun bienfait clinique additionnel n'a été observé avec la dose de 40 mg par rapport à celle de 20 mg.

*Réduction du risque d'ulcères gastriques associés au traitement par AINS* : Chez les patients qui doivent recevoir des AINS et qui sont à risque d'ulcères gastriques, la dose recommandée de MYLAN-ESOMEPRAZOLE est de 20 mg, une fois par jour. Aucun bienfait clinique additionnel n'a été observé avec la dose de 40 mg par rapport à celle de 20 mg. La durée maximale des études contrôlées a été de 6 mois.

*Syndrome de Zollinger-Ellison* : La posologie chez les patients présentant des états pathologiques associés à une hypersécrétion varie d'une personne à l'autre. La dose initiale recommandée de MYLAN-ESOMEPRAZOLE est de 40 mg deux fois par jour. Ensuite, on doit ajuster la dose en fonction des besoins individuels du patient, et le traitement doit se poursuivre tant et aussi longtemps qu'il est cliniquement indiqué. Un petit nombre de patients ont été traités avec des doses allant jusqu'à 80 mg trois fois par jour. Dans une étude clinique, 90 % des patients (19 sur 21) présentant un état pathologique associé à une hypersécrétion tel que le syndrome de Zollinger-Ellison ont vu leur débit d'acide gastrique être maîtrisé de manière appropriée à diverses doses, et cette maîtrise s'est maintenue pendant un traitement d'entretien de 12 mois (voir Essais cliniques; Syndrome de Zollinger-Ellison). Les données sur l'innocuité sont limitées pour les doses supérieures à 80 mg par jour.

Éradication de *Helicobacter pylori* :

*Chez les patients porteurs d'un ulcère duodénal actif associé à H. pylori* : Les doses recommandées sont de 20 mg de MYLAN-ESOMEPRAZOLE, 1000 mg d'amoxicilline et 500 mg de clarithromycine, deux fois par jour dans tous les cas, pendant 7 jours. Aucun autre traitement avec MYLAN-ESOMEPRAZOLE n'est nécessaire pour assurer la guérison et/ou la maîtrise des symptômes.

*Chez les patients ayant des antécédents d'ulcère duodénal* : Les doses recommandées sont de 20 mg de MYLAN-ESOMEPRAZOLE, 1000 mg d'amoxicilline et 500 mg de clarithromycine, deux fois par jour dans tous les cas, pendant 7 jours. Chez ces patients, le traitement d'éradication de *H. pylori* peut réduire le risque de récurrence de l'ulcère duodénal.

## **Enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans**

**Traitement des affections où une diminution de la sécrétion acide gastrique est nécessaire :**

### Enfants âgés de 1 à 11 ans

*Œsophagite par reflux* : La dose recommandée chez les patients présentant une œsophagite par reflux est :

Poids < 20 kg :	10 mg de MYLAN-ESOMEPRAZOLE une fois par jour pendant 8 semaines
Poids ≥ 20 kg :	10 mg ou 20 mg de MYLAN-ESOMEPRAZOLE une fois par jour pendant 8 semaines

La durée maximale des études sur l'innocuité a été de 8 semaines.

*Reflux pathologique non érosif (RPNE)* : Chez les enfants présentant du pyrosis et/ou des régurgitations acides, mais non une œsophagite, la dose recommandée de MYLAN-ESOMEPRAZOLE est de 10 mg une fois par jour pendant une période allant jusqu'à 8 semaines. La durée maximale des études sur l'innocuité a été de 8 semaines.

Les doses supérieures à 1 mg/kg/jour n'ont pas fait l'objet d'études. À l'heure actuelle, il n'y a pas de données sur les doses appropriées chez les enfants atteints d'insuffisance hépatique (voir également MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

#### Adolescents âgés de 12 à 17 ans

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE, Pharmacocinétique, Cas particuliers, Enfants et adolescents).

*Œsophagite par reflux* : Chez les patients présentant une œsophagite par reflux, la dose recommandée de MYLAN-ESOMEPRAZOLE est de 20 mg ou de 40 mg une fois par jour pendant 4 à 8 semaines. La durée maximale des études sur l'innocuité a été de 8 semaines.

*Reflux pathologique non érosif (RPNE)* : Chez les patients présentant du pyrosis et/ou des régurgitations acides, mais non une œsophagite, la dose recommandée de MYLAN-ESOMEPRAZOLE est de 20 mg une fois par jour pendant 2 à 4 semaines. Si les symptômes ne sont pas maîtrisés après 4 semaines de traitement, une investigation plus poussée est recommandée. La durée maximale des études sur l'innocuité a été de 8 semaines.

#### **Dose oubliée**

Il faut prendre une dose oubliée le plus tôt possible dans les 12 heures qui suivent. Mais s'il s'est écoulé plus de 12 heures, il faut prendre la prochaine dose prévue à l'heure habituelle.

#### **Administration**

##### **Cas particuliers**

Quand l'esoméprazole est administré en association avec l'amoxicilline et la clarithromycine, il faut consulter les renseignements thérapeutiques, en particulier les contre-indications, les mises en garde et la posologie (chez les personnes âgées et les personnes présentant une insuffisance rénale et hépatique), dans les monographies de ces produits.

*Insuffisance rénale* : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

*Insuffisance hépatique* : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose en présence d'une insuffisance hépatique légère ou modérée. En règle générale, on ne doit pas dépasser une dose quotidienne de 20 mg dans les cas d'insuffisance hépatique grave (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

*Personnes âgées* : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

## **SURDOSAGE**

Pour traiter une surdose médicamenteuse présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

Étant donné que l'information est limitée sur les effets de doses élevées chez l'homme, on ne peut recommander de traitement spécifique. Un patient qui a volontairement ingéré une dose excessive d'esoméprazole (280 mg) a présenté des symptômes transitoires comprenant de la faiblesse, des selles liquides et des nausées. La prise de doses uniques de 80 mg de MYLAN-ESOMEPRAZOLE (esoméprazole) n'a pas causé de problème. Aucun antidote spécifique n'est connu. L'esoméprazole étant fortement lié aux protéines, il n'est pas facilement dialysable. Dans les cas de surdosage, il faut traiter les symptômes et assurer le maintien des fonctions vitales.

La dose orale maximale qui n'a pas causé la mort de rats mâles et femelles a varié de 240 à 480 mg/kg (voir TOXICOLOGIE).

Avant d'utiliser MYLAN-ESOMEPRAZOLE en association avec des antibiotiques, il faut consulter les renseignements thérapeutiques ou la monographie de ces antibiotiques.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

MYLAN-ESOMEPRAZOLE (esoméprazole en comprimés à libération retardée) en comprimés à libération retardée et en granules pour suspension orale contient de l'esoméprazole, isomère S de l'oméprazole. Comme l'esoméprazole ne résiste pas aux acides, on l'administre oralement en comprimés formés par la compression de nombreux granules enrobés d'un revêtement gastrorésistant ou sous forme de granules gastrorésistants dans une suspension orale.

L'esoméprazole magnésien, benzimidazole substitué, réduit la sécrétion acide gastrique par un mode d'action hautement ciblé. C'est un inhibiteur spécifique de l'enzyme gastrique  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase (pompe à protons), responsable de la sécrétion acide par les cellules pariétales de l'estomac.

### **Pharmacodynamique**

Après son absorption, l'esoméprazole s'accumule dans le milieu acide des cellules pariétales où il est transformé en sa forme active. Le sulfénamide actif se lie spécifiquement à l'enzyme  $H^+$ ,

K<sup>+</sup>-ATPase (pompe à protons) de façon à bloquer l'étape finale de la production de l'acide, réduisant ainsi l'acidité gastrique. L'esoméprazole inhibe efficacement à la fois la sécrétion acide basale et la sécrétion acide stimulée.

Chez des hommes sains (n = 12), l'administration répétée de 20 mg de l'esoméprazole magnésien une fois par jour pendant 5 jours a abaissé de 90 % le débit acide maximal moyen après stimulation à la pentagastrine, quand il était mesuré 6 à 7 heures après la prise.

On peut prédire l'effet d'un traitement antisécrétoire en se basant sur la durée de l'inhibition de l'acidité intragastrique à un pH supérieur à 4,0 obtenue avec chaque schéma thérapeutique et sur la durée du traitement.

L'activité antisécrétoire de l'esoméprazole magnésien a été examinée chez des patients présentant un reflux pathologique non érosif. Des comprimés esoméprazole à 20 mg et à 40 mg ont été administrés pendant 5 jours, et le pourcentage de temps où le pH intragastrique était > 4 sur une période de 24 heures a été évalué au jour 5, comme le montre le tableau 5.

**Tableau 5 Effet sur le pH intragastrique au jour 5 (n = 36)**

Paramètre	Esoméprazole en comprimés à libération retardée à 40 mg	Esoméprazole en comprimés à libération retardée à 20 mg
% de temps où le pH gastrique > 4* (heures)	70 % ** (16,8 heures)	53 % (12,7 heures)
coefficient de variation	26 %	37 %
pH médian sur 24 heures	4,9**	4,1
coefficient de variation	16 %	27 %

\* Le pH gastrique a été mesuré sur une période de 24 heures

\*\* p < 0,01 MYLAN-ESOMEPRAZOLE à 40 mg vs MYLAN-ESOMEPRAZOLE à 20 mg

Pendant un traitement avec un produit médicinal antisécrétoire, il y a augmentation des taux sériques de gastrine en réponse à la diminution de la sécrétion acide. Les taux de chromogranine A (CgA) augmentent également en raison de la baisse de l'acidité gastrique. L'augmentation des taux de CgA peut interférer avec les analyses de dépistage des tumeurs neuroendocrines.

Les données probantes publiées laissent entendre que la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons devrait être arrêtée 14 jours avant les mesures du taux de CgA. En procédant ainsi, on permet aux taux de CgA pouvant être faussement élevés à la suite d'un traitement par IPP de revenir aux valeurs de référence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interférence avec les examens de laboratoire).

Éradication de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) : L'infection par *H. pylori* est associée à l'ulcère gastro-duodéal et joue un rôle important dans la formation d'une gastrite. Environ 90 à 100 % des patients porteurs d'un ulcère duodéal et 80 % des patients porteurs d'un ulcère gastrique sont infectés par *H. pylori*. Il a été démontré qu'une monothérapie avec esoméprazole en comprimés à libération retardée produit l'inhibition, mais non l'éradication de *H. pylori*.

L'éradication de *H. pylori* par une triple thérapie comportant esoméprazole en comprimés à libération retardée, la clarithromycine et l'amoxicilline administrés pendant 7 jours est associée à la guérison et au soulagement des symptômes de l'ulcère duodénal.

### **Pharmacocinétique**

L'absorption de l'esoméprazole, chez des sujets sains, produit des concentrations plasmatiques maximales 1 à 2 heures après la prise. La biodisponibilité générale est de 64 % après une seule dose de 40 mg et de 89 % après une administration unquotidienne répétée par voie orale (40 mg pendant 5 jours). Chez des sujets sains, le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 0,22 L/kg de poids corporel. L'esoméprazole est lié à 97 % aux protéines et est stable sur le plan optique *in vivo*, son inversion en l'autre isomère étant négligeable.

On a effectué une étude du profil pharmacocinétique de l'esoméprazole après l'administration répétée de doses unquotidiennes de 20 mg et de 40 mg à 36 patients atteints de reflux pathologique non érosif.

**Tableau 6 Paramètres pharmacocinétiques de l'esoméprazole après une administration orale pendant 5 jours. Moyenne (coefficient de variation en %).**

Paramètre	Esoméprazole en comprimés à libération retardée à 40 mg	Esoméprazole en comprimés à libération retardée à 20 mg
ASC <sub>(tot)</sub> (µmol*h/L)	12,6 (42 %)	4,2 (59 %)
C <sub>max</sub> (µmol/L)	4,7 (37 %)	2,1 (45 %)
T <sub>max</sub> (h)	1,6 (50 %)	1,6 (86 %)
t <sub>1/2</sub> (h)	1,5 (32 %)	1,2 (37 %)

Les valeurs sont des moyennes géométriques sauf celles du T<sub>max</sub> qui sont des moyennes arithmétiques.

