

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr Sandoz Esomeprazole

Ésomeprazole comprimés à libération retardée

Comprimés à libération retardée, 20mg et 40mg d'ésoméprazole (sous forme d'ésoméprazole magnésien dihydraté), Voie orale

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

Sandoz Canada Inc.
110 Rue de Lauzon
Boucherville, Québec,
J4B 1E6

Date d'approbation initiale:
30 janvier, 2017

Date de révision :
28 juillet, 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 265856

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, Généralités	07/2022
7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, Appareil Digestif	09/2019
7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	07/2022

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.3 Reconstitution	7
4.4 Administration	7
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières	14
7.1.1 Femmes enceintes	14
7.1.2 Allaitement	14
7.1.3 Enfants	14
7.1.4 Personnes âgées	15
8 EFFETS INDÉSIRABLES	15
8.1 Aperçu des effets indésirables	15
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	15

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants	20
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	20
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	22
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	22
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	23
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	23
9.3 Interactions médicament-comportement.....	24
9.4 Interactions médicament-médicament.....	24
9.5 Interactions médicament-aliment	26
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	26
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire.....	27
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	27
10.1 Mode d'action	27
10.2 Pharmacodynamique.....	27
10.3 Pharmacocinétique.....	30
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	33
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	33
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	34
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	34
14 ESSAIS CLINIQUES.....	34
14.1 Études cliniques par indication	34
14.3 Études de biodisponibilité comparatives	41
15 MICROBIOLOGIE	45
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	46
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	50
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	51

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Sandoz Esomeprazole (ésoméprazole comprimés à libération retardée) est indiqué chez les adultes (18 ans et plus) pour le traitement des affections nécessitant une diminution de la sécrétion d'acide gastrique, 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*)

Sandoz 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 duodéal.

*Remarque : La supériorité de l'ésoméprazole magnésien 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 16).

1.1 Enfants

Enfants et adolescents (12 à 17 ans)

L'utilisation d'Sandoz Esomeprazole (ésoméprazole magnésien dihydraté) n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'ésoméprazole magnésien ont été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour cette population. Sandoz Esomeprazole (ésoméprazole magnésien) est indiqué pour le traitement des affections nécessitant une diminution de la sécrétion d'acide gastrique, comme dans les cas suivants :

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

2 CONTRE-INDICATIONS

Sandoz Esomeprazole est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à l'ésooméprazole, aux benzimidazoles substitués ou à l'un des ingrédients de sa préparation, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE;
- quand l'ésooméprazole 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 ;
- en administration concomitante avec la rilpivirine, en raison de la diminution importante de l'exposition à la rilpivirine et d'une perte de l'effet thérapeutique (voir Généralités et 9.4 Interactions médicament-médicament).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Quand l'ésooméprazole 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.

4.2 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

Œsophagite par reflux : La dose recommandée d'Sandoz 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 d'Sandoz 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 d'Sandoz 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 d'Sandoz 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 d'Sandoz 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 d'Sandoz 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 d'Sandoz 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 duodéal actif associé à *H. pylori* :* Les doses recommandées sont de 20 mg d'Sandoz 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 Sandoz Esomeprazole n'est nécessaire pour assurer la guérison et/ou la maîtrise des symptômes.

Chez les patients ayant des antécédents d'ulcère duodéal : Les doses recommandées sont de 20 mg d'Sandoz 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 duodéal.

Enfants et adolescents âgés de 12 à 17 ans

L'utilisation d'Sandoz Esomeprazole (esomeprazole magnésien dihydraté) n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 12 ans.

- Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les adolescents de 12 à 17 ans (voir [7.1.3 Enfants](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).
- La durée maximale des études sur l'innocuité chez les enfants et les adolescents a été de 8 semaines.

Œsophagite par reflux : Chez les patients présentant une œsophagite par reflux, la dose recommandée d'Sandoz 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 d'Sandoz 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.

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).

Polymorphisme génétique : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de Sandoz Esomeprazole en fonction du CYP 2C19. Voir [Système endocrinien et métabolisme](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#).

Sexe

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose en fonction du sexe de la personne. Voir [10.3 Pharmacocinétique](#).

4.3 Reconstitution

Non applicable.

4.4 Administration

Comprimés :

- Il faut avaler les comprimés entiers avec suffisamment d'eau.
- Ne pas disperser, diviser, écraser ou mâcher les comprimés.

4.5 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.

5 SURDOSAGE

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'ésoméprazole (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 d'ésoméprazole magnésien n'a pas causé de problème. Aucun antidote spécifique n'est connu. L'ésoméprazole 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 Sandoz Esomeprazole en association avec des antibiotiques, il faut consulter les renseignements thérapeutiques ou la monographie de ces antibiotiques.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneur/Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé / 20 mg et 40 mg d'ésoméprazole	Monostéarine, hydroxypropylcellulose, hypromellose, stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle, cellulose microcristalline, polysorbate 80, macrogolglycérides de stéaroyle, stéaryl fumarate de sodium, laurylsulfate de sodium, sphères de sucre (saccharose et amidon de maïs), talc, citrate de triéthyle et enrobage contenant : 20 mg : hypromellose, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol et dioxyde de titane. 40 mg : hypromellose, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol et dioxyde de titane.

Comme l'ésoméprazole ne résiste pas aux acides, on l'administre donc oralement sous forme de comprimés multiparticulaires. Les comprimés multiparticulaires sont formés par la compression de nombreux granules enrobés d'un revêtement gastrorésistant.

Les comprimés d'Sandoz Esomeprazole (ésoméprazole magnésien dihydraté) à 20 mg sont des comprimés enrobés rose pâle, elliptiques, biconvexes, gravés « 20 mg » d'un côté.

Les comprimés d'Sandoz Esomeprazole (ésoméprazole magnésien dihydraté) à 40 mg sont des comprimés enrobés rose, elliptiques, biconvexes, gravés « 40 mg » d'un côté.

Les comprimés à 20 mg sont fournis ou en flacons de polyéthylène haute densité (PEHD) de 100 comprimés, et des plaquettes alvéolées en boîtes de 30 comprimés.

Les comprimés à 40 mg sont fournis dans ou en flacons de polyéthylène haute densité (PEHD) de 100 ou 500 comprimés, et des plaquettes alvéolées en boîtes de 30 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

En présence de symptômes d'alarme (p. ex. perte de poids non intentionnelle importante, vomissements récurrents, dysphagie, hématomèse 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

Sandoz Esomeprazole est indiqué en association avec des antibiotiques pour le traitement d'un ulcère duodéal et l'éradication de *Helicobacter pylori*. Un des antibiotiques recommandés, la clarithromycine, ne doit pas être utilisé durant la grossesse, en particulier durant les 3 premiers mois, sauf si aucun autre traitement ne convient. Veuillez consulter la monographie de la clarithromycine avant de l'utiliser (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Colite pseudomembraneuse :

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*.

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 du nombre de bactéries gastriques 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'ésoméprazole (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'ésoméprazole 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).

Utilisation concomitante d'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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- *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 [9.4 Interactions médicament-médicament](#)) (voir les monographies de REYATAZ ET VIRACEPT).

Si l'administration concomitante de Sandoz 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 Sandoz Esomeprazole ne doit pas dépasser l'équivalent d'une dose d'oméprazole de 20 mg par jour (voir la monographie de REYATAZ).

- *Saquinavir* : Si Sandoz 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 [9.4 Interactions médicament-médicament](#)) (voir la monographie d'INVIRASE).

Carcinogénèse et mutagénèse

Le traitement de plus de 800 patients avec l'ésoméprazole magnésien 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 l'ésoméprazole magnésien 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.

La prévalence d'hyperplasie des cellules entérochromaffines (ECL) a augmenté avec le temps et la dose.

