

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

### **<sup>Pr</sup>APO-ESOMEPRAZOLE**

**esoméprazole magnésien en comprimés à libération retardée  
esoméprazole à 20 mg et à 40 mg (sous forme d'esoméprazole magnésien)**

**Inhibiteur de l'H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase**

**APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto, Ontario  
M9L 1T9  
Numéro de contrôle :197971**

**DATE DE RÉVISION :**  
22 decembre 2017

## **Table des matières**

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	20
SURDOSAGE .....	23
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	23
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	27
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	27
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>28</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	28
ESSAIS CLINIQUES .....	28
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	34
TOXICOLOGIE .....	41
RÉFÉRENCES .....	45
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR...ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>	

**Pr APO-ESOMEPRAZOLE**  
esoméprazole magnésien en comprimés à libération retardée

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
Orale	comprimés à libération retardée / 20 mg et 40 mg	citrate d'éthyle, copolymère d'acide méthacrylique de type C, copovidone, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, silice colloïdale, stéarate de magnésium et talc

## **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

### **Adultes**

APO-ESOMEPRAZOLE (esoméprazole magnésien) est indiqué dans le traitement des affections où une diminution de la sécrétion acide gastrique est nécessaire, comme dans les cas suivants :

- œsophagite par reflux;
- traitement d'entretien de l'œsophagite par reflux;
- reflux pathologique non érosif (RPNE) (c.-à-d. pyrosis et régurgitations);
- guérison des ulcères gastriques associés aux AINS\*;
- réduction du risque d'ulcères gastriques associés aux AINS.

\* Remarque : La supériorité de l'esoméprazole magnésien en comprimés à libération retardée sur la ranitidine à 150 mg deux fois par jour avec l'emploi d'AINS non sélectifs a été démontrée. La supériorité n'a pas été établie avec l'emploi d'AINS sélectifs de la COX-2 seuls en raison du faible nombre de patients analysés dans ce sous-groupe (voir le tableau 11 dans la section Essais cliniques)

### **Enfants et adolescents âgés de 12 à 17 ans**

L'UTILISATION D'APO-ESOMEPRAZOLE N'EST PAS RECOMMANDÉE CHEZ LES ENFANTS DE MOINS DE 12 ANS.

APO-ESOMEPRAZOLE (esomeprazole magnésien) est indiqué dans le traitement des affections où une diminution de la sécrétion acide gastrique est nécessaire, comme dans les cas suivants :

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

### CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'esomeprazole, aux benzimidazoles substitués ou à l'un des composants du médicament (voir Formes Posologiques, Composition Et Conditionnement).
- L'administration concomitante avec la rilpivirine est contre-indiquée.

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

#### Généralités

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

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

Des cas de colite pseudomembraneuse ont été associés à la prise de presque tous les agents antibactériens, y compris la clarithromycine et l'amoxicilline, 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 par 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 par 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 une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales par *Salmonella* et *Campylobacter*, par exemple, et possiblement par *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 à 300 mg / dose d'entretien à 75 mg/jour) et l'esoméprazole (40 mg une fois par jour) entraînant une baisse de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel de 40 % en moyenne et une diminution de l'inhibition maximale de l'agrégation plaquettaire (provoquée par l'ADP) de 14 % en moyenne. À la lumière de ces données, l'utilisation concomitante d'esoméprazole et de clopidogrel devrait être évitée (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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

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

### **Cancérogenèse et mutagenèse**

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

Un grand nombre d'études ont révélé qu'une hypergastrinémie prononcée et persistante était la cause de l'apparition des carcinoïdes à cellules ECL gastriques chez le rat. De tels carcinoïdes ont été constatés après l'administration d'autres inhibiteurs de la sécrétion acide, comme des antagonistes des récepteurs H2 et d'autres inhibiteurs de la pompe à protons, à des rats pendant toute leur vie. Une fundusectomie partielle a donné lieu à une hypergastrinémie et à des carcinoïdes à cellules ECL gastriques dans le reste de la muqueuse du fundus, vers la fin de la vie des rats.

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

Pendant un traitement par 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'esoméprazole magnésien sur la gastrinémie a été évalué chez quelque 2 700 patients au cours d'essais cliniques ayant duré jusqu'à 8 semaines et chez plus de 1 300 patients au cours d'essais cliniques ayant duré de 6 à 12 mois (doses quotidiennes de 20 mg ou de 40 mg). Le taux moyen de gastrine à jeun a augmenté en fonction de la dose. Cette hausse a atteint un plateau (environ 100 pg/ml) après 2 à 3 mois de traitement, et la gastrinémie est revenue aux valeurs initiales (environ 30 à 40 pg/ml) dans les 4 semaines qui ont suivi l'arrêt du traitement.