La prise d'aliments ralentit et réduit l'absorption de l'esoméprazole, quoique cela n'ait aucune influence significative sur l'effet de l'esoméprazole sur l'acidité intragastrique.

**Pharmacocinétique lors d'un traitement d'association avec des antibiotiques :** On a évalué les interactions entre l'esoméprazole (20 mg, 2 f.p.j.), l'amoxicilline (1 g, 2 f.p.j.) et la clarithromycine (500 mg, 2 f.p.j.) au cours d'une étude croisée comportant 4 permutations; chaque période durait 7 jours. Quand l'amoxicilline et la clarithromycine ont été administrées à des volontaires sains dans le cadre d'une triple thérapie, leur biodisponibilité (ASC et C<sub>max</sub>) n'a pas changé de façon significative par comparaison à celle observée à la suite d'une monothérapie. L'ASC et la C<sub>max</sub> du métabolite 14-hydroxy-clarithromycine ont toutes deux augmenté de 53 % pendant la triple thérapie par comparaison aux valeurs avec la clarithromycine seule. On a aussi observé des hausses significatives de l'ASC (qui a doublé) et

de la  $C_{max}$  (39 %) de l'esoméprazole pendant l'administration concomitante avec des antibiotiques par comparaison à l'esoméprazole seul.

## **Métabolisme**

L'esoméprazole est complètement métabolisé par le système du cytochrome P450, principalement dans le foie (par l'intermédiaire des isozymes CYP 2C19 et CYP 3A4). Les principaux métabolites de l'esoméprazole (de type hydroxy et desméthyl) n'ont aucun effet sur la sécrétion acide gastrique. Le CYP 2C19, qui est impliqué dans le métabolisme de tous les inhibiteurs de la pompe à protons actuellement sur le marché, présente un polymorphisme. On décrit comme «métaboliseurs lents» les quelque 3 % des personnes de race blanche et les 15 à 20 % des personnes asiatiques chez qui le CYP 2C19 est absent. À l'état d'équilibre (40 mg pendant 5 jours), le ratio entre l'ASC chez les métaboliseurs lents et l'ASC dans le reste de la population est de 2 environ. Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la dose d'esoméprazole en comprimés à libération retardée en fonction du CYP 2C19.

Près de 80 % d'une dose d'esoméprazole par voie orale est excrétée sous forme de métabolites dans l'urine; le reste est récupéré dans les fèces. Moins de 1 % de la molécule mère se retrouve dans l'urine. De 92 à 96 % d'une dose unique par voie orale est récupérée dans l'urine et les fèces en moins de 48 heures.

## **Cas particuliers**

### **Enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans**

*Enfants âgés de 1 à 11 ans* : Dans une étude unicentrique, on a examiné la pharmacocinétique de l'esoméprazole chez 31 enfants âgés de 1 à 11 ans inclusivement, atteints de RGO pathologique. Les patients ont été répartis en 2 sous-groupes selon l'âge. Dans le groupe d'enfants âgés de 1 à 5 ans, les patients ont reçu de l'esoméprazole à 5 mg ou à 10 mg une fois par jour pendant 5 jours. Dans le groupe d'enfants âgés de 6 à 11 ans, les patients ont reçu de l'esoméprazole à 10 mg ou à 20 mg une fois par jour pendant 5 jours.

Après l'administration de doses répétées d'esoméprazole à 10 mg et à 20 mg, l'exposition totale (ASC) et le temps écoulé avant d'atteindre la concentration plasmatique maximale du médicament ( $T_{max}$ ) pour la dose de 10 mg étaient semblables pour tous les enfants âgés de 1 à 11 ans et comparables à l'exposition totale observée chez les adultes avec la dose de 20 mg. L'exposition à la dose de 20 mg était plus élevée chez les enfants âgés de 6 à 11 ans, par comparaison aux adultes.

L'administration de doses répétées d'esoméprazole à 5 mg a entraîné une exposition insuffisante chez les enfants âgés de 1 à 5 ans.

**Tableau 7** Résumé des paramètres pharmacocinétiques chez les enfants âgés de 1 à 11 ans atteints de RGO pathologique, à la suite d'un traitement quotidien par l'esoméprazole par voie orale pendant 5 jours.

	Enfants âgés de 1 à 5 ans		Enfants âgés de 6 à 11 ans	
	5 mg (n = 6)	10 mg (n = 8)	10 mg (n = 7)	20 mg (n = 6)
ASC <sub>(tot)</sub> (µmol*h/L)	0,74	4,83	3,70	6,28
C <sub>max</sub> (µmol/L)	0,62	2,98	1,77	3,73
T <sub>max</sub> (h)	1,33	1,44	1,79	1,75
t <sub>1/2</sub> (h)	0,42	0,74	0,88	0,73
Cl/F (L/h)	19,44	5,99	7,84	9,22

Les valeurs sont des moyennes géométriques sauf celles du T<sub>max</sub> qui sont des moyennes arithmétiques.

(voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

*Adolescents âgés de 12 à 17 ans* : Dans une étude unicentrique et randomisée, on a examiné la pharmacocinétique de l'esoméprazole chez 28 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de RGO pathologique. Les patients ont reçu de l'esoméprazole à 20 mg ou à 40 mg une fois par jour pendant 8 jours. Le poids corporel ou l'âge n'ont pas eu d'impact sur les valeurs moyennes de la C<sub>max</sub> et de l'ASC de l'esoméprazole. Des hausses plus que proportionnelles à la dose des valeurs moyennes de la C<sub>max</sub> et de l'ASC ont été observées dans les deux groupes de l'étude. Dans l'ensemble, les paramètres pharmacocinétiques de l'esoméprazole chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans étaient comparables à ceux observés chez les patients adultes atteints de reflux pathologique non érosif (RPNE).

**Tableau 8** Comparaison entre les paramètres pharmacocinétiques observés chez des adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de RGO pathologique et ceux notés chez des adultes atteints de reflux pathologique non érosif à la suite de la prise quotidienne de doses répétées par voie orale d'esoméprazole\*

Paramètre pharmacocinétique	Adolescents âgés de 12 à 17 ans (n = 28)		Adultes de ≥ 18 ans (n = 36)	
	20 mg	40 mg	20 mg	40 mg
ASC (µmol*h/L)	3,65	13,86	4,2	12,6
C <sub>max</sub> (µmol/L)	1,45	5,13	2,1	4,7
T <sub>max</sub> (h)	2,00	1,75	1,6	1,6
t <sub>1/2</sub> (h)	0,82	1,22	1,2	1,5

Les données présentées sont des moyennes géométriques de l'ASC, de la C<sub>max</sub> et du t<sub>1/2</sub> et des valeurs médianes pour le T<sub>max</sub>.

La durée du traitement chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans et chez les adultes étaient de 8 jours et de 5 jours, respectivement.

Les données ont été obtenues de deux études indépendantes.

**Personnes âgées :** Le métabolisme d'esoméprazole en comprimés à libération retardée n'est pas significativement différent chez les personnes âgées. Après l'administration répétée par voie orale de 40 mg d'esoméprazole en comprimés à libération retardée, les valeurs de l'ASC et de la  $C_{max}$  mesurées chez des sujets âgés sains (6 hommes et 8 femmes entre 71 et 80 ans) étaient similaires aux valeurs mesurées auparavant chez des patients jeunes atteints de RGO pathologique (les ratios des valeurs mesurées chez les sujets âgés sains et les sujets jeunes atteints de RGO pathologique étaient de 1,25 pour l'ASC et de 1,18 pour la  $C_{max}$ ).

**Sexe :** Les valeurs de l'ASC et de la  $C_{max}$  à l'état d'équilibre étaient légèrement plus élevées (13 %) chez les femmes que chez les hommes. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose en fonction du sexe de la personne.

**Insuffisance hépatique :** (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

**Insuffisance rénale :** (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

**Métabolisme lent :** (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

**Température :** Conserver dans un endroit sec, à température ambiante contrôlée (15 à 30 °C).

**Humidité :** Les comprimés MYLAN-ESOMEPRAZOLE (esomeprazole) à libération retardée sont sensibles à l'humidité.

**Autres :** Garder dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

## FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

### Formes pharmaceutiques et conditionnement

Comme l'esomeprazole ne résiste pas aux acides, on l'administre oralement sous forme de comprimés MUPS<sup>MC</sup>. Les comprimés MUPS<sup>MC</sup> sont formés par la compression de nombreux granules enrobés d'un revêtement gastrorésistant.

Les comprimés MYLAN-ESOMEPRAZOLE à 20 mg sont rose pâle, oblongs, biconvexes et gravés «20 mg» d'un côté et «A sure EH» de l'autre.

Les comprimés MYLAN-ESOMEPRAZOLE à 40 mg sont roses, oblongs, biconvexes et gravés «40 mg» d'un côté et «A sure EI» de l'autre.

Les comprimés à 20 mg sont fournis des flacons de polyéthylène haute densité de 100 comprimés. Les comprimés à 40 mg sont fournis dans des flacons de polyéthylène haute densité de 100 comprimés.

Les emballages de MYLAN-ESOMEPRAZOLE contiennent une notice à l'intention du patient.

### Composition

Les comprimés de MYLAN-ESOMEPRAZOLE à 20 mg at 40 mg contient les ingrédients non médicinaux suivants (par ordre alphabétique) : cellulose microcristalline, citrate de triéthyle, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hypromellose, monostéarine, oxyde de fer, paraffine synthétique, polyéthylèneglycol, polysorbate, stéarate de magnésium, stéarylfumarate de sodium, sucre en sphères et talc.

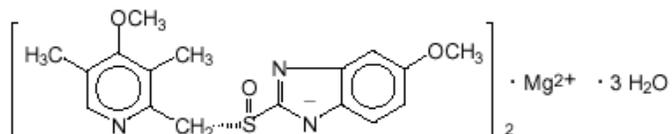
## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

<b>Dénomination commune :</b>	esomeprazole magnésien trihydraté
<b>Nom chimique :</b>	Di-(S)-5-méthoxy-2-[[[4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridinyl)méthyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazole magnésien trihydraté
<b>Formule moléculaire :</b>	$C_{34}H_{36}N_6O_6S_2 \text{ Mg} \cdot 3H_2O$
<b>Masse moléculaire :</b>	767,2 g/mol (trihydrate) 713,1 g/mol (base anhydre)

#### Formule développée :



#### Propriétés physicochimiques :

L'esomeprazole magnésien est une poudre cristalline blanche ou légèrement colorée, contenant 3 molécules d'eau d'hydratation. Sa solubilité dans l'eau est de 0,3 mg/mL; sa solubilité dans le méthanol est d'abord élevée, mais il y a ensuite précipitation d'un dihydrate cristallin. Le pKa du benzimidazole (omeprazole base) est de 8,8 et celui de l'ion pyridine est de 4,0.

## **ESSAIS CLINIQUES**

### **Aspects démographiques et plan de l'étude**

#### **Œsophagite par reflux**

Traitement initial : Une méta-analyse des données de 4 essais cliniques, randomisés et à double insu a démontré l'efficacité de comprimés à 40 mg dans le traitement aigu de l'œsophagite par reflux. La guérison, qui s'accompagnait du soulagement des symptômes, a été observée chez plus de 93 % (analyse selon le protocole) des patients après 8 semaines de traitement.

Traitement d'entretien après guérison de l'œsophagite érosive : Pour le traitement d'entretien de l'œsophagite par reflux, comprimés à 20 mg une fois par jour a maintenu la guérison de l'œsophagite par reflux et soulagé les symptômes chez la majorité des patients (79 à 93 %) pendant une période de 6 mois.

#### **Reflux pathologique non érosif**

Cinq essais cliniques multicentriques, randomisés, à double insu et de grande envergure ont comparé un traitement avec comprimés à 20 mg ou à 40 mg par jour pendant 4 semaines à un traitement avec 20 mg d'oméprazole par jour ou avec un placebo, sur la disparition complète du pyrosis chez des patients atteints de reflux pathologique non érosif (c.-à-d. sans œsophagite macroscopique). Tous les traitements actifs ont été très efficaces, sûrs et bien tolérés. Les patients sous comprimés (20 ou 40 mg) ont présenté significativement plus de jours et de nuits sans pyrosis que ceux sous placebo.