Dans le cadre d'études cliniques à long terme, des échantillons de tissu gastrique humain prélevés par biopsie ont été obtenus d'enfants et d'adultes traités par l'oméprazole. Au cours de ces études, la fréquence d'hyperplasie des cellules ECL a augmenté avec le temps; toutefois, aucun patient n'a présenté de carcinoïdes, de dysplasie ou de néoplasie.

Endocrinien/métabolisme

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 B₁₂) :

L'usage prolongé d'IPP pourrait nuire à l'absorption de la vitamine B₁₂ liée aux protéines et pourrait contribuer à l'apparition d'une carence en cyanocobalamine (vitamine B₁₂).

Polymorphisme génétique :

Les isozymes CYP 2C19 et CYP 3A4 sont responsables du métabolisme de l'ésoméprazole. Le CYP 2C19, qui est impliqué dans le métabolisme de tous les IPP 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 d'ésoméprazole magnésien en fonction du CYP 2C19. Voir [Polymorphisme génétique](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#).

Gastro-intestinal

Si l'on soupçonne la présence d'un ulcère gastrique, on doit écarter la possibilité d'une tumeur maligne avant l'instauration d'un traitement par Sandoz Esomeprazole, car celui-ci pourrait atténuer les symptômes et retarder le diagnostic.

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. L'usage prolongé d'ésoméprazole magnésien est associé à un risque accru d'apparition de polypes des glandes fundiques surtout si le traitement se prolonge au-delà de 1 an (voir 8.5 Effets indésirables observés après la mise sur le marché). La plupart des polypes des glandes fundiques sont asymptomatiques. Le traitement par un IPP doit être à la plus faible dose possible pendant la plus courte durée possible, selon l'affection traitée.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Le métabolisme de l'ésoméprazole 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 reflux gastro-œsophagien (RGO) symptomatique dont la fonction hépatique est normale. En présence d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh), il y a un ralentissement du métabolisme de l'ésoméprazole, ce qui double l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique de l'ésoméprazole 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'ésoméprazole 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 [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

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 Sandoz 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).

Surveillance et tests 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 ésomeprazole magnésien doit être interrompu 14 jours avant les mesures du taux de CgA (voir 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire et 10.2 Pharmacodynamie).

La documentation clinique relative à l'ésomeprazole ne justifie pas le recours à une surveillance ou à des tests de laboratoire de routine pour vérifier la réponse au traitement. Voir Cancérogenèse et mutagenèse, pour connaître les effets de l'ésomeprazole sur les taux sériques de gastrine et 8.5 Effets indésirables observés après la mise sur le marché, pour connaître les effets sur la fonction hépatique.

Appareil locomoteur

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).

Fonction rénale

Comme le rein est responsable de l'excrétion des métabolites de l'ésomeprazole, mais pas de l'élimination de la molécule mère, le métabolisme de l'ésomeprazole ne devrait pas être modifié par une insuffisance rénale. L'ésomeprazole 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).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée chez des femmes enceintes. Par conséquent, l'innocuité de l'ésooméprazole magnésien chez la femme enceinte reste à établir. Il ne faut pas administrer Sandoz Esomeprazole aux femmes enceintes à moins que les avantages escomptés ne l'emportent sur les risques.

L'ésooméprazole est indiqué en association avec des antibiotiques pour le traitement d'un ulcère duodénal et l'éradication de *Helicobacter pylori*. Un des antibiotiques recommandés, la clarithromycine, ne doit pas être utilisé durant la grossesse, en particulier durant les 3 premiers mois, sauf si aucun autre traitement ne convient. Veuillez consulter la monographie de la clarithromycine avant de l'utiliser.

7.1.2 Allaitement

Aucune étude n'a été effectuée en vue de découvrir si l'ésooméprazole était sécrété ou non dans le lait humain. En fait, aucune étude n'a été menée chez les femmes qui allaitent. Comme beaucoup de médicaments sont excrétés dans le lait maternel, des précautions s'imposent. L'ésooméprazole est l'isomère S de l'oméprazole, lequel est sécrété dans le lait maternel. Par conséquent, on ne doit pas administrer Sandoz Esomeprazole aux femmes qui allaitent à moins qu'un tel traitement ne soit jugé essentiel.

7.1.3 Enfants

Enfants et adolescents (12 à 17 ans) : L'emploi de l'ésooméprazole magnésien chez les enfants et les adolescents âgés de 12 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 l'ésooméprazole magnésien 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 12 à 17 ans, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Cas particuliers, Enfants et adolescents âgés de 12 à 17 ans et ESSAIS CLINIQUES, Enfants et adolescents âgés de 12 à 17 ans).

L'utilisation d'Sandoz Esomeprazole (ésooméprazole magnésien dihydraté) n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 12 ans.

Enfants (< 1 an) : L'innocuité et l'efficacité de l'ésooméprazole magnésien n'ont pas encore été établies.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 71 ans) : Le métabolisme de l'ésoméprazole magnésien n'est pas nettement différent chez les personnes âgées. Après l'administration orale répétée de 40 mg d'ésoméprazole magnésien, les valeurs de l'ASC et de la Cmax 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 Cmax). Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la dose chez les personnes âgées.

Il faut soulever 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).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'ésoméprazole 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'ésoméprazole magnésien. Pendant les études de phase I, > 1200 sujets/patients adultes ont aussi été exposés à l'ésoméprazole 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 d'ésoméprazole magnésien.

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'ésoméprazole magnésien. Il est ressorti que le profil de manifestations indésirables liées au traitement a été comparable à celui observé chez les adultes.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

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 12 Pourcentage de patients traités avec l'ésoméprazole magnésien 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	
	Ésoméprazole magnésien (20 et 40 mg) n = 5668 (%)	Ésoméprazole magnésien (20 et 40 mg) n = 470 (%)	Placébo n = 240 (%)	
Organisme entier				
Céphalées	8,4	6,6	7,5	
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	5,7	5,7	4,2	
Douleurs abdominales	3,6	5,7	2,5	
Nausées Flatulence Gastrite	3,5	5,1	5,4	
Constipation Vomissements	3,3	3,2	-	
Sécheresse de la bouche	2,1	-	-	
	1,6	1,7	1,3	
	1,4	1,1	1,7	
Troubles respiratoires				
Infection respiratoire	3,8	1,9	3,8	
Sinusite	1,7	2,8	2,5	
Pharyngite	1,3	0,4	1,3	
Troubles neurologiques				
Étourdissements	1,2	0,9	1,7	
Mécanisme de résistance				
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 3 Pourcentage de patients traités avec l'ésoméprazole magnésien 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.

Effet indésirable	Ésoméprazole magnésien (10, 20 et 40 mg) n = 519 (%)	Placebo n = 169 (%)
Organisme entier		
Céphalées	6,6	4,1
Troubles gastro-intestinaux		
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	4,8	2,4
Vomissements/aggravation des vomissements	3,3	1,2
Troubles respiratoires		
Infection respiratoire	8,5	3,0
Sinusite	4,2	1,8
Mécanisme de résistance		
Infection virale	3,7	1,8
Divers		
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'ésoméprazole 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 d'ésoméprazole magnésien 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 de l'ésoméprazole magnésien 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 l'ésoméprazole magnésien 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 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 courte durée (jusqu'à 8 semaines) sur la guérison des ulcères gastriques associés au traitement par AINS.

Effet indésirable	Ésoméprazole magnésien (20 et 40 mg/jour) n = 556 (%)	Ranitidine (150 mg 2 f.p.j.) n = 280 (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Flatulence	2,5	3,6
Gastrite	1,8	0,7
Diarrhée	1,6	0,7
Dyspepsie/aggravation de la dyspepsie	1,6	2,5

Les manifestations indésirables suivantes (considérées indépendantes de l'ésoméprazole par le chercheur) 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'ésoméprazole par le chercheur) 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 5 Effets indésirables (> 1 %) qui, selon l'évaluation du chercheur, avaient une relation causale raisonnable avec le traitement 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	Ésoméprazole magnésien 20 et 40 mg/jour n = 936 (%)	Placebo n = 454 (%)
Troubles gastro-intestinaux		
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 manifestations indésirables suivantes (considérées indépendantes de l'ésoméprazole par le chercheur) 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'ésoméprazole par le chercheur) 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 ésoméprazole magnésien, 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, paresthésie, douleur pharyngo-laryngée, douleur postopératoire, protéinurie, prurit, rhinorrhée.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

L'utilisation de Sandoz Esomeprazole (ésoméprazole magnésien dihydraté) n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 12 ans.

Adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de 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'ésoméprazole 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.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables suivants se sont produits (fréquence inférieure à 1 % pour l'ésoméprazole magnésien) 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

Investigations : dysfonctionnement hépatique, hausse de la SGOT, hausse de la SGPT, hausse de la phosphatase alcaline

Troubles du système nerveux : céphalées, altération du goût

Troubles psychiatriques : insomnie

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

Troubles hématologiques et du système lymphatique : anémie, leucopénie, thrombocytopénie

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : vertige

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 généraux et anomalies au site d'administration : asthénie

Infections et infestations : herpès

Investigations : hausse des enzymes hépatiques sans autre précision, hausse de la SGOT, hausse de la SGPT

Troubles du métabolisme et de la nutrition : déshydratation, perte de poids, gain de poids

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : dorsalgie

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) : tumeur gastro-intestinale

Troubles du système nerveux : étourdissements, céphalées, hyperesthésie, altération du goût

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

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée

Les effets indésirables suivants se sont produits au cours des études cliniques sur ésoméprazole magnésien, indépendamment de l'état pathologique étudié, et ont été considérés comme ayant une relation causale par le chercheur :

Peu fréquents (< 1 %)

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : dermatite, prurit, urticaire

Troubles du système nerveux : paresthésie

Rares (< 0,1 %)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : malaise

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyponatrémie

Très rares (< 0,01 %)

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : faiblesse musculaire

Troubles du système nerveux : encéphalopathie hépatique

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Données des études cliniques

Dans les études sur les enfants et les adultes, aucune tendance ni variation cliniquement importante n'ont été notées au fil du temps dans les paramètres biologiques qui étaient différentes de celles qui sont énumérées aux sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la mise sur le marché](#).

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Troubles hématologiques et du système lymphatique : Cas rares (< 0,1 %) de leucopénie et de thrombocytopénie; cas très rares (< 0,01 %) d'agranulocytose et de pancytopenie

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : Cas peu fréquents (< 1 %) de vertige

Troubles oculaires : Cas rares (< 0,1 %) de vision trouble

Troubles gastro-intestinaux : Cas rares (< 0,1 %) de stomatite; cas très rares (< 0,01 %) de colite microscopique

Cas de polypes des glandes fundiques (voir [Gastro-intestinal](#)).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Cas peu fréquents (< 1 %) d'œdème périphérique; cas rares (< 0,1 %) de malaise

Troubles hépatobiliaires : Cas rares (< 0,1 %) d'hépatite avec ou sans ictère; cas très rares (< 0,01 %) d'insuffisance hépatique

Troubles du système immunitaire : Cas rares (< 0,1 %) de réactions d'hypersensibilité (p. ex. œdème de Quincke, choc/réaction anaphylactique)

Infections et infestations : Cas rares (< 0,1 %) de candidose du tube digestif

Examens de laboratoire : Cas peu fréquents (< 1 %) d'élévations des enzymes hépatiques

Troubles métaboliques et nutritionnels : Cas rares (< 0,1 %) d'hyponatrémie; cas très rares (< 0,01 %) d'hypomagnésémie (une hypomagnésémie grave peut entraîner une hypocalcémie et une hypomagnésémie peut également entraîner une hypokaliémie)

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : Cas rares (< 0,1 %) de myalgie et d'arthralgie; cas très rares (< 0,01 %) de faiblesse musculaire

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.

Troubles du système nerveux : Cas peu fréquents (< 1 %) de paresthésie et de somnolence; cas rares (< 0,1 %) d'altération du goût; cas très rares (< 0,01 %) d'encéphalopathie hépatique

Troubles psychiatriques : Cas peu fréquents (< 1 %) d'insomnie; cas rares (< 0,1 %) de dépression, d'agitation et de confusion; cas très rares (< 0,01 %) de comportements agressifs et d'hallucinations

Troubles rénaux et urinaires : Cas très rares (< 0,01 %) de néphrite interstitielle

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : Cas très rares (< 0,01 %) de gynécomastie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Cas rares (< 0,1 %) de bronchospasme

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : Cas rares (< 0,1 %) d'alopecie, d'éruptions cutanées, de dermatite, de photosensibilité et d'hyperhidrose; cas très rares (< 0,01 %) d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson, d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, de pustulose exanthématique aiguë généralisée et de syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité avec éosinophilie et symptômes généralisés) (parfois mortels)

Cas de lupus érythémateux cutané subaigu (LECS). Voir [Système immunitaire](#).

En date du 25 juin 2007, 48 rapports de cas médicalement confirmés ont été reçus 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'ésoméprazole dans ce groupe d'âge.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'ésoméprazole 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'ésoméprazole et le diazépam, la phénytoïne, la quinidine ou le cisapride (non commercialisé au Canada). 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'ésoméprazole 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'ésoméprazole en accélérant le métabolisme de ce dernier.

Avec le traitement au besoin, en raison de la fluctuation des concentrations plasmatiques de l'ésoméprazole, on doit tenir compte des effets liés aux interactions avec d'autres produits pharmaceutiques lorsque Sandoz Esomeprazole est prescrit de cette façon (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions sur le plan des risques comportementaux n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-médicament

La liste des médicaments mentionnés ci-dessous est fondée sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

Diazépam : L'administration concomitante de 30 mg d'ésoméprazole magnésien (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'ésoméprazole magnésien (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 (non commercialisé au Canada) : L'oméprazole, de même que l'ésoméprazole, 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.

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'ésoméprazole (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'ésoméprazole, 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 cardiovasculaire (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'ésoméprazole 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 (ésoméprazole 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'ésoméprazole augmenterait les taux sériques de tacrolimus.

Phénytoïne : L'administration concomitante de 40 mg d'Esomeprazole magnésien (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'ésoméprazole magnésien et d'autres médicaments ont révélé que des doses quotidiennes de 40 mg d'ésoméprazole magnésien, 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'ésoméprazole et d'un inhibiteur combiné du CYP 2C19 et du CYP 3A4 peut plus que doubler la concentration d'ésoméprazole.

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'ésoméprazole. L'absorption du kétoconazole, de l'itraconazole ou de l'erlotinib peut être moindre durant un traitement par l'ésoméprazole.

Digoxine : L'absorption de la digoxine peut augmenter au cours d'un traitement par l'ésoméprazole ou par 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 d'Sandoz 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_{max} 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 d'Sandoz 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_{max} 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 C_{max} du saquinavir, de 82 % et de 75 %, respectivement.

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-tests 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 ésomeprazole magnésien doit être interrompu 14 jours avant les mesures du taux de CgA pour permettre aux taux de CgA pouvant être faussement élevés à la suite d'un traitement par IPP de revenir aux valeurs de référence (voir [Surveillance et examens de laboratoire](#)).

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Sandoz Esomeprazole (ésoméprazole magnésien dihydraté) en comprimés à libération retardée contient de l'ésoméprazole, (isomère S de l'oméprazole). Comme l'ésoméprazole ne résiste pas aux acides, on l'administre oralement en comprimés formés par la compression de nombreux granules enrobés d'un revêtement gastrorésistant.

L'ésoméprazole magnésien (un benzimidazole substitué), réduit la sécrétion d'acide gastrique par un mode d'action hautement ciblé. Après son absorption, l'ésoméprazole 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^+ -ATPase (pompe à protons) de façon à bloquer l'étape finale de la production d'acide par les cellules pariétales, réduisant ainsi l'acidité gastrique.