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

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

### **Rilpivirine :**

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

### **Atazanavir et nelfinavir :**

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

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

### **Saquinavir :**

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

### **Troubles endocriniens et métaboliques**

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

Carence en cyanocobalamine (vitamine 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).

### **Système immunitaire**

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

Des cas de lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) ont été signalés à l'emploi des IPP. Sides 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 esoméprazole. La survenue du LECS lors d'un traitement antérieur par un IPP peut augmenter le risque de LECS avec d'autres IPP (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit).

#### **Interférence avec lesexamens 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 APO-ESOMEPRAZOLE doit être interrompu 14 jours avant les mesures du taux de CgA (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES)."

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

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

## **Cas particuliers**

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

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

**Enfants et adolescents âgés de 12 à 17 ans** : L'emploi d'esoméprazole 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'esoméprazole 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 signalés 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'innocuité et l'efficacité de l'esoméprazole magnésien n'ont pas encore été établies chez les enfants < 1 an.

**Personnes âgées (> 71 ans)** : Le métabolisme de l'esoméprazole magnésien n'est pas nettement différent chez les personnes âgées. Après l'administration orale répétée de 40 mg d'esoméprazole 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  $C_{\max}$ ). Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la dose chez les personnes âgées.



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

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

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

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

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

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

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

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu**

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

Des effets indésirables ont été notés au cours d'essais cliniques contrôlés regroupant > 8 500 patients adultes exposés à l'esoméprazole magnésien. Pendant les études de phase I, > 1 200 sujets/patients adultes ont aussi été exposés à l'esoméprazole magnésien. Parmi les effets indésirables qui se sont produits à une fréquence supérieure à 1 % au cours des études cliniques, seuls les céphalées, la diarrhée, la flatulence, les douleurs abdominales, les nausées, les vomissements, les étourdissements et la sécheresse de la bouche seraient associés à l'usage de l'esoméprazole magnésien.

Des effets indésirables ont aussi été notés durant un essai clinique mené auprès de 149 adolescents âgés de 12 à 17 ans exposés à l'esoméprazole magnésien. Il est ressorti que le profil de manifestations indésirables liées au traitement a été comparable à celui observé chez les adultes.

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

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

### **Adultes**

Les effets indésirables suivants (fréquence supérieure à 1 %) ont été rapportés, sans égard à la relation causale, durant des essais cliniques contrôlés de courte durée (jusqu'à 8 semaines) qui ont réuni 5 668 patients :

**Tableau 1** Pourcentage de patients traités par de l'esoméprazole 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	
	Esoméprazole magnésien (20 et 40 mg) n = 5 668 (%)	Esoméprazole magnésien (20 et 40 mg) n = 470 (%)	Placebo n = 240 (%)
<b>Organisme entier</b>			
Céphalées	8,4	6,6	7,5
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>			
Diarrhée	5,7	5,7	4,2
Douleurs abdominales	3,6	5,7	2,5
Nausées	3,5	5,1	5,4
Flatulence	3,3	3,2	-
Gastrite	2,1	-	-
Constipation	1,6	1,7	1,3
Vomissements	1,4	1,1	1,7
Sécheresse de la bouche	1,3	1,3	-
<b>Troubles respiratoires</b>			
Infection respiratoire	3,8	1,9	3,8
Sinusite	1,7	2,8	2,5
Pharyngite	1,3	0,4	1,3
<b>Troubles neurologiques</b>			
Étourdissements	1,2	0,9	1,7
<b>Mécanisme de résistance</b>			
Infection virale	1,1	-	0,4

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

**Tableau 2** Pourcentage de patients traités par de l'esoméprazole 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	Esoméprazole magnésien (10, 20 et 40 mg) n = 519 (%)	Placebo n = 169 (%)
<b>Organisme entier</b>		
Céphalées	6,6	4,1
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Gastrite / aggravation d'une gastrite*	6,2	5,3
Flatulence	5,0	1,8
Diarrhée	6,7	3,0
Douleurs abdominales	3,7	2,4
Nausées / aggravation des nausées	4,8	2,4
Vomissements / aggravation des vomissements	3,3	1,2
<b>Troubles respiratoires</b>		
Infection respiratoire	8,5	3,0
Sinusite	4,2	1,8
<b>Mécanisme de résistance</b>		
Infection virale	3,7	1,8
<b>Divers</b>		
Accident et/ou blessure	3,7	1,8

\* évaluation endoscopique

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

L'expérience clinique acquise chez plus de 800 patients traités avec des doses de 40 mg d'esoméprazole 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 %).