#### **Traitement d'entretien du reflux pathologique non érosif (au besoin)**

Des patients ayant obtenu une disparition complète du pyrosis après un traitement initial pour le reflux pathologique non érosif ont été randomisés pour recevoir un traitement à double insu pendant 6 mois avec esoméprazole en comprimés à libération retardée à 40 mg ou à 20 mg, ou un placebo, une fois par jour, pris au besoin pour maîtriser les symptômes de RGO pathologique. La variable primaire d'efficacité était le temps écoulé avant que le patient soit retiré de l'étude parce qu'il refusait de poursuivre le traitement en cours. Esoméprazole en comprimés à libération retardée (20 et 40 mg) s'est révélé supérieur au placebo. Cet agent a fait en sorte que significativement moins de patients ont mis fin à leur traitement et il a maintenu une maîtrise suffisante du pyrosis chez significativement plus de patients que le traitement par placebo.

**Tableau 9 Résultats des études sur le traitement au besoin chez des patients présentant des symptômes de RGO pathologique, sans œsophagite macroscopique. Proportion de patients refusant de poursuivre le traitement au besoin, analyse selon l'intention de traiter (ITT).**

	<b>Esoméprazole en comprimés à libération retardée à 40 mg</b>	<b>Esoméprazole en comprimés à libération retardée à 20 mg</b>	<b>Placebo</b>
Étude 1 (n = 721)	11 %	8 %	42 %
Étude 2 (n = 376)	10 %	-	33 %
Étude 3 (n = 342)	-	14 %	51 %

### **Ulcères des voies digestives hautes associés aux AINS**

Au cours d'essais cliniques, le traitement par esoméprazole en comprimés à libération retardée (20 mg ou 40 mg) une fois par jour s'est révélé efficace, sûr et bien toléré en concomitance avec des AINS en traitement continu.

Guérison des ulcères gastriques chez les patients devant recevoir des AINS, y compris des AINS sélectifs de la COX-2 : Deux essais multicentriques, randomisés, à double insu et contrôlés par un agent actif ont été entrepris auprès de 809 patients (analyse selon l'intention de traiter) pendant une période allant jusqu'à 8 semaines afin de comparer les effets de esoméprazole en comprimés à libération retardée (40 mg ou 20 mg une fois par jour) à ceux de la ranitidine (150 mg deux fois par jour) dans la guérison des ulcères gastriques chez des patients prenant des AINS non sélectifs ou des AINS sélectifs de la COX-2. Les patients admis à ces études étaient porteurs d'un ulcère gastrique d'un diamètre égal ou supérieur à 5 mm et étaient âgés de 18 à 88 ans (âge moyen de 58 ans); 32 % étaient de sexe masculin et 68 % de sexe féminin, et 82 % étaient de race blanche, 5 % de race noire, 7 % de race asiatique et 12 % d'une autre race. De ces patients, 85 % prenaient des AINS non sélectifs et 15 % des AINS sélectifs de la COX-2. À la sélection, 77 % des patients étaient *H. pylori*-négatifs et 23 % étaient *H. pylori*-positifs.

Les résultats de ces deux études sont présentés ci-dessous.

**Tableau 10 Taux de guérison des ulcères gastriques observés dans l'ensemble de la population (analyse selon l'intention de traiter) sans égard au type d'AINS.**

	Etude 5			Etude 6			Résultats regroupés		
	E40 n = 129	E20 n = 138	R150 n = 132	E40 n = 133	E20 n = 138	R150 n = 139	E40 n = 262	E20 n = 276	R150 n = 271
Taux de guérison des ulcères après 4 sem. (%)	78,3	79,0	66,7	70,7	72,5	55,4	74,4	75,7	60,9
Valeur p <sup>a</sup>	0,036 <sup>b</sup>	0,023 <sup>b</sup>	-	0,009 <sup>b</sup>	0,003 <sup>b</sup>	-	< 0,001 <sup>b</sup>	< 0,001 <sup>b</sup>	-
Taux de guérison des ulcères après 8 sem. (%)	91,5	88,4	74,2	85,7	84,8	76,3	88,6	86,6	75,3
Valeur p <sup>a</sup>	< 0,001 <sup>b</sup>	< 0,003 <sup>b</sup>	-	0,047	0,073	-	< 0,001 <sup>b</sup>	< 0,001 <sup>b</sup>	-

E20 = esoméprazole à 20 mg 1 fois/jour; E40 = esoméprazole à 40 mg 1 fois/jour; R150 = ranitidine à 150 mg 2 fois/jour.

a Valeur p, chi carré, par rapport à la ranitidine à 150 mg 2 fois/jour

b Statistiquement significatif par rapport à R150 (correction de Hochberg)

**Tableau 11 Taux de guérison des ulcères gastriques observés en fonction de l'usage d'AINS après 4 et 8 semaines (population regroupée de l'analyse selon l'intention de traiter).**

Type d'AINS Guérison des ulcères gastriques	E40 n = 262 n/N (%)	E20 n = 276 n/N (%)	R150 n = 271 n/N (%)
<b>APRÈS 4 SEMAINES</b>			
<b>Non sélectifs</b>			
Taux de guérison observé	164/225 (72,9)	179/242 (74,0)	129/219 (58,9)
Valeur p, chi carré <sup>a</sup>	0,002 <sup>b</sup>	0,001 <sup>b</sup>	
<b>Sélectifs de la COX-2</b>			
Taux de guérison observé	31/37 (83,8)	30/34 (88,2)	35/50 (70,0)
Valeur p, chi carré <sup>a</sup>	0,137	0,050 <sup>b</sup>	
<b>APRÈS 8 SEMAINES</b>			
<b>Non sélectifs</b>			
Taux de guérison observé	197/225 (87,6)	208/242 (86,0)	163/219 (74,4)
Valeur p, chi carré <sup>a</sup>	< 0,001 <sup>b</sup>	0,002 <sup>b</sup>	
<b>Sélectifs de la COX-2</b>			
Taux de guérison observé	35/37 (94,6)	31/34 (91,2)	40/50 (80,0)
Valeur p, chi carré <sup>a</sup>	0,051	0,165	

E20 = esoméprazole à 20 mg 1 fois/jour; E40 = esoméprazole à 40 mg 1 fois/jour; R150 = ranitidine à 150 mg 2 fois/jour.

a Valeur p par rapport à R150.

b Statistiquement significatif.

Remarque : Deux patients du groupe R150 (1 dans chaque étude) ne prenaient pas d'AINS avant ou pendant l'étude; ils ont été classés comme «non évalués» et leurs données ne figurent pas dans ce tableau. Le traitement par un AINS sélectif de la COX-2 est défini comme la prise d'un inhibiteur de la COX-2 en monothérapie pendant les 4 semaines précédant l'œsophagogastroduodéoscopie initiale; le traitement par un AINS non sélectif est défini comme la prise de tout autre AINS ou d'un AINS sélectif de la COX-2 en concomitance avec un AINS non sélectif pendant les 4 semaines précédant l'œsophagogastroduodéoscopie initiale.

Réduction du risque d'ulcères gastriques associés au traitement par AINS, y compris des AINS sélectifs de la COX-2 : Dans deux essais multicentriques, randomisés, à double insu et contrôlés par placebo de grande envergure, esoméprazole en comprimés à libération retardée (40 mg ou 20

mg 1 fois par jour) a été comparé à un placebo dans la réduction du risque d'ulcères gastriques associés au traitement par AINS auprès de 1378 patients (analyse selon l'intention de traiter). Les patients admis à ces études étaient âgés de 21 à 89 ans (âge moyen de 65 ans); 29 % étaient de sexe masculin et 71 % de sexe féminin, et 82 % étaient de race blanche, 5 % de race noire, 4 % de race asiatique et 8 % d'une autre race. De ces patients, 71 % prenaient des AINS non sélectifs et 29 % des AINS sélectifs de la COX-2. À la sélection, 88 % étaient *H. pylori*-négatifs et 11 % étaient *H. pylori*-positifs; ce paramètre n'était pas connu pour 1 % des sujets. Des patients à risque d'ulcères et prenant des AINS non sélectifs ou des AINS sélectifs de la COX-2 ont été traités pendant une période de 6 mois. Les patients traités par esoméprazole en comprimés à libération retardée à 40 mg ou à 20 mg présentaient des taux estimés d'absence d'ulcères significativement plus élevés comparativement aux patients ayant reçu le placebo, comme le montrent les résultats ci-dessous.

Dans les deux études sur la réduction du risque, un ulcère était défini par les caractéristiques suivantes : une base (concavité blanche ou grisâtre, circulaire ou elliptique, de la muqueuse, pouvant être lisse et régulière), une marge (distincte, bien délimitée, régulière, lisse et habituellement surélevée par rapport à la base de l'ulcère) et l'absence d'une masse associée ou d'autres caractéristiques évoquant une affection maligne. L'étude 13 était considérée comme déterminante parce que des mesures quantitatives du diamètre des ulcères ont été notées. Il a été démontré que les patients recevant l'esoméprazole à 20 et à 40 mg avaient obtenu une réduction significative de la fréquence des ulcères ( $\geq 5$  mm) comparativement à ceux recevant le placebo ( $p = 0,01$  dans les deux cas). L'étude 14 a été considérée comme une étude à l'appui parce qu'aucune mesure du diamètre des lésions n'accompagnait la définition qualitative de l'ulcère.

**Tableau 12 Proportion de patients exempts d'ulcères gastriques ou duodénaux après 6 mois dans la population de l'analyse selon l'intention de traiter.**

	Étude 13			Étude 14		
	E40 (n = 196)	E20 (n = 192)	Placebo (n = 185)	E40 (n = 271)	E20 (n = 267)	Placebo (n = 267)
Taux de réponse (%)	95,9 %	95,3 %	89,2 %	95,9 %	95,5 %	82,8 %
Valeur p*	0,0074	0,0180	-	< 0,0001	< 0,0001	-

E20 = esoméprazole à 20 mg 1 fois/jour; E40 = esoméprazole à 40 mg 1 fois/jour

\*Valeur p, test de Mantel-Haenzel (par rapport au placebo)

### **Syndrome de Zollinger-Ellison**

Dans une étude clinique ouverte et menée auprès de 21 patients présentant un état pathologique associé à une hypersécrétion tel que le syndrome de Zollinger-Ellison (SZE) ou une hypersécrétion idiopathique (HI) (19 SZE, 2 HI), 90 % de tous les patients (19 sur 21) ont été traités avec succès avec des doses de esoméprazole en comprimés à libération retardée de 40 mg à 80 mg deux fois par jour, dont 1 patient recevait 80 mg trois fois par jour, pendant une période allant jusqu'à 12 mois. Pendant la durée de l'étude, 14 patients sur 21 ont continué le traitement et ont obtenu une maîtrise avec une dose de esoméprazole en

comprimés à libération retardée à 40 mg deux fois par jour, et 5 patients ont poursuivi le traitement et ont obtenu une maîtrise avec des doses de esoméprazole en comprimés à libération retardée supérieures à 80 mg par jour. Les concentrations basales d'acide se sont maintenues bien en dessous des taux cibles de  $\leq 10$  mEq/h (ou  $\leq 5$  mEq/h chez les patients ayant déjà subi une chirurgie visant à réduire l'acidité gastrique) chez 90 % de tous les patients (19 sur 21) avec des doses de esoméprazole en comprimés à libération retardée de 80 à 240 mg par jour.

L'esoméprazole a été généralement bien toléré dans cette population de patients (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Syndrome de Zollinger-Ellison). Les données sur l'innocuité dont on dispose ne dépassent pas 1 an pour les doses de MYLAN-ESOMEPRAZOLE de 80 mg ou plus par jour, et celles-ci proviennent d'un nombre limité de patients dans la population à l'étude.