L'ésoméprazole inhibe efficacement à la fois la sécrétion d'acide basale et la sécrétion d'acide stimulée.

10.2 Pharmacodynamique

Chez des hommes sains ($n = 12$), l'administration répétée de 20 mg d'ésoméprazole 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'ésoméprazole magnésien a été examinée chez des patients présentant un reflux pathologique non érosif. Des comprimés d'ésoméprazole magnésien 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 6 :

Tableau 6 Effet sur le pH intragastrique au jour 5 ($n = 36$).

Paramètre	Ésoméprazole magnésien 40 mg	Ésoméprazole magnésien 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

** $p < 0,01$ ésoméprazole magnésien 40 mg vs ésoméprazole magnésien 20 mg

Pendant un traitement avec un produit médicamenteux 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 l'ésoméprazole magnésien produit l'inhibition, mais non l'éradication de *H. pylori*.

L'éradication de *H. pylori* par une triple thérapie comportant l'ésoméprazole magnésien, la clarithromycine et l'amoxicilline administrés pendant 7 jours est associée à la guérison et au soulagement des symptômes de l'ulcère duodéal.

Après l'administration de doses de 15 mg d'oméprazole ou d'ésoméprazole une fois par jour pendant 7 jours à des sujets sains définis comme étant des métaboliseurs rapides pour l'oméprazole, l'ésoméprazole 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'ésoméprazole contre 64 % avec l'oméprazole.

L'administration orale de 5 à 20 mg d'ésoméprazole 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 7 Pourcentage d'inhibition (estimation et IC à 95 %) observé après l'administration d'une dose ou de doses répétées d'ésoméprazole magnésien ou d'oméprazole.

Pourcentage moyen d'inhibition du DASP Estimation (IC à 95 %)		
	Une seule dose	Doses répétées
Ésoméprazole à 5 mg	14,6	27,8
Ésoméprazole à 10 mg	29,2	62,1
Ésoméprazole 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), l'ésoméprazole 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 8 Pourcentage de patients ayant un pH intragastrique > 4 après la prise de doses répétées d'ésoméprazole magnésien ou d'oméprazole pendant 5 jours (n = 36).

Traitement	Pourcentage de patients ayant un pH intragastrique >	
	Au moins 12 h	Au moins 16 h
Ésoméprazole magnésien à 40	92	56 %
Ésoméprazole magnésien à 20	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'ésoméprazole magnésien 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 l'ésoméprazole magnésien à 40 mg qu'avec l'oméprazole à 40 mg, et ce, après 1 jour et après 5 jours (p < 0,001).

Tableau 9 Pourcentage de patients ayant un pH intragastrique > 4 après la prise de doses répétées d'ésoméprazole magnésien 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
Ésoméprazole magnésien à 40	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 d'ésoméprazole magnésien qu'avec des doses quotidiennes de 40 mg de pantoprazole, et ce, après 1 jour et après 5 jours ($p < 0,001$).

Tableau 10 Pourcentage de patients ayant un pH intragastrique > 4 après la prise de doses répétées d'ésoméprazole magnésien 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
Ésoméprazole magnésien à 40	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 d'ésoméprazole magnésien 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 11 Pourcentage de sujets ayant un pH intragastrique > 4 après la prise de doses répétées d'ésoméprazole magnésien 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
Ésoméprazole magnésien à 40	90 %	38 %
Lansoprazole à 30 mg	57 %	5 %

Autres effets pharmacodynamiques

On a signalé une hausse des concentrations de phosphatase alcaline et des concentrations sériques d'ASAT et d'ALAT, chez certains sujets ayant reçu de l'ésoméprazole.

Ces résultats sont considérés comme dénués d'importance clinique.

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

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 12 Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'ésoméprazole magnésien après une administration orale pendant 5 jours (coefficient de variation en %)

	C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$ASC_{0-\infty}$ ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)
Dose unique moyenne d'ésoméprazole magnésien à 20 mg	2,1 (45 %)	1,6 (86 %)	1,2 (37 %)	4,2 (59 %)

Dose unique moyenne d'ésoméprazole magnésien à 40 mg	4,7 (37 %)	1,6 (50 %)	1,5 (32 %)	12,6 (42 %)
---	------------	------------	------------	-------------

Les valeurs sont des moyennes géométriques sauf celles du T_{max} qui sont des moyennes arithmétiques.

Pharmacocinétique lors d'un traitement d'association avec des antibiotiques

On a évalué les interactions entre l'ésoméprazole (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_{max}) n'a pas changé de façon significative par comparaison à celle observée à la suite d'une monothérapie. L'ASC et la C_{max} 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'ésoméprazole pendant l'administration concomitante avec des antibiotiques par comparaison à l'ésoméprazole seul.

Absorption

L'absorption de l'ésoméprazole, 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 unique quotidienne 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'ésoméprazole 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'ésoméprazole après l'administration répétée de doses uniques de 20 mg et de 40 mg à 36 patients atteints de reflux pathologique non érosif.

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

Métabolisme

L'ésoméprazole 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'ésoméprazole (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'Sandoz Esomeprazole en fonction du CYP 2C19.

Près de 80 % d'une dose d'ésooméprazole 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. On a décelé neuf métabolites urinaires importants. Les deux principaux sont l'hydroxyésooméprazole et l'acide carboxylique correspondant. On a identifié trois métabolites importants dans le plasma : le dérivé 5-O- desméthyl-, le dérivé sulfoné et l'hydroxyésooméprazole. Les métabolites importants de l'ésooméprazole n'exercent aucun effet sur la sécrétion d'acide gastrique.

Lors d'études pharmacocinétiques réalisées chez les animaux, notamment le rat, le chien et la souris, l'oméprazole et/ou ses métabolites n'ont traversé les barrières hémato-encéphalique et placentaire qu'à un faible degré.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants et adolescents (12 à 17 ans)**

L'utilisation d'Sandoz Esomeprazole (ésooméprazole magnésien dihydraté) n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 12 ans.

Adolescents âgés de 12 à 17 ans : Dans une étude unicentrique et randomisée, on a examiné la pharmacocinétique de l'ésooméprazole chez 28 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de RGO pathologique. Les patients ont reçu de l'ésooméprazole 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_{max} et de l'ASC de l'ésooméprazole. Des hausses plus que proportionnelles à la dose des valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC ont été observées dans les deux groupes de l'étude.

Dans l'ensemble, les paramètres pharmacocinétiques de l'ésooméprazole 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 13 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'ésooméprazole*

Paramètre pharmacocinétique	Adolescents âgés de 12 à 17 ans (n = 28)		Adultes (≥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 _{max} (µmol/L)	1,45	5,13	2,1	4,7

T _{max} (h)	2,00	1,75	1,6	1,6
t _{1/2 λz} (h)	0,82	1,22	1,2	1,5

Les données présentées sont des moyennes géométriques de l'ASC, de la C_{max} et du t_{1/2 λz} et des valeurs médianes pour le T_{max}.

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

Les données ont été obtenues de deux études indépendantes.

- Personnes âgées :** Le métabolisme d'Sandoz Esomeprazole n'est pas significativement différent chez les personnes âgées. Après l'administration répétée par voie orale de 40 mg d'ésoméprazole magnésien, 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.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver dans un endroit sec, à température ambiante contrôlée (15 à 25°C). Maintenir à l'abri de l'humidité.