## Guérison des ulcères gastriques associés au traitement par AINS

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

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

Effet indésirable	Esoméprazole magnésien (20 et 40 mg/jour) n = 556 (%)	Ranitidine (150 mg 2 f.p.j.) n = 280 (%)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
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 effets indésirables suivants se sont produits (fréquence inférieure à 1 % pour l'esoméprazole 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-duodénal

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

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

**Troubles neurologiques :** céphalées

**Troubles psychiatriques :** insomnie

**Organes des sens :** altération du goût

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

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

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

Les données présentées dans cette section sont tirées de deux études de longue durée sur la réduction du risque d'ulcères menées auprès de 1 390 patients.

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

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

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

**Organisme entier** : asthénie, dorsalgie

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

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

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

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

**Néoplasmes :** néoplasme du tube digestif

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

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

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

**Peau :** éruptions cutanées

**Organes des sens :** altération du goût

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

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

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

**Peau :** dermatite, prurit et urticaire

**Troubles neurologiques :** paresthésie

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

**Organisme entier :** malaise

**Troubles métaboliques et nutritionnels :** hyponatrémie

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

**Organisme entier :** faiblesse musculaire

**Troubles hépatiques et biliaires :** encéphalopathie hépatique

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

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

### **Enfants et adolescents âgés de 12 à 17 ans**

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

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

Le profil de manifestations indésirables constatées a été comparable à celui observé chez les adultes. Les manifestations liées au traitement couramment rapportées étaient les céphalées (8,1 %), les douleurs abdominales (2,7 %), la diarrhée (2,0 %) et les nausées (2,0 %). L'innocuité n'a soulevé aucune nouvelle inquiétude dans cette population de patients.

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

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

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

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

En date du 25 juin 2007, 48 rapports de cas médicalement confirmés signalant 84 manifestations indésirables chez des adolescents âgés de 12 à 17 ans ont été reçus. Au total, 5 des 48 cas rapportés correspondaient à une utilisation approuvée dans la monographie, alors que 43 cas



représentaient une utilisation non approuvée. Une évaluation globale des manifestations indésirables rapportées selon des utilisations approuvées et non approuvées chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans n'a suscité aucune préoccupation relative à l'innocuité du traitement par l'esoméprazole dans ce groupe d'âge.

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

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

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES"

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

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

\* non commercialisé au Canada

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

### Interactions médicament-médicament

**Diazépam :** L'administration concomitante de 30 mg d'esoméprazole 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'esoméprazole 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 par 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 par la warfarine ou par un autre dérivé de la coumarine (consulter la monographie approuvée de la warfarine ou du dérivé de la coumarine pertinent).

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

\* non commercialisé au Canada

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

L'importance clinique de cette interaction demeure toutefois incertaine. Une étude prospective randomisée (incomplète, réalisée auprès de plus de 3 760 patients et comparant un placebo à 20 mg d'oméprazole chez des sujets traités par du clopidogrel et de l'AAS) ainsi que des analyses *a posteriori* non randomisées des données de vastes études cliniques prospectives randomisées sur les résultats cliniques (auprès de plus de 47 000 patients) n'ont révélé aucune indication d'une hausse du risque d'événement cardiovasculaire indésirable lorsque du clopidogrel et un IPP, entre autres l'esoméprazole, étaient administrés en concomitance.

Les résultats d'un certain nombre d'études par observation sont contradictoires quant à l'accroissement ou non du risque d'événement thromboembolique 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'esoméprazole et de 81 mg d'AAS a entraîné une baisse de près de 40 % de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel comparativement à l'administration de clopidogrel seul. Toutefois, le degré maximal d'inhibition plaquettaire (provoquée par l'ADP) chez ces sujets était le même dans le groupe sous clopidogrel et le groupe recevant le clopidogrel

et l'association médicamenteuse (esomeprazole 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'esomeprazole 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'esomeprazole magnésien et d'autres médicaments ont révélé que des doses quotidiennes de 40 mg d'esomeprazole 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'esomeprazole et d'un inhibiteur combiné du CYP 2C19 et du CYP 3A4 peut plus que doubler la concentration d'esomeprazole.

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

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

**Antirétroviraux :**

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

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

**Nelfinavir** : L'administration concomitante de esoméprazole et de nelfinavir n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) avec du nelfinavir (1250 mg deux fois par jour) a nettement diminué l'ASC et la C<sub>max</sub> du nelfinavir (de 36 % et de 37 %, respectivement) et de son métabolite actif M8 (de 92 % et de 89 %, respectivement) (voir la monographie de mésylate de nelfinavir).