### **Ulcère duodéal actif associé à *H. pylori***

De 95 à 100 % des patients porteurs d'un ulcère duodéal et 80 % des patients porteurs d'un ulcère gastrique sont *H. pylori*-positifs et devraient suivre un traitement d'éradication.

**Tableau 13 Résultats d'une étude chez des patients *H. pylori*-positifs ayant un ulcère duodéal actif.**

Traitement	Taux d'éradication		Taux de guérison de l'ulcère
	Analyse selon l'intention de traiter (ITT)	Analyse selon le protocole (PP)	Analyse PP après le traitement
esomeprazole à 20 mg + amoxicilline à 1000 mg + clarithromycine à 500 mg, tous 2 fois par jour pendant 1 semaine	88,9 %	86,0 %	91,1 % (94,1 %)
oméprazole à 20 mg + amoxicilline à 1000 mg + clarithromycine à 500 mg, tous 2 fois par jour pendant 1 semaine, suivis d'oméprazole à 20 mg par jour pendant 3 semaines*	89,6 %	87,7 %	92,2 % (95,6 %)
oméprazole à 20 mg + amoxicilline à 1000 mg + clarithromycine à 500 mg, tous 2 fois par jour pendant 1 semaine (sans traitement subséquent avec l'oméprazole)	87 %*	78 %*	92 %*

Les patients porteurs d'un ulcère duodéal, inclus dans l'analyse ITT, ont subi des tests UBT (test respiratoire à l'urée), HUT<sup>®</sup> et histologiques avant et après le traitement pour déceler la présence de *H. pylori*, n = 433 (analyse ITT).

\* Données provenant de la monographie de Losec<sup>®</sup> (oméprazole).

### **Antécédents d'ulcère duodéal**

L'éradication de *H. pylori* est associée à la rémission prolongée de l'ulcère gastro-duodéal. En règle générale, le traitement à long terme avec des agents antisécrétoires n'est pas recommandé dans ces cas.

**Tableau 14 Résultats d'une étude chez des patients *H. pylori*-positifs ayant des antécédents d'ulcère duodéal.**

Traitement	Taux d'éradication	
	Analyse ITT	Analyse PP
esoméprazole en comprimés à libération retardée à 20 mg + amoxicilline à 1000 mg + clarithromycine à 500 mg, tous 2 fois par jour pendant 1 semaine	89,7 %	90,6 %
oméprazole à 20 mg + amoxicilline à 1000 mg + clarithromycine à 500 mg, tous 2 fois par jour pendant 1 semaine	87,8 %	91,4 %

Les patients inclus dans les analyses ITT et PP ont subi un test UBT (test respiratoire à l'urée) avant et après le traitement pour déceler la présence de *H. pylori*, n = 400 (analyse ITT).

### **Enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans**

#### **Enfants âgés de 1 à 11 ans atteints de reflux gastro-œsophagien (RGO) pathologique**

Dans une étude multicentrique avec groupes parallèles, 109 enfants dont le RGO pathologique a été confirmé par endoscopie (âgés de 1 à 11 ans; 53 filles; 89 de race blanche, 19 de race noire, 1 d'une autre race) ont été traités avec esoméprazole en comprimés à libération retardée une fois par jour pendant une période allant jusqu'à 8 semaines pour évaluer l'innocuité et la tolérabilité du traitement. La posologie selon le poids était comme suit :

Poids < 20 kg : traitement unquotidien avec 5 mg ou 10 mg d'esoméprazole

Poids ≥ 20 kg : traitement unquotidien avec 10 mg ou 20 mg d'esoméprazole

Les patients ont été catégorisés selon la présence ou l'absence d'une œsophagite érosive confirmée par endoscopie. Cette étude n'avait pas la puissance pour démontrer l'efficacité dans la guérison.

Parmi les 109 patients, 53 patients présentaient une œsophagite érosive au départ (51 avaient une œsophagite légère, 1 modérée et 1 grave). Même si la plupart des patients ayant subi une endoscopie de suivi à la fin de la période de traitement de 8 semaines étaient guéris, on ne peut exclure la possibilité d'une guérison spontanée étant donné que ces patients présentaient une œsophagite érosive de bas grade avant le traitement et que l'essai ne comprenait pas de groupe témoin.

L'emploi de esoméprazole en comprimés à libération retardée chez les enfants âgés de 1 à

11 ans dans le traitement du RGO pathologique est étayé par l'extrapolation de résultats déjà inclus dans la monographie actuellement approuvée et obtenus à partir : a) d'études adéquates et bien contrôlées menées auprès d'adultes qui appuient l'approbation de esoméprazole en comprimés à libération retardée chez les adultes, et aussi : b) d'une étude pharmacocinétique et sur l'innocuité chez les enfants (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Cas particuliers, Enfants et adolescents, et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques, Enfants et adolescents et ESSAIS CLINIQUES, Œsophagite par reflux et Reflux pathologique non érosif).

### **Adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de reflux gastro-œsophagien (RGO) pathologique**

Dans une étude multicentrique, randomisée, à double insu et avec groupes parallèles, des adolescents âgés de 12 à 17 ans (n = 149; 89 filles, 124 de race blanche, 15 de race noire, 10 d'une autre race) chez qui on avait posé un diagnostic clinique de RGO pathologique ont été traités avec esoméprazole en comprimés à libération retardée à 20 mg ou à 40 mg une fois par jour pendant une période allant jusqu'à 8 semaines pour évaluer l'innocuité et la tolérabilité du traitement. Les patients n'ont pas subi d'endoscopie pour déterminer la présence ou l'absence d'une œsophagite par reflux.

L'emploi de esoméprazole en comprimés à libération retardée chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans pour le traitement du RGO pathologique est étayé par l'extrapolation de résultats déjà inclus dans la monographie actuellement approuvée et obtenus à partir : a) d'études adéquates et bien contrôlées menées auprès d'adultes qui appuient l'approbation de esoméprazole en comprimés à libération retardée chez les adultes, et aussi : b) d'études pharmacocinétiques et sur l'innocuité chez les enfants (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Cas particuliers, Enfants et adolescents et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables au cours d'essais cliniques, Enfants et adolescents et ESSAIS CLINIQUES, Œsophagite par reflux et Reflux pathologique non érosif).

### **Études comparatives sur la biodisponibilité**

Une étude comparative, unicentrique, ouverte, randomisée et croisée avec 3 permutations sur la biodisponibilité a été menée auprès de 96 volontaires sains de sexe féminin et masculin qui ont reçu des doses uniques de 40 mg d'esoméprazole, sous forme de préparation de granules en sachet, de capsule ou de comprimé commercialisé. Lorsque les sujets étaient à jeun, l'IC à 90 % pour le rapport (sachet/capsule) des moyennes géométriques de l'ASC<sub>T</sub> et de la C<sub>max</sub> se situait dans la tranche de 80 à 125 %, signifiant ainsi que la biodisponibilité de la nouvelle préparation de granules en sachet de l'esoméprazole est considérée comme étant comparable à la biodisponibilité de la capsule d'esoméprazole à 40 mg. L'IC à 90 % pour le rapport (sachet/capsule) des moyennes géométriques de l'ASC<sub>I</sub> se situait dans la tranche de 80 à 125 %. L'administration d'esoméprazole à 40 mg sous forme de préparation en sachet a entraîné des valeurs similaires de T<sub>max</sub> et de T<sub>1/2</sub> à celles de la capsule.

<b>TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ</b> <b>Esoméprazole</b> <b>(40 mg (sachet) x 40 mg (capsule))</b> <b>Données mesurées</b> <b>non corrigées quant à la puissance</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (coefficient de variation en %)</b>				
Paramètre	esomeprazole en comprimés à libération retardée à 40 mg en sachet	esomeprazole en comprimés à libération retardée à 40 mg en capsule *	% du rapport des moyennes géométriques <sup>#</sup>	Intervalle de confiance IC à 90 % <sup>#</sup>
ASCT ( $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ )	5,9 7,2 (64,3)	6,0 7,4 (62,9)	98 %	93 %-103 %
ASCI ( $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ )	6,0 7,4 (65,3)	6,1 7,6 (63,5)	98 %	93 %-103 %
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{mol/L}$ )	2,9 3,3 (49,1)	3,2 3,6 (47,3)	90 %	84 %-96 %
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	2,00 (1,0-5,0)	2,00 (0,7-4,5)		
T <sub>1/2</sub> <sup>+</sup> (h)	1,1 (42,0)	1,1 (36,3)		

\* Mylan-Esomeprazole® en capsules, AstraZeneca, Suède

§ Exprimé sous forme de valeur médiane (intervalle) seulement

+ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (coefficient de variation en %) seulement

# Basé sur des estimations par la méthode des moindres carrés

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie animale

#### Données pharmacodynamiques étayant l'usage clinique de l'esomeprazole par voie orale chez les patients adultes

##### *Effets pharmacologiques primaires*

L'esomeprazole inhibe l'H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase gastrique, soit l'enzyme identifiée comme la pompe à protons de la cellule pariétale. L'effet de l'esomeprazole sur la sécrétion acide a été comparé à celui du racémate (l'oméprazole) et à celui de l'autre énantiomère de l'oméprazole (forme R), *in vitro* dans des glandes gastriques isolées de lapins et *in vivo* chez des rats et des chiens. L'esomeprazole a produit une inhibition de la sécrétion acide à un même degré que l'oméprazole, sans qu'il y ait de différences significatives entre les 2 composés *in vitro*. Dans des études *in vivo* chez les rats, l'énantiomère R a produit une inhibition supérieure statistiquement significative du débit acide par

rapport au racémate, oméprazole, qui, à son tour, avait un effet supérieur statistiquement significatif par rapport à l'esoméprazole. Cette différence pharmacodynamique correspondait à une différence comparable dans l'exposition générale totale, c.-à-d. que l'ASC de l'énantiomère R>oméprazole>esoméprazole. On n'a constaté aucune différence dans les données pharmacodynamiques ni dans les données pharmacocinétiques *in vivo* chez les chiens. Ainsi, les effets pharmacodynamiques de l'esoméprazole et de l'oméprazole étaient similaires à une exposition générale équivalente. Par conséquent, les études effectuées sur les propriétés pharmacodynamiques de l'oméprazole peuvent également être considérées comme pertinentes pour l'esoméprazole.

L'oméprazole a eu une longue durée d'action chez toutes les espèces étudiées. Des doses quotidiennes répétées ont entraîné une augmentation graduelle de l'effet antisécrétoire pendant les 3 à 5 premiers jours de traitement. Chez les chiens, une dose de 0,5 µmol/kg (sous forme de granules gastrorésistants et entérosolubles) a inhibé la sécrétion acide gastrique stimulée par l'histamine d'environ 20 %, 24 heures après la première prise, et de 60 à 65 %, 24 heures après l'administration à l'état d'équilibre. Une fois l'état d'équilibre atteint, après 3 à 5 jours, l'inhibition de la sécrétion acide est demeurée la même, comme l'attestent les études sur des chiens traités pendant des périodes allant jusqu'à 1 an.

Après l'arrêt d'un traitement prolongé, la sécrétion acide se rétablit au même rythme qu'après une dose unique d'oméprazole, parallèlement avec le rétablissement de l'activité de l'H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase dans la muqueuse pariétale. On n'a pas encore déterminé si ce rétablissement reflète la synthèse *de novo* des molécules d'H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase ou la dissociation de l'inhibiteur de l'enzyme.

En raison de la puissance et de la longue durée d'action de l'esoméprazole, l'administration répétée de fortes doses à des rats a entraîné une diminution marquée de la sécrétion acide, une hypergastrinémie secondaire et l'hyperplasie des cellules gastriques G. L'administration de 14 à 140 mg/kg/jour d'esoméprazole à des rats a produit des concentrations plasmatiques de gastrine de 140 à 2400 pg/mL contre 75 à 100 pg/mL dans le groupe témoin. Chez les chiens, de fortes doses d'esoméprazole (28 mg/kg/jour) ont produit une hypergastrinémie (170 à 700 pg/mL après l'ingestion d'aliments) par comparaison avec le groupe témoin (53 ± 16 pg/mL). On n'a cependant observé aucune hyperplasie des cellules gastriques G chez ces animaux.