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Tout produit médicamenteux inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales en vigueur.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance Pharmaceutique

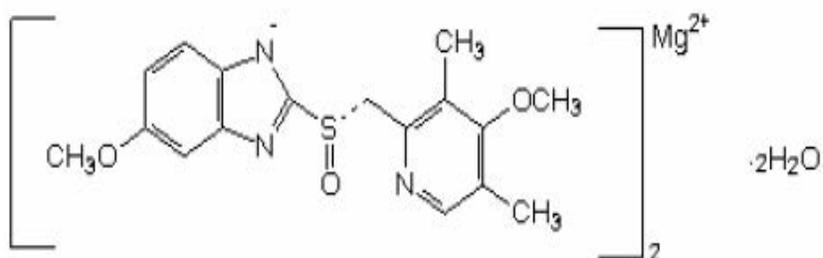
Dénomination commune : ésoméprazole magnésien dihydraté

Nom chimique : Di-(S)-5-méthoxy-2-[[[4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridinyl)méthyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazole magnésien dihydraté

Formule moléculaire : $C_{34}H_{36}N_6O_6S_2 \cdot Mg^{2+} \cdot 2H_2O$

Masse moléculaire : 749,2 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'ésoméprazole magnésien est une poudre cristalline blanche à légèrement colorée, contenant 2 molécules d'eau d'hydratation. Légèrement soluble dans le diméthyl sulfoxyde.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Oesophagite par reflux

Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

Traitement initial : Une méta-analyse des données de 4 essais cliniques, randomisés et à double insu a démontré l'efficacité de l'ésoméprazole magnésien 40 mg dans le traitement aigu de l'oesophagite par reflux.

Résultats de l'étude

Traitement initial : 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, ésoméprazole magnésien à 20mg 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 (RPNE)

Plan et caractéristiques démographiques des études

Cinq essais cliniques multicentriques, randomisés, à double insu et de grande envergure ont comparé un traitement avec ésoméprazole 20mg ou 40mg 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).

Résultats des études

Tous les traitements actifs ont été très efficaces, sûrs et bien tolérés. Les patients sous ésoméprazole magnésien (20mg ou 40mg) ont présenté significativement plus de jours et de nuits sans pyrosis que ceux sous placebo.

Traitement d'entretien du RPNE (au besoin)

Plan et caractéristiques démographiques des études

Des patients ayant obtenu une disparition complète du pyrosis après un traitement initial pour le RPNE ont été randomisés pour recevoir un traitement à double insu pendant 6 mois avec ésoméprazole magnésien à 40mg, 20mg ou placebo, une fois par jour, pris au besoin pour maîtriser les symptômes de RGO pathologique.

Résultats des études

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. Ésoméprazole magnésien (20mg et 40mg) 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 14 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)

	Ésoméprazole magnésien 40 mg	Ésoméprazole magnésien 20 mg	Placebo

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

Guérison des ulcères gastriques chez les patients devant recevoir des AINS, y compris des AINS sélectifs de la COX-2 :

Plan et caractéristiques démographiques des études

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 l'ésoméprazole magnésien (40 mg ou 20 mg une fois par jour) à ceux de la ranitidine (150mg 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. A la sélection, 77% des patients étaient *H.pylori*- négatifs et 23% étaient *H.pylori*- positifs.

Résultats des études

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

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

Tableau 15 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 ^a	0,036 ^b	0,023 ^b	-	0,009 ^b	0,003 ^b	-	<0,001 ^b	<0,001 ^b	-
Taux de guérison des ulcères après 8	91,5	88,4	74,2	85,7	84,8	76,3	88,6	86,6	75,3

sem. (%)									
Valeur p ^a	<0,001 b	0,003 b	-	0,047	0,073	-	<0,001 b	<0,001 b	-

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

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

^b statistiquement significatif par rapport à R150 (correction de Hochberg)

Tableau 16 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 (%)
<u>APRES 4 SEMAINES</u>			
Non sélectifs			
Taux de guérison observé	164/225 (72,9)	179/242 (74,0)	129/219 (58,9)
Valeur p, chi carré ^a	0,002 ^b	0,001 ^b	
Sélectifs de la COX-2			
Taux de guérison observé	31/37 (83,8)	30/34 (88,2)	35/50 (70,0)
Valeur p, chi carré ^a	0,137	0,050 ^b	
<u>APRES 8 SEMAINES</u>			
Non sélectifs			
Taux de guérison observé	197/225 (87,6)	208/242 (86,0)	163/219 (74,4)
Valeur p, chi carré ^a	<0,001 ^b	0,002 ^b	
Sélectifs de la COX-2			
Taux de guérison observé	35/37 (94,6)	31/34 (91,2)	40/50 (80,0)
Valeur p, chi carré ^a	0,051	0,165	

E20 = ésomeprazole à 20mg 1/jour; E40 = ésomeprazole 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'œsophagogastroduodénoscopie 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'œsophagogastroduodénoscopie initiale.

Réduction du risque d'ulcères gastriques associés au traitement par AINS, y compris des AINS sélectifs de la COX-2 :

Plan et caractéristiques démographiques des études

Dans deux essais multicentriques, randomisés, à double insu et contrôlés par placebo de grande envergure, ésoméprazole magnésien (40mg ou 20mg 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. A 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.

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. 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.

Résultats des études

Au cours des études cliniques, le traitement par ésoméprazole magnésien (20 mg ou 40 mg) une fois par jour en concomitance avec des AINS en traitement continu s'est révélé efficace, sûr et bien toléré.

Les patients traités par ésoméprazole magnésien 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.

Il a été démontré que les patients recevant l'ésoméprazole à 20 et à 40 mg avaient obtenu une réduction significative de la fréquence des ulcères (> 5 mm) comparativement à ceux recevant le placebo (p = 0,01 dans les deux cas).

Tableau 17 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 = ésooméprazole à 20 mg 1 fois/jour; E40 = ésooméprazole à 40 mg 1 fois/jour

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

Syndrome de Zollinger-Ellison

Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

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 d'ésooméprazole magnésien 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.

Résultats de l'étude

Pendant la durée de l'étude, 14 patients sur 21 ont continué le traitement et ont obtenu une maîtrise avec une dose d'ésooméprazole magnésien à 40 mg deux fois par jour, et 5 patients ont poursuivi le traitement et ont obtenu une maîtrise avec des doses d'ésooméprazole magnésien supérieures à 80 mg par jour. Les concentrations basales d'acide se sont maintenues bien en dessous des taux cibles de ≤ 10 mEq/h (ou ≤ 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 d'ésooméprazole magnésien de 80 à 240 mg par jour.

L'ésooméprazole a été généralement bien toléré dans cette population de patients (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)). Les données sur l'innocuité dont on dispose ne dépassent pas 1 an pour les doses d'ésooméprazole magnésien 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* et antécédents d'ulcère duodéal

Plan et caractéristiques démographiques des études

Des études ont été menées auprès de patients porteurs d'un ulcère duodéal associé à *H. pylori*, ainsi qu'auprès de patients ayant des antécédents d'ulcère duodéal qui étaient *H. pylori*-positifs.

Résultats des études

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 18 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
ésooméprazole magnésien à 20 mg +	88,9%	86,0%	91,1% (94,1%)

amoxicilline à 1000 mg + clarithromycine à 500 mg, tous 2 fois par jour pendant 1 semaine			
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® 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® (oméprazole).

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 19 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 magnésien 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 12 à 17 ans

Adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de RGO pathologique

Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

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 ésomeprazole magnésien 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.

Résultats de l'étude

L'emploi de ésomeprazole magnésien 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 ésomeprazole magnésien chez les adultes, et aussi : b) d'études pharmacocinétiques et sur l'innocuité menées chez les enfants (voir [Enfants et adolescents \(12 à 17 ans\)](#), [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants](#), [Œsophagite par reflux – Résultats de l'étude](#), et [Reflux pathologique non érosif \(RPNE\) – Résultats des études](#)).

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude comparative de biodisponibilité en insu, croisée en quatre phases, randomisée et à dose unique a été menée avec 1 x 20 mg d'Sandoz Esomeprazole (ésoméprazole magnésien dihydraté) comprimés à libération retardée (Sandoz Canada Inc.) et 1 x 20 mg de NEXIUM[®] (ésoméprazole magnésien trihydraté) comprimés à libération retardée (AstraZeneca Canada Inc, Canada) chez des volontaires sains hommes et femmes, en conditions de jeûne et

d'alimentation. Quarante-vingt-quatre (84) sujets ont été dosés et soixante-dix-sept (77) sujets ont complété toutes les périodes de l'étude. Le résumé des résultats pour soixante-dix-huit (78) sujets qui ont complété les deux périodes de la partie à jeûn de l'étude est résumé dans le tableau ci-dessous.