**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 mésylate de saquinavir).

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<sub>max</sub> du saquinavir, de 82 % et de 75 %, respectivement.

### **Interactions médicament-aliment**

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

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

Pendant un traitement par 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 un IPP doit être interrompu 14 jours avant les mesures du taux de CgA (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie).

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

**Comprimés :**

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

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

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

#### **Adultes**

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

*Œsophagite par reflux* : La dose recommandée d'APO-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'APO-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'APO-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'APO-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'APO-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'APO-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.

**Adolescents âgés de 12 à 17 ans**

L'UTILISATION D'APO-ESOMEPRAZOLE N'EST PAS RECOMMANDÉE CHEZ LES ENFANTS DE MOINS DE 12 ANS.

**Traitement des affections où une diminution de la sécrétion acide gastrique est nécessaire :****Adolescents âgés de 12 à 17 ans**

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

*Œsophagite par reflux* : Chez les patients présentant une œsophagite par reflux, la dose recommandée d'APO-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'APO-ESOMEPRAZOLE est de 20 mg une fois par jour pendant 2 à 4 semaines. Si les symptômes ne sont pas maîtrisés après 4 semaines de traitement, une investigation plus poussée est recommandée. La durée maximale des études sur l'innocuité a été de 8 semaines.

**Dose oubliée**

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

**Administration****Cas particuliers**

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

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

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

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

## **SURDOSAGE**

**POUR TRAITER UNE SURDOSE MÉDICAMENTEUSE PRÉSUMÉE, COMMUNIQUEZ AVEC LE CENTRE ANTIPOISON DE VOTRE RÉGION.**

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

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

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

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

### **Mode d'action**

APO-ESOMEPRAZOLE (esoméprazole magnésien) en comprimés à libération retardée contient de l'esoméprazole, isomère S de l'oméprazole. Comme l'esoméprazole ne résiste pas aux acides, on l'administre oralement en comprimés enrobés d'un revêtement gastrorésistant.

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

### **Pharmacodynamique**

Après son absorption, l'esoméprazole s'accumule dans le milieu acide des cellules pariétales où il est transformé en sa forme active. Le sulfénamide actif se lie spécifiquement à l'enzyme  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase (pompe à protons) de façon à bloquer l'étape finale de la production de l'acide, réduisant ainsi l'acidité gastrique. L'esoméprazole inhibe efficacement à la fois la sécrétion acide basale et la sécrétion acide stimulée.

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

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

L'activité antisécrétoire de l'esoméprazole magnésien a été examinée chez des patients présentant un reflux pathologique non érosif. Des comprimés d'esoméprazole 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 5.

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

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

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

\*\*  $p < 0,01$ , comprimés d'esoméprazole à 40 mg par rapport aux comprimés d'esoméprazole à 20 mg

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

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

### **Pharmacocinétique**

L'absorption de l'esoméprazole, chez des sujets sains, produit des concentrations plasmatiques maximales 1 à 2 heures après la prise. La biodisponibilité générale est de 64 % après une seule dose de 40 mg et de 89 % après une administration 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'esoméprazole est lié à 97 % aux protéines et est stable sur le plan optique *in vivo*, son inversion en l'autre isomère étant négligeable.



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

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

Paramètre	Esoméprazole magnésien Comprimés à 40 mg	Esoméprazole magnésien Comprimés à 20 mg
ASC <sub>(tot)</sub> (μmol*h/l)	12,6 (42 %)	4,2 (59 %)
C <sub>max</sub> (μmol/l)	4,7 (37 %)	2,1 (45 %)
T <sub>max</sub> (h)	1,6 (50 %)	1,6 (86 %)
t <sub>1/2</sub> (h)	1,5 (32 %)	1,2 (37 %)
Les valeurs sont des moyennes géométriques sauf celles du T <sub>max</sub> qui sont des moyennes arithmétiques.		

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

**Pharmacocinétique lors d'un traitement d'association avec des antibiotiques :** On a évalué les interactions entre l'esoméprazole (20 mg, 2 f.p.j.), l'amoxicilline (1 g, 2 f.p.j.) et la clarithromycine (500 mg, 2 f.p.j.) au cours d'une étude croisée comportant 4 permutations; chaque période durait 7 jours. Quand l'amoxicilline et la clarithromycine ont été administrées à des volontaires sains dans le cadre d'une triple thérapie, leur biodisponibilité (ASC et C<sub>max</sub>) n'a pas changé de façon significative par comparaison à celle observée à la suite d'une monothérapie. L'ASC et la C<sub>max</sub> du métabolite 14-hydroxy-clarithromycine ont toutes deux augmenté de 53 % pendant la triple thérapie par comparaison aux valeurs avec la clarithromycine seule. On a aussi observé des hausses significatives de l'ASC (qui a doublé) et de la C<sub>max</sub> (39 %) de l'esoméprazole pendant l'administration concomitante avec des antibiotiques par comparaison à l'esoméprazole seul.