### ***Effets pharmacologiques secondaires***

En raison de son mode d'action unique et de son effet spécifique sur la sécrétion acide, l'oméprazole n'exerce pas d'effets pharmacodynamiques notables qui ne soient pas liés à l'inhibition de la sécrétion acide. Tel devrait aussi être le cas avec l'esoméprazole.

Administré dans divers essais de provocation, l'oméprazole n'a modifié ni la tension artérielle moyenne ni la fréquence cardiaque chez le chien anesthésié. Il n'a pas modifié les fonctions respiratoire et circulatoire du chien, au repos ou à l'effort. L'oméprazole n'exerce aucune activité anticholinergique ou antihistaminique (récepteurs H<sub>2</sub>). Chez le rat, on n'a observé aucun effet sur l'activité locomotrice de base ni sur l'activité exploratrice, ce qui porte à croire que l'oméprazole n'exerce pas d'effets sédatifs ni d'effets neuroleptiques.

### **Données pharmacodynamiques étayant l'usage clinique de l'esoméprazole par voie orale chez les patients pédiatriques**

Aucune étude additionnelle de pharmacologie chez les animaux juvéniles n'a été nécessaire.

### **Données pharmacocinétiques étayant l'usage clinique de l'esoméprazole par voie orale chez les patients adultes**

#### *Absorption et distribution*

L'absorption de l'esoméprazole est rapide. Les taux plasmatiques ont atteint leur maximum en 5 minutes chez le rat après administration duodénale et en 15 minutes chez le chien après administration orale. La biodisponibilité de l'esoméprazole (34 %) n'était pas significativement différente de celle de l'oméprazole (38 %) chez le rat, et elle était plus élevée que celle de l'autre énantiomère chez le chien. L'esoméprazole a présenté une orientation stable, un maximum de 2 % de l'autre énantiomère ayant été détecté dans le sang après l'administration intraduodénale d'une seule dose d'esoméprazole à des rats.

Chez les rats, l'ASC de l'énantiomère R>oméprazole>esoméprazole correspondait à des doses pertinentes sur le plan pharmacologique. Toutefois, la différence était moins évidente aux doses élevées utilisées dans les études de toxicologie. On a noté des concentrations plasmatiques constamment plus élevées à la fois pour l'esoméprazole et l'oméprazole chez les rates par comparaison aux rats. Les valeurs observées chez les rates gravides étaient de même importance que celles notées chez les rates non gravides. Toutefois, l'exposition après une administration par voie orale chez des lapines gravides était relativement faible. Par conséquent, cette espèce était considérée comme étant moins pertinente que le rat pour les études de toxicité sur la reproduction avec l'esoméprazole.

Dans l'ensemble, les évaluations pharmacocinétiques et toxicocinétiques n'ont révélé aucune différence majeure entre l'esoméprazole et l'oméprazole pour ce qui est de l'exposition générale chez le chien. On n'a noté aucune différence dans les valeurs de la  $C_{max}$  et de l'ASC de l'esoméprazole et de l'oméprazole chez le chien aux doses efficaces sur le plan pharmacologique. Aux plus fortes doses utilisées dans les études de toxicité, la  $C_{max}$  de l'esoméprazole avait tendance à être un peu plus élevée après l'administration de la même dose par voie orale, mais l'exposition (ASC) était équivalente. On n'a observé aucune différence entre les chiens et les chiennes.

Après leur absorption, l'oméprazole et l'esoméprazole se distribuent rapidement dans les sites extravasculaires et se lient dans des proportions de 85 à 90 % environ aux protéines plasmatiques. On a étudié par autoradiographie la distribution de l'oméprazole marqué au  $^{14}C$  chez la souris. Initialement, on a trouvé des traces de radioactivité dans le sang et la plupart des organes. Seize heures après l'administration, le médicament était localisé principalement dans la paroi gastrique. Après 48 heures, il ne restait plus aucune trace de radioactivité.

L'oméprazole et/ou ses métabolites n'ont traversé les barrières hémato-encéphalique et placentaire qu'à un faible degré.

### *Métabolisme et excrétion*

On a comparé la voie métabolique *in vitro* de l'esoméprazole à celle de l'oméprazole à l'aide de préparations microsomiques de foies de souris, de rats, de lapins et de chiens adultes, ainsi que celles provenant d'humains. Les principaux métabolites formés n'ont pas révélé de différences importantes du point de vue qualitatif entre la biotransformation de l'esoméprazole et celle de l'oméprazole, en fonction des espèces, du sexe ou de la structure des métabolites formés.

L'élimination et le métabolisme de l'esoméprazole ont été comparés à ceux de l'oméprazole *in vivo*, chez le chien, après administration orale. L'esoméprazole a été considérablement métabolisé et éliminé dans l'urine et les fèces dans des proportions semblables, tout comme les métabolites. Tous les principaux métabolites identifiés après l'administration de l'oméprazole ont été retrouvés après l'administration de l'esoméprazole. Les métabolites identifiables représentaient environ 54 % des métabolites éliminés en 10 heures et environ 12 % de la dose administrée. Il n'y a pas de différence de voie d'élimination ou de récupération entre l'esoméprazole et l'oméprazole après leur administration orale à des chiens.

### **Données pharmacocinétiques étayant l'usage clinique de l'esoméprazole par voie orale chez les patients pédiatriques**

Les taux de liaison aux protéines plasmatiques pour l'esoméprazole étaient comparables (environ 90 %) chez les rats nouveau-nés, juvéniles et jeunes adultes. Le degré de liaison chez le chien était d'environ 85 à 90 % et, encore une fois, ne semblait pas varier selon l'âge.

Chez les rats et les chiens juvéniles, l'exposition à l'esoméprazole était généralement comparable entre les mâles et les femelles. Toutefois, on a constaté une légère tendance vers une exposition plus élevée chez les rats par rapport aux chiens à la dose la plus élevée au jour posologique 28. La  $C_{max}$  de l'esoméprazole a été observée entre 10 et 60 minutes chez les rats juvéniles, et généralement après 20 minutes chez les chiens juvéniles. En règle générale, l'exposition augmentait plus que proportionnellement à l'accroissement de la dose, à la fois chez les rats et les chiens juvéniles.

On a constaté une diminution notable de l'ASC pour l'esoméprazole et l'oméprazole chez les rats juvéniles et pour l'esoméprazole chez les chiens juvéniles en fonction de la durée du traitement et/ou de l'âge des animaux. Ainsi, les valeurs de l'ASC étaient 10 fois inférieures après un traitement unique quotidien de 1 mois chez les rats et après un traitement unique quotidien de 2 ou 3 mois chez les chiens, par comparaison au jour posologique 1. La diminution de l'exposition chez les chiens était semblable, peu importe si l'esoméprazole était administré une fois par jour ou de façon intermittente, c.-à-d. une fois tous les 14 jours. Toutefois, lorsqu'on a intensifié la posologie de l'esoméprazole, passant d'une administration unique quotidienne à une administration biquotidienne à partir du jour posologique 28, l'ASC et la  $C_{max}$  suivant la deuxième dose quotidienne étaient plus élevées que les valeurs obtenues après la première dose quotidienne, dans la plupart des échantillonnages. Par conséquent, l'administration de la 2<sup>e</sup> dose a entraîné une exposition accrue plus que proportionnelle à la dose, et les valeurs d'ASC étaient seulement 3 fois inférieures au jour posologique 91, par comparaison au jour posologique 1. Ainsi, cet accroissement de la dose d'esoméprazole, passant d'une administration unique quotidienne à une

administration biquotidienne à partir du jour posologique 28, a entraîné une exposition au jour posologique 91 qui était environ 5 fois plus élevée que celle obtenue à la suite d'une administration unique pendant la durée de l'étude.

Une analyse de 6 activités spécifiques à l'isoenzyme CYP dans les microsomes hépatiques provenant de chiens juvéniles et jeunes adultes a révélé une certaine hausse de l'activité EROD (reflétant une activité de CYP1A1/2) et également une légère augmentation de l'activité CZXH (reflétant une activité de CYP2E1), après un traitement par l'esoméprazole, par comparaison aux animaux traités par l'excipient. Toutefois, d'autres activités des isoformes CYP ont diminué ou n'ont pas été modifiées, et des variations similaires ont été observées à la fois chez les chiots et les chiens jeunes adultes traités par l'esoméprazole une fois par jour ou deux fois par jour ou seulement de façon intermittente (une fois tous les 14 jours). De plus, le taux de clairance intrinsèque *in vitro*, la demi-vie et les profils métaboliques de l'esoméprazole dans les microsomes hépatiques provenant de chiens étaient semblables, peu importe le sexe, le traitement/l'excipient, le schéma posologique ou l'âge des chiots. Par conséquent, la hausse de l'activité EROD et CZXH n'était pas reflétée dans la clairance de l'esoméprazole dans les microsomes hépatiques du chien. On suppose ainsi que le métabolisme de l'esoméprazole est principalement assuré par d'autres isoenzymes CYP.

## Pharmacologie humaine

### Pharmacodynamie

Après l'administration de doses de 15 mg d'oméprazole ou d'esoméprazole une fois par jour pendant 7 jours à des sujets sains définis comme étant des métaboliseurs rapides pour l'oméprazole, l'esoméprazole a réduit le débit acide stimulé par la pentagastrine (DASP) de façon plus prononcée que l'oméprazole. Le pourcentage médian de réduction était de 91 % avec l'esoméprazole contre 64 % avec l'oméprazole.

L'administration orale de 5 à 20 mg d'esoméprazole une fois par jour pendant 5 jours à des sujets sains a entraîné une diminution rapide et proportionnelle à la dose de la sécrétion acide gastrique stimulée.

**Tableau 15 Pourcentage d'inhibition (estimation et IC à 95 %) observé après l'administration d'une dose ou de doses répétées de esoméprazole en comprimés à libération retardée ou d'oméprazole.**

	Pourcentage moyen d'inhibition du DASP Estimation (IC à 95%)	
	Une seule dose	Doses répétées
esoméprazole à 5 mg	14,6	27,8
esoméprazole à 10 mg	29,2	62,1
esoméprazole à 20 mg	45,7	89,9
oméprazole à 20 mg	35,4	78,7

Dans une étude croisée comportant trois permutations et regroupant 36 hommes et femmes présentant du pyrosis et des régurgitations acides (symptômes de RGO pathologique), esoméprazole en comprimés à libération retardée à 20 mg et à 40 mg a produit un effet proportionnel à la dose sur l'acidité intragastrique; cet effet s'est révélé nettement plus important que celui observé avec 20 mg d'oméprazole, à la suite d'un traitement quotidien de 5 jours (voir le tableau ci-dessous).

**Tableau 16 Pourcentage de patients ayant un pH intragastrique > 4 après la prise de doses répétées d'esoméprazole magnésien en comprimés à libération retardée ou d'oméprazole pendant 5 jours (n = 36).**

Traitement	Pourcentage de patients ayant un pH intragastrique > 4	
	Au moins 12 h	Au moins 16 h
esoméprazole en comprimés à libération retardée à 40 mg	92 %	56 %
esoméprazole en comprimés à libération retardée à 20 mg	54 %	24 %
oméprazole à 20 mg	45 %	14 %

Une étude semblable (croisée avec double permutation) a aussi été effectuée chez 115 hommes et femmes présentant des symptômes de RGO pathologique, afin de comparer les effets des doses quotidiennes de 40 mg d'esoméprazole en comprimés à libération retardée et de 40 mg d'oméprazole sur l'acidité intragastrique. Les résultats ont démontré que la proportion de temps où le pH intragastrique était supérieur à 4 a été nettement plus grande avec esoméprazole en comprimés à libération retardée à 40 mg qu'avec l'oméprazole à 40 mg, et ce, après 1 jour et après 5 jours ( $p < 0,001$ ).