Esomeprazole (1 x 20 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (coefficient de variation (CV %))				
Paramètre	Test A*	Référence C†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _t (ng*h/mL)	1034.6 1343.8 (78.2)	1004.5 1284.4 (72.4)	103.0	98.4 – 107.9
ASC _{inf} (ng*h/mL)	1038.6 1353.7 (79.1)	1008.0 1292.1 (73)	103.0	98.4 – 107.9
C _{max} (ng/mL)	486.5 555.9 (51.4)	533.6 608.3 (48.3)	91.2	84.8 – 98.0
T _{max} [§] (h)	2.3 (41.4)	2.0 (48.9)		
T _½ [§] (h)	1.2 (30.8)	1.2 (31.2)		

* Sandoz Esomeprazole (ésoméprazole magnésien dihydraté) 20 mg comprimé à libération retardée Sandoz Canada Inc.)

† Nexium® (ésoméprazole magnésien trihydraté) 20 mg comprimé à libération retardée (AstraZeneca Canada Inc., Canada) acheté au Canada.

§ Exprimé en moyenne arithmétique (CV%) uniquement

Une étude comparative de biodisponibilité en insu, croisée en quatre phases, randomisée et à dose unique a été menée avec 1 x 20 mg d'Sandoz Esomeprazole (ésoméprazole magnésien dihydraté) comprimés à libération retardée (Sandoz Canada Inc.) et 1 x 20 mg de NEXIUM[®] (ésoméprazole magnésien trihydraté) comprimés à libération retardée (AstraZeneca Canada Inc, Canada) chez des volontaires sains hommes et femmes, en conditions de jeûne et d'alimentation. Quarante-quatre (44) sujets ont été dosés et soixante-dix-sept (77) sujets ont complété toutes les périodes de l'étude. Le résumé des résultats pour soixante-dix-huit (78) sujets qui ont complété les deux périodes de la partie avec alimentation de l'étude est résumé dans le tableau ci-dessous.

Esomeprazole (1 x 20 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (coefficient de variation (CV %))				
Paramètre	Test B*	Référence D [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _t (ng*h/mL)	643.0 866.5 (78.7)	599.4 833.2 (87.7)	107.3	99.6 – 115.6
ASC _{inf} (ng*h/mL)	660.6 900.2 (81.2)	606.8 852.9 (90.4)	108.9	101.3 – 116.9
C _{max} (ng/mL)	214.7 279.1 (67.7)	240.3 305.4 (68.2)	89.3	80.0 – 99.7
T _{max} [§] (h)	5.5 (31.0)	4.5 (35.8)		
T _{1/2} [§] (h)	1.2 (44.5)	1.1 (43.8)		

* Sandoz Esomeprazole (ésoméprazole magnésien dihydraté) 20 mg comprimé à libération retardée (Sandoz Canada Inc.)

[†]Nexium[®] (ésoméprazole magnésien trihydraté) 20 mg comprimé à libération retardée (AstraZeneca Canada Inc., Canada) acheté au Canada.

[§] Exprimé en moyenne arithmétique (CV%) uniquement

Une étude comparative de biodisponibilité en insu, croisée en quatre phases, randomisée et à dose unique a été menée avec 1 x 40 mg d'Sandoz Esomeprazole (ésoméprazole magnésien dihydraté) comprimés à libération retardée (Sandoz Canada Inc.) et 1 x 40 mg de NEXIUM[®] (ésoméprazole magnésien trihydraté) comprimés à libération retardée (AstraZeneca Canada Inc, Canada) chez des volontaires sains hommes et femmes, en conditions de jeûne et d'alimentation. Quarante-quatre (84) sujets ont été dosés et soixante-seize (76) sujets ont complété toutes les périodes de l'étude. Le résumé des résultats pour soixante-dix-huit (78) sujets qui ont complété les deux périodes de la partie à jeûne de l'étude est résumé dans le tableau ci-dessous.

Esomeprazole (1 x 40 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (coefficient de variation (CV %))				
Paramètre	Test*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _t (ng*h/mL)	2777.2 3271.0 (56.2)	2756.4 3137.4 (51.3)	100.8	95.7 – 106.0
ASC _{inf} (ng*h/mL)	2788.3 3290.1 (56.8)	2766.9 3155.2 (51.9)	100.8	95.8 – 106.0
C _{max} (ng/mL)	1077.1 1191.4 (42.0)	1174.9 1260.5 (36.0)	91.7	85.8 – 98.0
T _{max} [§] (h)	2.4 (37.6)	2.3 (37.1)		
T _½ [§] (h)	1.4 (25.1)	1.4 (27.2)		

* Sandoz Esomeprazole (ésoméprazole magnésien dihydraté) 40 mg comprimé à libération retardée (Sandoz Canada Inc.)

[†]Nexium[®] (ésoméprazole magnésien trihydraté) 40 mg comprimé à libération retardée (AstraZeneca Canada Inc., Canada) acheté au Canada.

[§] Exprimé en moyenne arithmétique (CV%) uniquement

Une étude comparative de biodisponibilité en insu, croisée en quatre phases, randomisée et à dose unique a été menée avec 1 x 40 mg d'Sandoz Esomeprazole (ésoméprazole magnésien dihydraté) comprimés à libération retardée (Sandoz Canada Inc.) et 1 x 40 mg de NEXIUM[®] (ésoméprazole magnésien trihydraté) comprimés à libération retardée (AstraZeneca Canada Inc, Canada) chez des volontaires sains hommes et femmes, en conditions de jeûne et d'alimentation. Quatre-vingt-quatre (84) sujets ont été dosés et soixante-seize (76) sujets ont complété toutes les périodes de l'étude. Le résumé des résultats pour soixante-dix-huit (78) sujets qui ont complété les deux périodes de la partie avec alimentation de l'étude est résumé dans le tableau ci-dessous.

Esomeprazole (1 x 40 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (coefficient de variation (CV %))				
Paramètre	Test*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _t (ng*h/mL)	1662.9 2044.8 (67.2)	1536.0 1965.0 (71.1)	108.3	98.1 – 119.5
ASC _{inf} (ng*h/mL)	1659.7 2086.9 (69.9)	1552.3 2025.2 (73.6)	106.9	95.2 – 120.1
C _{max} (ng/mL)	542.0 646.8 (59.9)	495.1 621.6 (67.0)	109.5	96.4 – 124.4
T _{max} [§] (h)	5.3 (37.5)	5.2 (28.3)		
T _½ [§] (h)	1.3 (122.0)	1.3 (63.1)		

* Sandoz Esomeprazole (ésoméprazole magnésien dihydraté) 40 mg comprimé à libération retardée (Sandoz Canada Inc.)

[†]Nexium[®] (ésoméprazole magnésien trihydraté) 40 mg comprimé à libération retardée (AstraZeneca Canada Inc., Canada) acheté au Canada.

[§] Exprimé en moyenne arithmétique (CV%) uniquement

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité d'une seule dose

Tableau 20 Études de toxicité aiguë avec l'ésoméprazole

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

¹ solution aqueuse, ² solution physiologique salée

La toxicité d'une seule dose d'ésoméprazole 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'ésoméprazole 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'ésoméprazole 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'ésoméprazole 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 par des doses élevées répétées par voie orale d'ésoméprazole 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'ésoméprazole. 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.

Cancérogénicité

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_2 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_2 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 rats (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 cancérogénicité de 18 mois chez la souris ou durant un essai biologique de cancérogénicité de 6 mois mené avec l'oméprazole chez des

souris p53± 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 par de l'ésoméprazole magnésien 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.