**Tableau 17 Pourcentage de patients ayant un pH intragastrique > 4 après la prise de doses répétées de esoméprazole en comprimés à libération retardée ou d'oméprazole pendant 5 jours (n = 115).**

Traitement	Pourcentage de patients ayant un pH intragastrique > 4	
	Au moins 12 h	Au moins 16 h
esoméprazole en comprimés à libération retardée à 40 mg	88 %	56 %
oméprazole à 40 mg	77 %	45 %

Dans une étude croisée avec double permutation chez 31 hommes et femmes présentant du pyrosis et des régurgitations acides (symptômes de RGO pathologique), la proportion de temps où le pH intragastrique était supérieur à 4 a été nettement plus grande avec des doses quotidiennes de 40 mg de esoméprazole en comprimés à libération retardée qu'avec des doses quotidiennes de 40 mg de pantoprazole, et ce, après 1 jour et après 5 jours ( $p < 0,001$ ).

**Tableau 18 Pourcentage de patients ayant un pH intragastrique > 4 après la prise de doses répétées de esoméprazole en comprimés à libération retardée ou de pantoprazole pendant 5 jours (n = 31).**

Traitement	Pourcentage de patients ayant un pH intragastrique > 4	
	Au moins 12 h	Au moins 16 h
esoméprazole en comprimés à libération retardée à 40 mg	90 %	50 %
pantoprazole à 40 mg	30 %	10 %

Dans une étude croisée avec double permutation chez 30 volontaires sains, hommes et femmes, la prise pendant 5 jours de doses quotidiennes de 40 mg de esoméprazole en comprimés à libération retardée s'est traduite par une proportion beaucoup plus grande de temps où le pH intragastrique était supérieur à 4 que la prise de doses quotidiennes de 30 mg de lansoprazole ( $p < 0,001$ ).

**Tableau 19 Pourcentage de sujets ayant un pH intragastrique > 4 après la prise de doses répétées de esoméprazole en comprimés à libération retardée ou de lansoprazole pendant 5 jours (n = 30).**

Traitement	Pourcentage de sujets ayant un pH intragastrique > 4	
	Au moins 12 h	Au moins 16 h
esoméprazole en comprimés à libération retardée à 40 mg	90 %	38 %
lansoprazole à 30 mg	57 %	5 %

### Autres effets pharmacodynamiques

L'effet de l'esoméprazole sur divers systèmes et appareils de l'organisme n'a pas été étudié. Les données des études cliniques sur l'oméprazole en gélules n'ont montré aucun effet cliniquement significatif attribuable au médicament sur les paramètres suivants : système endocrinien : concentrations plasmatiques d'insuline, de peptide C, de glucagon, de PTH, des hormones thyroïdiennes ou des hormones sexuelles, concentrations basales de cortisol; appareil cardiovasculaire : tension artérielle, fréquence cardiaque, électrocardiogramme; fonction rénale : clairance rénale de l'acide et des électrolytes; fonction hépatique : enzymes hépatiques. On a cependant signalé une hausse des concentrations de phosphatase alcaline et des concentrations sériques d'AST et d'ALT, chez certains sujets ayant reçu de l'esoméprazole.

Un nombre accru de cellules ECL qui pourrait être lié à une gastrinémie plus élevée a été observé à la fois chez les enfants et les adultes durant un traitement à long terme par l'esoméprazole. Ces résultats sont considérés comme dénués d'importance clinique.

Aucun effet cliniquement significatif n'a été constaté sur le SNC.

Aucun effet cliniquement significatif n'a été noté sur les autres appareils de l'organisme.

### **Pharmacocinétique**

L'esoméprazole subit un métabolisme de premier passage et est complètement métabolisé par le système du cytochrome P450 (CYP), principalement dans le foie. Son métabolisme dépend de l'isozyme spécifique, à expression polymorphe, CYP 2C19 (S-méphénytoïne hydroxylase) et de CYP 3A4. On observe moins de variation pharmacocinétique interindividuelle, et l'influence du polymorphisme de CYP 2C19 est moins prononcée avec l'esoméprazole qu'avec l'oméprazole.

On a décelé neuf métabolites urinaires importants. Les deux principaux sont l'hydroxyesoméprazole et l'acide carboxylique correspondant. On a identifié trois métabolites importants dans le plasma : le dérivé 5-O-desméthyl-, le dérivé sulfoné et l'hydroxyesoméprazole. Les métabolites importants de l'esoméprazole n'exercent aucun effet sur la sécrétion acide gastrique.

Veillez vous reporter aux sections MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Cas particuliers, Enfants et adolescents et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES pour les résultats des études pharmacocinétiques dans des cas particuliers et des études sur les interactions médicamenteuses possibles.

## **TOXICOLOGIE**

### **Données de toxicologie étayant l'usage de l'esoméprazole par voie orale chez les patients adultes**

#### **Toxicité d'une seule dose**

**Tableau 20 Études de toxicité aiguë avec l'esoméprazole**

<b>Espèce</b>	<b>Sexe</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Dose minimale létale (mg/kg)</b>	<b>Dose maximale non létale (mg/kg)</b>
Rat	M	p.o. <sup>1</sup>	930	480
	F	p.o. <sup>1</sup>	480	240
Rat	M	i.v. <sup>2</sup>	290	170
	F	i.v. <sup>2</sup>	290	170

<sup>1</sup> solution aqueuse, <sup>2</sup> solution physiologique salée

La toxicité d'une seule dose d'esoméprazole administrée par voie orale ou i.v. a été étudiée chez le rat Wistar et comparée à celle de l'oméprazole. Peu importe si la voie

d'administration est orale ou intraveineuse, les effets de l'esoméprazole étaient semblables à ceux rapportés antérieurement pour l'oméprazole. On a observé une différence faible mais nette de réponse entre les sexes.

La toxicité aiguë s'est manifestée principalement par une diminution de l'activité motrice, et des changements dans la fréquence respiratoire et la respiration abdominale. On a également constaté des convulsions cloniques intermittentes, accompagnées parfois de dyspnée, de ptyalisme, de cyanose, de tremblements, d'ataxie et/ou d'un grand ralentissement de l'activité motrice. La mort est survenue dans les 23 heures suivant la prise orale ou les 2 heures suivant l'injection i.v.

### **Toxicité de doses répétées**

La toxicité de doses répétées d'esoméprazole administrées oralement a été étudiée chez le rat (Wistar et Sprague-Dawley) et le chien. Les rats ont reçu des doses orales de 14-280 mg/kg et les chiens, des doses orales de 0,66-28 mg/kg pendant un maximum de 3 mois.

L'esoméprazole est peu toxique pour l'organisme. On a observé de faibles variations hématologiques indiquant une légère anémie microcytaire hypochrome (probablement due à une carence en fer) chez les rats adultes, après un traitement avec des doses élevées répétées par voie orale d'esoméprazole ou d'oméprazole. De faibles variations similaires ont été notées chez les lapines gravides, mais elles n'ont pas été constatées chez les chiens traités par l'esoméprazole. Chez le rat et le chien, des changements histopathologiques gastriques ont été constatés aux doses intermédiaire et élevée (rat : 69 et 280 mg/kg; chien : 5,5 et 28 mg/kg). Il s'agissait d'une atrophie proportionnelle à la dose des cellules principales, d'une hyperplasie muqueuse et/ou d'une nécrose focale des glandes gastriques, accompagnées d'une augmentation proportionnelle à la dose du poids de l'estomac et des taux sériques de gastrine. Ces changements étaient prévus et conformes aux observations faites antérieurement avec de fortes doses d'oméprazole. Ces effets résultent de la stimulation de la gastrine et/ou de l'inhibition de la sécrétion acide gastrique.

### **Études de reproduction**

On a noté la présence de légers signes de toxicité maternelle chez les rates gravides traités oralement par l'esoméprazole ou l'oméprazole à des doses allant jusqu'à 280 mg/kg/jour. Toutefois, aucun effet indésirable n'a pu être détecté pour ce qui est de la survie ou du développement de l'embryon ou du fœtus. L'exposition générale de l'esoméprazole chez ces animaux était considérablement plus élevée que celle observée dans un contexte clinique, indiquant une marge d'innocuité adéquate.

Il a aussi été démontré qu'un traitement chez les lapines gravides par l'esoméprazole ou l'oméprazole ne semble pas avoir un effet sur le développement de l'embryon et du fœtus. Toutefois, on a noté une toxicité maternelle grave et proportionnelle à la dose à des doses relativement faibles et par l'exposition à l'esoméprazole/oméprazole, ce qui a entraîné des effets mineurs sur les portées (une légère réduction du poids fœtal et une faible augmentation de l'incidence de malformations squelettiques mineures à des doses de 26 et de 86 mg/kg/jour). Même si l'exposition à l'esoméprazole a été relativement

faible chez de nombreuses lapines, la dose utilisée la plus élevée n'a pu être augmentée en raison de la toxicité maternelle.

### **Pouvoir mutagène**

L'esoméprazole ne s'est pas avéré mutagène dans un test d'Ames sur *Salmonella in vitro*, mais il a été clastogène dans un test d'aberrations chromosomiques sur des lymphocytes périphériques humains *in vitro*. Dans une étude comparative sur des lymphocytes périphériques humains, l'esoméprazole, l'oméprazole, l'énantiomère R de l'oméprazole et le lansoprazole ont tous produit le même type d'aberrations chromosomiques, et au même degré. L'esoméprazole n'a présenté aucun signe de pouvoir mutagène *in vivo* dans un test du micronoyau chez la souris et un test d'aberrations chromosomiques dans la moelle osseuse de rat, malgré une exposition considérable.

### **Pouvoir cancérogène**

Une étude de 18 mois sur des souris ayant reçu des doses orales de 14, 44 et 140 mg/kg/jour d'oméprazole n'a révélé aucun potentiel cancérogène. Une étude de 24 mois effectuée sur des rats auxquels on a administré par voie orale des doses de 14, 44 et 140 mg/kg/jour n'a mis en évidence aucun accroissement du nombre de carcinomes dans les organes. On a cependant constaté une augmentation proportionnelle à la dose et à la durée d'administration des proliférations d'apparence tumorale dans l'estomac. L'examen histologique a montré une continuité entre l'hyperplasie diffuse des cellules ECL de la couche basale des glandes gastriques et les micronodules moins fréquents ainsi que des proliférations occasionnelles d'apparence tumorale dont certaines atteignaient la sous-muqueuse. Les proliférations ont été classées comme des carcinoïdes gastriques. La prolifération des cellules ECL et la formation de carcinoïdes se sont produites plus fréquemment chez les rats. On n'a identifié aucune métastase chez les animaux étudiés, ni observé de carcinoïdes après l'administration prolongée d'oméprazole à des souris et à des chiens.

### **Carcinoïdes à cellules ECL gastriques**

Des études approfondies ont été effectuées pour expliquer l'hyperplasie des cellules ECL et la présence de carcinoïdes gastriques chez les rats. Dans une série d'expériences sur des rats, on a séparé par intervention chirurgicale l'antrum du reste de l'estomac. Le fait d'éliminer de cette façon l'acide provenant de l'antrum a provoqué une hypergastrinémie prononcée, et consécutivement, la prolifération des cellules ECL gastriques. En éliminant la source de gastrine, l'antrectomie a provoqué une hypogastrinémie et réduit la densité des cellules ECL gastriques. Ces expériences ont indiqué que la gastrine a un effet trophique direct sur ces cellules. Dans une autre série d'expériences, de fortes doses d'oméprazole et d'un inhibiteur des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine ont entraîné une hypergastrinémie et augmenté la densité des cellules ECL. Chez les rats antrectomisés qui avaient reçu une dose élevée d'oméprazole, les taux de gastrine plasmatique sont demeurés normaux; par conséquent, il n'y a eu aucune augmentation de la densité des cellules ECL. Ces expériences ont permis de conclure que i) l'inhibition de la sécrétion acide gastrique par de fortes doses d'oméprazole ou d'un inhibiteur des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine suscite une rétroaction naturelle qui mène à l'hypergastrinémie; ii) à la longue, l'hypergastrinémie entraîne la prolifération des cellules

ECL gastriques; et iii) l'oméprazole n'exerce aucun effet trophique direct sur les cellules ECL gastriques.

Les résultats d'une autre étude de toxicité à long terme (24 mois) effectuée chez des rates (à raison de 1,8 à 14 mg/kg/jour) ont confirmé que les carcinoïdes à cellules ECL étaient des tumeurs qui se manifestaient à la toute fin de leur vie et qu'il existait une corrélation linéaire entre la fréquence des carcinoïdes et la dose d'oméprazole (1,8 à 140 mg/kg/jour). On n'a trouvé aucun carcinoïde chez les rats qui avaient reçu 14 mg/kg/jour d'oméprazole pendant 12 mois; l'hyperplasie des cellules ECL s'est corrigée pendant les 12 mois sans traitement qui ont suivi.

On n'a observé aucun carcinoïde pendant l'étude de carcinogénicité de 18 mois chez la souris ou durant un essai biologique de carcinogénicité de 6 mois mené avec l'oméprazole chez des souris p53 $\pm$  hétérozygotes et C57BL/6 (lignée de base) à des doses allant jusqu'à 830 mg/kg/jour, ni d'ailleurs chez des chiens ayant reçu 0,17 mg/kg/jour d'oméprazole pendant 7 ans.

Le traitement de plus de 800 patients avec esoméprazole en comprimés à libération retardée pendant des périodes pouvant atteindre 1 an a donné lieu à des hausses modérées des taux sériques de gastrine. Par ailleurs, aucun changement pathologique notable n'a été observé dans les cellules endocrines de la muqueuse gastrique pariétale.

#### **Données de toxicologie étayant l'usage de l'esoméprazole par voie orale chez les enfants et les adolescents**

On n'a pas observé de toxicité et/ou d'autres effets inattendus à la suite d'un traitement par l'esoméprazole chez le rat ou le chien durant la période néonatale et l'allaitement et après le sevrage, par comparaison à ceux observés auparavant chez les animaux adultes.

On a noté des signes d'atteinte du SNC et des décès au début de la période posologique aux doses les plus élevées d'esoméprazole chez les rats et les chiens nouveau-nés/juvéniles. Cet effet peut être attribué aux concentrations plasmatiques élevées d'esoméprazole obtenues à cet âge de l'animal. Ces concentrations plasmatiques se situaient dans les limites où l'on avait observé auparavant des signes d'atteinte du SNC (mais pas de mortalité) chez les animaux adultes, mais des effets additionnels tels que la déshydratation/l'inanition répétée chez les nouveau-nés touchés ont probablement contribué à l'état général médiocre et à la mortalité chez ces jeunes animaux.

Comme il a été observé chez les rats adultes et les lapines gravides, on a noté une anémie microcytaire hypochrome (qui était probablement due à une carence en fer) à la fois chez les rats et les chiens juvéniles traités par l'esoméprazole. Il a été démontré que cette réaction, qui était plus marquée chez les jeunes animaux par comparaison à celle observée auparavant chez les animaux adultes, était proportionnelle à la dose et liée à la durée du traitement, mais celle-ci était entièrement réversible à la fin de la période de rétablissement sans médicament.

Le faible taux observé de variations du nombre de cellules ECL dans la muqueuse gastrique

chez les rats et les chiens juvéniles et l'absence complète d'autres changements histopathologiques dans l'estomac indiquent que les rats et les chiens nouveau-nés/juvéniles ne sont pas plus susceptibles de présenter des modifications prolifératives dans la muqueuse gastrique à la suite d'un traitement par l'esoméprazole, par comparaison aux animaux adultes.

## RÉFÉRENCES

AstraZeneca Canada Inc. Monographie de Losec<sup>®</sup>.

AB Astra. Omeprazole Monograph. Oxford Clinical Communications, 1988.

Alumets J, El Munshid HA, et al. Effect of antrum exclusion on endocrine cells of rat stomach. *J Physiol* 1979;286:145-155.

Andersson T. Pharmacokinetics, metabolism and interactions of acid pump inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:9-28.

Armstrong D, Bair D, James C, et al. Oral esomeprazole vs. intravenous pantoprazole: a comparison of the effect on intragastric pH in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:705-711

Bell J, et al. Appropriate Acid Suppression for the Management of Gastro-oesophageal Reflux Disease. *Digestion* 1992; 51(Suppl 1):59-67.

Brunner G, Creutzfeldt W. Omeprazole in the long-term management of patients with acid-related diseases resistant to ranitidine. *Scand J Gastroenterol* 1989;24(Suppl 166):101-105.

Castell D, Kahrilas P, Richter J, et al. Esomeprazole (40 mg) Compared With Lansoprazole (30 mg) in the Treatment of Erosive Esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:575-583.

Cederberg C, Ekenved G, et al. Acid inhibitory characteristics of omeprazole in man. *Scand J Gastroenterol* 1985;20(108):105-112.

Clissold SP, Campoli-Richards DM. Omeprazole - a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in peptic ulcer disease and Zollinger-Ellison syndrome. *Drugs* 1986;32:15-47.

Ekman L, Hansson E, et al. Toxicological studies on omeprazole. *Scand J Gastroenterol* 1985;20(108):53-69.

Howden CW, Payton CD, et al. Antisecretory effect and oral pharmacokinetics of omeprazole in patients with chronic renal failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1985;28:637-640.

Johnson DA, et al. Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling GERD symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2001;96:27-34.

Kahrilas P, et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1249-58.

Lamberts R, et al. Long-term omeprazole treatment in man. Effects on gastric endocrine cell population. *Digestion* 1988;39:126-135.

Li J, Zhao J, Hamer-Maansson JE, Andersson T, Fulmer R, Illueca M, et al. Pharmacokinetic properties of esomeprazole in adolescent patients aged 12 to 17 years with symptoms of gastroesophageal reflux disease: a randomized open label study. *Clin Ther*. 2006;28:419-427.

Lind T, et al. Esomeprazole provides improved acid control vs. omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:861-7.

Lind T, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* using one week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: The MACH1 study. *Helicobacter* 1996;1(3):138-144.

Logan RPH, Bardhan KD, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and prevention of recurrence of duodenal ulcer: a randomized, double-blind, multi-centre trial of omeprazole with or without clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:417-423.

Miner P, Katz P, Chen Y, et al. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2616-2620.

Regardh CG, Gabrielsson M, et al. Pharmacokinetics and metabolism of omeprazole in animals and man - an overview. *Scand J Gastroenterol* 1985;20(108):79-94.

Richter JE, et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96(3):565-665.

Rohss K, et al. Esomeprazole 40 mg provides more effective acid control than lansoprazole 30 mg. *Gastroenterology* 2000;118:A20.

Rohss K, et al. Esomeprazole 40 mg provides more effective acid control than omeprazole 40 mg. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2432-3.

Talley NJ, Lauritsen K, Tunturi-Hihnala H, Lind T, Moum B, Bang C, et al. Esomeprazole 20 mg maintains symptom control in endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a controlled trial of 'on-demand' therapy for 6 months. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:347-354.

Talley NJ, Venables TL, Green JRB, Armstrong D, O’Kane KPJ, Giaffer M, et al. Esomeprazole 40 mg and 20 mg is efficacious in the long-term management of patients with endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a placebo-controlled trial of on-demand therapy for 6 months. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:857-863.

Thomson ABR, et al. Esomeprazole 40 mg provides more effective acid control than lansoprazole 30 mg during single and repeated administration. *Gut* 2000;47(suppl 3):A63.

Veldhuyzen van Zanten, SJO, et al. An evidence-based approach to the management of patients with dyspepsia in the era of *Helicobacter pylori*. *Can Medical Assoc J* 2000;162(12 suppl):S3-S23.

Wallmark B, Lindberg P. Mechanism of action of omeprazole. *ISI Atlas of Science: Pharmacology* 1987;1:158-160.

Wilder-Smith C, et al. Esomeprazole 40 mg provides more effective acid control than pantoprazole 40 mg. *Gastroenterology* 2000;118:A22-23.

Monographie du Produit de <sup>Pr</sup>Nexium ®. Numéro de contrôle: 207636, Date de révision: le 27 novembre 2017. AstraZeneca Canada Inc

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE  
ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT  
PART III - RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

**Pr MYLAN-ESOMEPRAZOLE**

**esomeprazole en comprimés à libération  
retardée**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre MYLAN-ESOMEPRAZOLE et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Cette notice est un résumé et elle ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur MYLAN-ESOMEPRAZOLE sont disponibles.

**Pourquoi utilise-t-on MYLAN-ESOMEPRAZOLE?**

MYLAN-ESOMEPRAZOLE est utilisé chez les adultes pour traiter les problèmes causés par un excès d'acide dans l'estomac tels que :

- l'oesophagite par reflux (dommages aux tissus causés par la montée de l'acide et des liquides de l'estomac dans l'oesophage).
- les symptômes de reflux pathologique (p. ex. brûlures d'estomac, montée du contenu de l'estomac dans la gorge).
- l'ulcère duodénal (lésions sur la première partie de l'intestin) causé par une bactérie appelée *Helicobacter pylori*.
- les symptômes de reflux pathologique non érosif (RPNE), non liés aux dommages causés aux tissus dans l'oesophage, tels
  - une sensation de brûlure qui monte dans l'oesophage (brûlures d'estomac);
  - un goût sur ou amer qui monte dans la bouche.
- un état pathologique rare où l'estomac produit trop d'acide (syndrome de Zollinger-Ellison).
- les ulcères causés par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (médicaments contre la douleur et les articulations endolories).

MYLAN-ESOMEPRAZOLE est utilisé chez les enfants et les adolescents (1 à 17 ans) pour traiter :

- l'oesophagite par reflux (dommages aux tissus causés par la montée de l'acide et des liquides de l'estomac dans l'oesophage).
- les symptômes de reflux pathologique (p. ex. brûlures d'estomac, montée du contenu de l'estomac dans la gorge).
- les symptômes de reflux pathologique non érosif (RPNE), non liés aux dommages causés aux tissus dans l'oesophage, tels :
  - une sensation de brûlure qui monte dans l'oesophage (brûlures d'estomac);
  - un goût sur ou amer qui monte dans la bouche.

### **Comment MYLAN-ESOMEPRAZOLE agit-il?**

MYLAN-ESOMEPRAZOLE est un médicament appelé inhibiteur de la pompe à protons (IPP). MYLAN-ESOMEPRAZOLE agit en réduisant la quantité d'acide qui est produite par l'estomac.

### **Quels sont les ingrédients de MYLAN-ESOMEPRAZOLE?**

Ingrédients médicinal : esoméprazole magnésien trihydraté

Ingrédients non médicinaux :

Cellulose microcristalline, citrate de triéthyle, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hypromellose, monostéarine, oxyde de fer, paraffine synthétique, polyéthylène glycol, polysorbate, stéarate de magnésium, stéaryl fumarate de sodium, sucre sphères et talc.

### **Sous quelles formes pharmaceutiques se présente MYLAN-ESOMEPRAZOLE?**

Les comprimés à 20 mg sont fournis des flacons de polyéthylène haute densité de 100 comprimés.

Les comprimés à 40 mg sont fournis dans des flacons de polyéthylène haute densité de 100 comprimés.

### **MYLAN-ESOMEPRAZOLE ne doit pas être utilisé si :**

- vous êtes allergique à l'esoméprazole, l'ingrédient actif, aux benzimidazoles substitués ou à l'un des autres ingrédients de MYLAN-ESOMEPRAZOLE (voir **Quels sont les ingrédients de MYLAN-ESOMEPRAZOLE?**). Si vous croyez être allergique, consultez votre médecin pour des conseils;
- vous prenez de la rilpivirine.

**Pour mieux éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre MYLAN-ESOMEPRAZOLE. Informez-le de toutes vos maladies ou de tous vos problèmes ou états de santé, notamment :**

- si vous avez déjà eu des problèmes de santé dans le passé
- si vous avez des symptômes qui pourraient être le signe d'un problème plus sérieux à l'estomac ou aux intestins, tels que :
  - difficulté à avaler
  - perte de poids non voulue
  - vomissements de sang ou de nourriture
  - selles noires (teintées de sang)
- si vous êtes enceinte ou essayez de le devenir
- si vous allaitez ou prévoyez allaiter
- si vous devez subir un test sanguin spécifique (chromogranine A).