Mutagénicité

L'ésoméprazole 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'ésoméprazole, 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'ésoméprazole 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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

On a noté la présence de légers signes de toxicité maternelle chez les rates gravides traitées oralement par l'ésoméprazole 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'ésoméprazole 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'ésoméprazole 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'ésoméprazole/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'ésoméprazole 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.

Toxicité chez les jeunes animaux

Les taux de liaison aux protéines plasmatiques pour l'ésoméprazole 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'ésoméprazole était généralement comparable entre les mâles et les femelles. Toutefois, on a constaté une légère tendance vers une exposition plus élevée chez les rates par rapport aux rats à la dose la plus élevée au jour posologique 28. La C_{max} de l'ésoméprazole 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'ésoméprazole et l'oméprazole chez les rats juvéniles et pour l'ésoméprazole 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'ésoméprazole 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'ésoméprazole, 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^e 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'ésoméprazole, 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 quotidienne 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'ésoméprazole, 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'ésoméprazole 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'ésoméprazole 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'ésoméprazole dans les microsomes hépatiques du chien. On suppose ainsi que le métabolisme de l'ésoméprazole est principalement assuré par d'autres isoenzymes CYP.

On n'a pas observé d'effets toxiques et/ou d'autres effets inattendus à la suite d'un traitement par l'ésoméprazole 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'ésoméprazole chez les rats et les chiens nouveau-nés/juvéniles. Cet effet peut être attribué aux concentrations plasmatiques élevées d'ésoméprazole 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'ésoméprazole. 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'ésoméprazole, par comparaison aux animaux adultes.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. NEXIUM (ésoméprazole sous forme d'ésoméprazole magnésien trihydraté) comprimés à libération retardée, 20 mg et 40 mg, numéro de contrôle: 251874, Monographie de produit, AstraZeneca Canada Inc. (Sep 16, 2021).
2. ESOMEPRAZOLE (ésoméprazole sous forme d'ésoméprazole magnésien trihydraté) comprimés à libération retardée, 20 mg et 50 mg, numéro de contrôle: 258919, Monographie de produit. Ethypharm Inc. (May 10, 2022)

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

Pr **Sandoz Esomeprazole**

Ésoméprazole Comprimés à Libération Retardée

20 et 40 mg ésoméprazole (sous forme d'ésoméprazole magnésien dihydraté)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Sandoz 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 **Sandoz Esomeprazole** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on Sandoz Esomeprazole?

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

- l'œsophagite par reflux (dommages aux tissus causés par la montée de l'acide et des liquides de l'estomac dans l'œsophage).
- les symptômes de reflux pathologique (p. ex. brûlures d'estomac, montée du contenu de l'estomac dans la gorge).
- l'ulcère duodéal (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'œsophage, tels :
 - o une sensation de brûlure qui monte dans l'œsophage (brûlures d'estomac);
 - o 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).

Sandoz Esomeprazole est utilisé chez les adolescents (12 à 17 ans) pour traiter :

- l'œsophagite par reflux (dommages aux tissus causés par la montée de l'acide et des liquides de l'estomac dans l'œsophage).
- 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'œsophage, tels :
 - o une sensation de brûlure qui monte dans l'œsophage (brûlures d'estomac);
 - o un goût sur ou amer qui monte dans la bouche.

L'utilisation d'ESOMEPRAZOLE (ésoméprazole magnésien) n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 12 ans.

Comment Sandoz Esomeprazole agit-il?

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

Quels sont les ingrédients d'ESOMEPRAZOLE?

Ingrédients médicinaux : ésoméprazole magnésien dihydraté

Ingrédients non médicinaux : Monostéarine, hydroxypropylcellulose, hypromellose, stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle, cellulose microcristalline, polysorbate 80, macroglycérides de stéaroyle, stéarylfumarate de sodium, laurylsulfate de sodium, sphères de sucre (saccharose et amidon de maïs), talc, citrate de triéthyle et enrobage contenant :

20 mg : hypromellose, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol et dioxyde de titane.

40 mg : hypromellose, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol et dioxyde de titane.

Sandoz Esomeprazole se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Le 20 mg est offert dans des plaquettes alvéolées, en boîtes de 30 comprimés ou dans des flacons de 100 comprimés.

Le 40 mg est offert dans des plaquettes alvéolées, en boîtes de 30 comprimés ou dans des flacons de 100 ou 500 comprimés.

N'utilisez pas Sandoz Esomeprazole dans les cas suivants :

- ☒ vous êtes allergique à l'ésoméprazole, aux benzimidazoles substitués ou à l'un des autres ingrédients d'ESOMEPRAZOLE, ou à un composant du contenant (voir **Quels sont les ingrédients d'ESOMEPRAZOLE?**).
- vous prenez de la rilpivirine, un médicament utilisé pour traiter l'infection par le VIH.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir Sandoz Esomeprazole, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous avez déjà eu des problèmes de santé dans le passé.
- si vous allaitez ou prévoyez allaiter.
- si vous devez subir un test sanguin spécifique (chromogranine A).

Autres mises en garde

L'emploi d'ESOMEPRAZOLE n'est pas recommandé chez les patients de moins de 12 ans.

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 professionnel de la santé si vous avez des préoccupations au sujet de votre traitement.

Effets secondaires graves : Sandoz Esomeprazole peut causer des effets secondaires graves, notamment :

- **Réactions cutanées graves** : Dans de très rares cas, des réactions graves ou mettant la vie en danger ont été signalées avec les IPP comme Sandoz Esomeprazole.
 - o Syndrome d'hypersensibilité avec éosinophilie et symptômes généralisés (syndrome DRESS)
 - o Syndrome de Stevens-Johnson
 - o Erythrodermie bulleuse avec épidermolyse
 - o Erythème polymorphe
 - o Pustulose exanthématique aiguë généralisée
- **Problèmes graves à l'estomac et aux intestins** : Sandoz Esomeprazole peut causer de graves problèmes à l'estomac et aux intestins. Informez votre professionnel de la santé des symptômes qui pourraient être le signe d'un problème plus sérieux à l'estomac ou aux intestins, tels que :
 - o Difficulté à avaler
 - o Perte de poids imprévue
 - o Vomissements de sang ou de nourriture
 - o Selles noires (teintées de sang)

Voir le tableau « **Effets secondaires graves et mesures à prendre** » ci-après pour obtenir plus d'informations sur les effets secondaires susmentionnés et d'autres effets secondaires graves.

Antibiotiques : Si vous prenez des antibiotiques en même temps que Sandoz Esomeprazole vous pourriez :

- présenter des symptômes comme une diarrhée grave (sanglante ou aqueuse et répétée), accompagnée ou non de fièvre et de sensibilité ou de douleur abdominale. Il s'agit des symptômes d'une inflammation de l'intestin causée par une infection bactérienne (*Clostridium difficile*).

Dans ce cas, cessez de prendre le traitement d'association et avisez immédiatement votre professionnel de la santé.

Sandoz Esomeprazole ne doit pas être utilisé en concomitance avec l'antibiotique clarithromycine pendant la grossesse ou l'allaitement, à moins que votre professionnel de la santé ne vous indique de le faire. La clarithromycine pourrait être nocive pour votre bébé à naître ou votre nouveau-né.

Grossesse : Avisez votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir. Il y a des risques particuliers dont vous devez discuter avec lui.