### **Autres mises en garde**

L'emploi de MYLAN-ESOMEPRAZOLE n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 1 an.

Ce médicament devrait être utilisé à la plus faible dose possible et pendant la plus courte période possible pour votre problème de santé. Consultez votre médecin si vous avez des préoccupations au sujet de votre traitement.

Traitement d'association avec des antibiotiques :

Si vous éprouvez des symptômes comme une diarrhée grave (sanglante ou aqueuse et répétée), accompagnée ou non de fièvre et de sensibilité ou de douleur abdominale, il est possible que vous présentiez une inflammation de l'intestin causée par une infection bactérienne (*Clostridium difficile*). Dans ce cas, cessez de prendre le traitement d'association et communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

L'usage prolongé d'IPP peut nuire à l'absorption de la vitamine B12 des aliments. Cela pourrait causer une carence en vitamine B12 dans votre organisme. Parlez de ce risque avec votre médecin.

L'usage prolongé d'IPP peut entraîner un faible taux sanguin de magnésium chez certaines personnes. Lorsque le taux sanguin de magnésium est inférieur à la normale, il peut entraîner une baisse du taux sanguin de calcium et du taux sanguin de potassium.

La prise d'IPP pendant une longue période (chaque jour pendant un an ou plus) peut augmenter le risque de fractures de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale. Parlez de ce risque avec votre médecin.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.**

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec MYLAN-ESOMEPRAZOLE :**

- Médicaments utilisés pour prévenir la coagulation sanguine (warfarine ou dérivés de la coumarine, clopidogrel). Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un de ces médicaments. L'utilisation de MYLAN-ESOMEPRAZOLE avec le clopidogrel devrait être évitée.
- Médicaments contre le VIH. MYLAN-ESOMEPRAZOLE peut diminuer l'efficacité de certains médicaments utilisés dans le traitement du VIH; l'atazanavir, le nelfinavir et le saquinavir ne doivent pas être utilisés en concomitance avec MYLAN-ESOMEPRAZOLE.
- Fortes doses de méthotrexate (un médicament utilisé à fortes doses pour traiter le cancer). Il pourrait être nécessaire d'interrompre temporairement le traitement par MYLAN-ESOMEPRAZOLE.
- Les taux sanguins de certains médicaments peuvent être modifiés si MYLAN-ESOMEPRAZOLE est pris en même temps : médicaments utilisés pour prévenir les infections fongiques (itraconazole, kétoconazole, voriconazole), l'anxiété (diazépam), l'épilepsie (phénytoïne), le rejet de greffes (tacrolimus), une mauvaise circulation dans les jambes (cilostazol\*) et les problèmes cardiaques (digoxine); médicament servant à accélérer la vidange de l'estomac (cisapride\*); traitement contre la tuberculose (rifampine); millepertuis (*Hypericum perforatum*); certain type de médicaments contre le cancer (erlotinib ou tout autre agent anticancéreux appartenant à la même

classe). Toutefois, il a été démontré qu'aucune de ces interactions n'a modifié l'efficacité de MYLAN-ESOMEPRAZOLE ou celle de l'autre médicament.

\*non commercialisé au Canada

Les interactions médicamenteuses avec MYLAN-ESOMEPRAZOLE pris pendant de courtes périodes peuvent ne pas être les mêmes qu'avec MYLAN-ESOMEPRAZOLE pris chaque jour.

### **Comment prendre MYLAN-ESOMEPRAZOLE?**

Suivez attentivement les directives de votre médecin. Elles peuvent être différentes des renseignements contenus dans cette notice.

- Prenez toutes les doses de MYLAN-ESOMEPRAZOLE selon les directives de votre médecin, même si vous (ou votre enfant) vous sentez bien. Dans certains cas, il faut prendre le médicament chaque jour pour soulager la douleur et les symptômes, corriger les problèmes liés à l'acidité et aider à guérir les zones endommagées.
- Si vous prenez MYLAN-ESOMEPRAZOLE avec des antibiotiques, il est important que vous preniez tous les médicaments deux fois par jour. Prenez-les aux heures indiquées, chaque jour pendant une semaine. Des études ont montré que le taux de guérison des ulcères et le succès du traitement contre l'infection par *Helicobacter pylori* sont supérieurs chez les patients qui prennent leurs médicaments tels que prescrits.
- Prenez MYLAN-ESOMEPRAZOLE jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter. Même si vous commencez à vous sentir mieux après quelques jours, vos symptômes pourraient réapparaître si le traitement par MYLAN-ESOMEPRAZOLE est arrêté trop tôt. Il faut prendre MYLAN-ESOMEPRAZOLE pendant toute la durée du traitement afin d'aider à corriger les problèmes liés à l'acidité.
- On peut prendre MYLAN-ESOMEPRAZOLE avec des aliments ou à jeun.

### *Comprimés*

Le comprimé peut être avalé entier avec de l'eau. Pour qu'il soit plus facile à avaler, on peut aussi le mettre dans un demi-verre d'eau où il se désagrègera. Dans ce cas, ne manquez pas d'avalé sans les croquer tous les petits granules qui se détacheront du comprimé. Ne laissez pas les granules dans l'eau pendant plus de 30 minutes avant de boire le mélange. Buvez le mélange, rincez le verre avec de l'eau et buvez l'eau.

### **Dose habituelle**

#### *Adultes*

Votre médecin pourrait vous dire de prendre MYLAN-ESOMEPRAZOLE comme suit :

- Dose de 20 à 40 mg une fois par jour, pendant 2 à 8 semaines.
- Continuer à prendre 20 mg de MYLAN-ESOMEPRAZOLE par jour pour prévenir le retour de vos symptômes.
- En association avec des antibiotiques pendant une semaine pour traiter les ulcères causés par *Helicobacter pylori*. Cela aide également à réduire le risque que ces ulcères reviennent.

- Le pharmacien devrait également vous remettre de l'information sur les deux antibiotiques.

#### Traitement d'entretien du reflux pathologique non érosif (au besoin)

Après un premier traitement du reflux pathologique non érosif, votre médecin pourrait vous suggérer de prendre MYLAN-ESOMEPRAZOLE à 20 mg, une fois par jour, au besoin, si les brûlures d'estomac et les régurgitations reviennent à l'occasion. Communiquez avec votre médecin si vos symptômes ne disparaissent pas ou s'aggravent, ou si de nouveaux symptômes apparaissent.

#### *Enfants (1 à 11 ans)*

La dose suggérée pour traiter la maladie aiguë est 20 mg une fois par jour pendant 8 semaines.

#### *Adolescents (12 à 17 ans)*

La dose suggérée pour traiter la maladie aiguë est de 20 mg ou 40 mg une fois par jour pendant 2 à 8 semaines.

Pour le traitement d'un ulcère causé par *Helicobacter pylori* chez les adultes, il faut un comprimé de 20 mg par jour.

#### **Surdose**

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de MYLAN-ESOMEPRAZOLE, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

#### **Dose oubliée**

Si vous ou votre enfant oubliez de prendre une dose de MYLAN-ESOMEPRAZOLE et vous en rendez compte moins de 12 heures après, prenez le comprimé le plus tôt possible. Retournez ensuite à l'horaire habituel. Cependant, s'il s'est écoulé plus de 12 heures, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la dose suivante de MYLAN-ESOMEPRAZOLE à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose.

#### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MYLAN-ESOMEPRAZOLE?**

Comme tous les médicaments, MYLAN-ESOMEPRAZOLE peut causer des effets secondaires chez certaines personnes. Ces effets secondaires sont habituellement légers et disparaissent en peu de temps.

Ce ne sont pas là tous les effets secondaires que vous pourriez présenter en prenant MYLAN-ESOMEPRAZOLE. Si vous éprouvez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ici, communiquez avec votre professionnel de la santé. Veuillez consulter également la section Mises en garde et précautions. Dans votre cas, ces effets peuvent ne pas être causés par MYLAN-ESOMEPRAZOLE, mais seul un médecin peut évaluer la situation.

Avisez votre médecin immédiatement si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- Nouvelle douleur articulaire ou douleur articulaire qui s'aggrave
- Éruption cutanée sur les joues ou les bras qui s'aggrave au soleil

Si ces effets secondaires deviennent incommodants (ou durent plus de 1 à 2 jours), veuillez en discuter avec votre médecin.

Fréquents :

- Nausées
- Maux d'estomac
- Diarrhée
- Maux de tête

Peu fréquents :

- Sécheresse de la bouche
- Étourdissements
- Insomnie
- Sensation de brûlure, de picotement ou d'engourdissement
- Enflure des extrémités
- Somnolence
- Sensation que vous bougez ou que l'espace autour de vous bouge (vertige)

Rares :

- Altération du goût
- Nervosité
- Perte de cheveux
- Transpiration accrue

L'arrêt d'un traitement de longue durée par un IPP peut causer une aggravation de vos symptômes et entraîner une hausse de la sécrétion d'acide par l'estomac. Lorsque vous arrêterez de prendre MYLAN-ESOMEPRAZOLE, suivez attentivement les directives de votre médecin.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme ou effet</b>	<b>Communiquez avec votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement</b>
	<b>Cas graves seulement</b>	<b>Tous les cas</b>	
<b>RARE (≥ 1 patient sur 10 000, mais &lt; 1 patient sur 1000)</b>			
<b>Réactions cutanées</b> (telles que éruptions cutanées, dermatite, démangeaisons et/ou urticaire)		X	
<b>Vision trouble</b>		X	
<b>Dépression</b>		X	
<b>Confusion</b>		X	
<b>Essoufflement</b>		X	
<b>Inflammation dans la bouche</b>		X	
<b>Réaction allergique grave</b> (telle qu'enflure ou choc/réaction)			X
<b>Douleur musculaire</b>		X	
<b>Troubles sanguins</b> (réduction du nombre de globules dans le sang, faible taux sanguin de sodium <sup>θ</sup> )		X	
<b>Inflammation du foie</b> (jaunissement de la peau et des yeux)			X
<b>Infection fongique gastro-intestinale</b>		X	
<b>Photosensibilité</b>		X	
<b>Douleur articulaire</b>		X	
<b>Sensation de malaise</b>		X	
<b>TRÈS RARE (&lt; 1 patient sur 10 000)</b>			
<b>Troubles cutanés graves</b> (cloques, ulcères et/ou lésions)			X
<b>Agressivité</b>		X	
<b>Hallucinations</b>		X	
<b>Insuffisance hépatique grave</b>		X	
<b>Diminution de l'état de conscience</b>		X	
<b>Inflammation des reins</b>		X	
<b>Faiblesse musculaire</b>		X	

<b>Gonflement des seins chez les hommes</b>		X	
<b>Faible taux sanguin de magnésium<sup>0</sup> (pouvant entraîner un faible taux sanguin de calcium et/ou un faible taux sanguin de potassium)</b>		X	
<b>Inflammation de l'intestin (causant la diarrhée)</b>		X	

<sup>0</sup> On peut observer un tel effet seulement si on procède à un test sanguin.

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

### **Signalement des effets secondaires**

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

#### **3 façons de signaler :**

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>)
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste
  - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
  - Adresse postale : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse : 1908C  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>).

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**Conservation :**

- Gardez toujours MYLAN-ESOMEPRAZOLE hors de la portée des enfants.
- Conservez MYLAN-ESOMEPRAZOLE à température ambiante (15 à 30 °C).
- Ne gardez pas MYLAN-ESOMEPRAZOLE dans l'armoire à pharmacie de la salle de bains ou dans tout autre endroit chaud ou humide.
- Ne prenez pas MYLAN-ESOMEPRAZOLE après la date limite indiquée sur l'emballage.

Garder hors de la portée de et de la vue des enfants.

**Pour en savoir davantage au sujet de MYLAN-ESOMEPRAZOLE:**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada; ou téléphonant 1-800-575-1379.
- On peut se procurer ce document à [www.mylan.ca](http://www.mylan.ca).

Le présent dépliant a été rédigé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de révision : Le 9 février 2018



Mylan Pharmaceuticals ULC  
Etobicoke, ON M8Z 2S6  
1-800-575-1379  
[www.mylan.ca](http://www.mylan.ca)