Usage prolongé d'ESOMEPRAZOLE : l'usage prolongé d'ESOMEPRAZOLE 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 professionnel de la santé
- entraîner un faible taux sanguin de magnésium chez certaines personnes. Lorsque le taux sanguin de magnésium est inférieur à la normale, il peut également entraîner une baisse du taux sanguin de calcium et du taux sanguin de potassium
- augmenter le risque de fractures de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale. Ces événements sont plus susceptibles de se produire si vous prenez Sandoz Esomeprazole chaque jour pendant un an ou plus. Parlez de ce risque avec votre professionnel de la santé.
- entraîner une excroissance (polype) dans votre estomac, surtout après un an.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et de vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Sandoz Esomeprazole :

- Les médicaments qui préviennent la formation de caillots sanguins, comme la warfarine, l'acide acétylsalicylique et le clopidogrel. L'utilisation d'ESOMEPRAZOLE avec le clopidogrel devrait être évitée, car elle peut diminuer l'efficacité du clopidogrel.
- Les médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH, comme l'atazanavir, le nelfinavir et le saquinavir. Sandoz Esomeprazole peut diminuer l'efficacité de certains médicaments utilisés dans le traitement du VIH ou en augmenter les effets secondaires. Sandoz Esomeprazole ne doit pas être utilisé avec l'atazanavir, le nelfinavir ou le saquinavir.
- Le méthotrexate, utilisé à fortes doses pour traiter le cancer. Votre professionnel de la santé pourrait vous recommander de cesser temporairement de prendre Sandoz Esomeprazole pendant le traitement par méthotrexate.
- Les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, comme l'itraconazole, le kétoconazole, et le voriconazole.
- Le diazépam, utilisé pour traiter l'anxiété.
- La phénytoïne, utilisée pour traiter l'épilepsie.
- Le cisapride (non commercialisé au Canada), utilisé pour aider à vider l'estomac.
- Le tacrolimus, utilisé pour diminuer le risque de rejet d'organe.
- Le cilostazol (non commercialisé au Canada), utilisé pour traiter une mauvaise circulation dans les jambes.
- La digoxine, utilisé pour traiter les problèmes cardiaques.
- Les médicaments utilisés pour traiter la tuberculose, comme la rifampine.
- Les produits à base de plantes médicinales comme le millepertuis.
- Les médicaments utilisés pour traiter le cancer, comme l'erlotinib.

Les interactions médicamenteuses avec Sandoz Esomeprazole pris pendant de courtes périodes peuvent ne pas être les mêmes qu'avec une prise chaque jour.

Comment Sandoz Esomeprazole s'administre-t-il ?

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

- Prenez toutes les doses d'ESOMEPRAZOLE selon les directives de votre professionnel de la santé, 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 Sandoz 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 Sandoz Esomeprazole jusqu'à ce que votre professionnel de la santé vous dise d'arrêter. Même si vous commencez à vous sentir mieux après quelques jours, vos symptômes pourraient réapparaître si le traitement par Sandoz Esomeprazole est arrêté trop tôt. Il faut prendre Sandoz Esomeprazole pendant toute la durée du traitement afin d'aider à corriger les problèmes liés à l'acidité.

- On peut prendre Sandoz Esomeprazole avec des aliments ou à jeun.
- Il faut avaler les comprimés entiers avec suffisamment d'eau. Ne pas disperser, diviser, écraser ou mâcher les comprimés.

Dose habituelle

Adultes

Votre professionnel de la santé pourrait vous dire de prendre Sandoz Esomeprazole comme suit :

- Dose de 20 à 40 mg une fois par jour, pendant 2 à 8 semaines.
- Continuer à prendre 20 mg d'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.
 - o Votre prescription peut amener votre pharmacien à vous donner trois médicaments différents (Sandoz Esomeprazole et deux antibiotiques, clarithromycine et amoxicilline).
 - o 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 professionnel de la santé pourrait vous suggérer de prendre Sandoz 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 professionnel de la santé si vos symptômes ne disparaissent pas ou s'aggravent, ou si de nouveaux symptômes apparaissent.

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.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité d'ESOMEPRAZOLE, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Si vous ou votre enfant oubliez de prendre une dose d'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 d'ESOMEPRAZOLE à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Sandoz Esomeprazole?

Lorsque vous prenez ou recevez Sandoz Esomeprazole, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Si ces effets secondaires deviennent incommodes (ou durent plus de 1 à 2 jours), veuillez en discuter avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires fréquents comprennent :

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

Les effets secondaires peu fréquents comprennent :

- 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)

Les effets secondaires rares comprennent :

- 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 Sandoz Esomeprazole, suivez attentivement les directives de votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
RARE			
Troubles sanguins (faible nombre de globules blancs et/ou de globules rouges) : sensation de fatigue ou de faiblesse, peau pâle, ecchymoses (« bleus ») ou saignements qui durent plus longtemps que d'habitude si vous vous blessez, fièvre, frissons		X	
Vision trouble		X	
Confusion		X	
Dépression		X	
Sensation de malaise		X	
Infection fongique gastro-intestinale : diarrhée, vomissements, méléna (selles noires et goudronneuses), hémorragie, douleurs abdominales et fièvre		X	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Hépatite (inflammation du foie) : jaunissement de la peau et des yeux			X
Myalgie (Douleur musculaire): courbatures, sensibilité ou faiblesse		X	
Photosensibilité (sensibilité à la lumière du soleil) : peau rouge qui démange lorsqu'elle est exposée aux rayons du soleil		X	
Réactions allergiques graves : essoufflement, douleur ou inconfort thoracique, sensation de soif, besoin moins fréquent d'uriner, urine moins abondante ou urine foncée, enflure ou choc/réaction anaphylactique			X
Essoufflement		X	
Réactions cutanées : éruptions cutanées, dermatite, démangeaisons et/ou urticaire		X	
Douleur articulaire		X	
Stomatite (plaies dans la bouche, rougeur et enflure de la paroi intérieure de la bouche) : inflammation de la bouche		X	
TRÈS RARE			
Agressivité		X	
Colite à <i>Clostridium difficile</i> (inflammation intestinale) : diarrhée grave ou persistante, douleurs abdominales, nausées et vomissements, fièvre		X	
Diminution de l'état de conscience		X	
Gynécomastie : gonflement des seins chez les hommes (et/ou les femmes)		x	
Hallucinations : voir ou entendre des choses qui n'existent pas		X	
Hypomagnésémie (faible taux de magnésium dans le sang) : mouvements anormaux des yeux, fatigue, spasmes ou crampes musculaires, faiblesse musculaire, engourdissement		X	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Atteinte du foie (troubles graves de la fonction hépatique, insuffisance hépatique) : coloration jaune de la peau et du blanc des yeux (jaunisse), saignements fréquents, abdomen gonflé, désorientation ou confusion mentale, somnolence, coma.		X	
Faiblesse musculaire		X	
Néphrite (Inflammation des reins) : diminution de l'appétit, difficulté à respirer, fatigue, besoin fréquent d'uriner, démangeaisons, nausées, vomissements		X	
Réactions cutanées graves : <ul style="list-style-type: none"> • Desquamation (peau qui pèle), formation d'écailles ou formation de cloques (contenant ou non du pus) pouvant aussi toucher les yeux, la bouche, le nez ou les organes génitaux ; démangeaisons, éruption cutanée grave, bosses sous la peau, douleur cutanée, changement de couleur de la peau (coloration rouge, jaune ou violacée) • Enflure et rougeur des yeux ou du visage • Sensation d'avoir la grippe, fièvre, frissons, courbatures, gonflement des ganglions, toux 			X
FREQUENCE INCONNUE			
Lupus érythémateux cutané subaigu : apparition ou aggravation d'une douleur articulaire, éruption cutanée sur les joues ou les bras qui s'aggrave au soleil			X

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web des déclarations des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

Conservez Sandoz Esomeprazole à température ambiante (15 à 25 °C). Maintenir à l'abri de l'humidité.

Ne gardez pas Sandoz Esomeprazole dans l'armoire à pharmacie de la salle de bain ou dans tout autre endroit chaud ou humide.

Ne prenez pas Sandoz Esomeprazole après la date limite indiquée sur l'emballage.

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

Pour en savoir plus sur Sandoz Esomeprazole :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la version intégrale de la monographie rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez vous la procurer sur le site Web de Santé Canada <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>, ou encore, en communiquant avec Sandoz Canada Inc. au : 1-800-361-3062

Cette notice a été préparée par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 28 juillet, 2022