## Métabolisme

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

Près de 80 % d'une dose d'esoméprazole par voie orale est excrétée sous forme de métabolites dans l'urine; le reste est récupéré dans les fèces. Moins de 1 % de la molécule mère se retrouve

dans l'urine. De 92 à 96 % d'une dose unique par voie orale est récupérée dans l'urine et les fèces en moins de 48 heures.

### **Cas particuliers**

*Adolescents âgés de 12 à 17 ans* : Dans une étude unicentrique et randomisée, on a examiné la pharmacocinétique de l'esoméprazole chez 28 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de RGO pathologique. Les patients ont reçu de l'esoméprazole à 20 mg ou à 40 mg une fois par jour pendant 8 jours. Le poids corporel ou l'âge n'ont pas eu d'impact sur les valeurs moyennes de la  $C_{\max}$  et de l'ASC de l'esoméprazole. 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'esoméprazole chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans étaient comparables à ceux observés chez les patients adultes atteints de reflux pathologique non érosif (RPNE).

**Tableau 7 Comparaison entre les paramètres pharmacocinétiques observés chez des adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de RGO pathologique et ceux notés chez des adultes atteints de reflux pathologique non érosif à la suite de la prise quotidienne de doses répétées par voie orale d'esoméprazole\***

Paramètre pharmacocinétique	Adolescents âgés de 12 à 17 ans (n = 28)		Adultes de $\geq 18$ ans (n = 36)	
	20 mg	40 mg	20 mg	40 mg
ASC <sub>(tot)</sub> ( $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ )	3,65	13,86	4,2	12,6
$C_{\max}$ ( $\mu\text{mol/l}$ )	1,45	5,13	2,1	4,7
$T_{\max}$ (h)	2,00	1,75	1,6	1,6
$t_{1/2}$ (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  $t_{1/2}$  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 de l'esoméprazole magnésien n'est pas significativement différent chez les personnes âgées. Après l'administration répétée par voie orale de 40 mg d'esoméprazole 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.

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

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

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

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

**Température :** Le produit doit être conservé à une température comprise entre 15°C et 30°C dans un contenant hermétique et à l'abri de l'humidité.

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

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Formes posologiques et conditionnement**

Comprimés APO-ESOMEPRAZOLE à 20 mg : Chaque comprimé rose pâle, ovale, biconvexe et entérosoluble, portant l'inscription «ES20 » sur un côté et est lisse de l'autre, contient de l'esoméprazole magnésien équivalent à 20 mg d'esoméprazole. Offert en bouteilles de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de doses unitaires contenant 28 ou 30 comprimés.

Comprimés APO-ESOMEPRAZOLE à 40 mg : Chaque comprimé vieux rose, ovale, biconvexe et entérosoluble, portant l'inscription « ES40 » sur un côté et est lisse de l'autre, contient de l'esoméprazole magnésien équivalent à 40 mg d'esoméprazole. Offert en bouteilles de 100 et de 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de doses unitaires contenant 28 ou 30 comprimés.

### **Composition**

En plus de l'ingrédient actif, l'esoméprazole magnésien, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : citrate d'éthyle, copolymère d'acide méthacrylique de type C, copovidone, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, silice colloïdale, stéarate de magnésium et talc.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

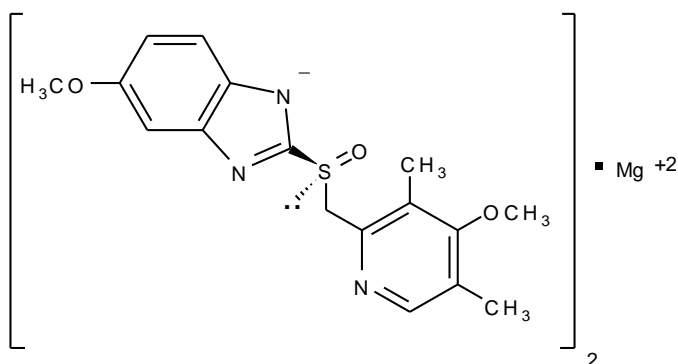
#### Substance médicamenteuse

**Dénomination commune :** esoméprazole magnésien

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

**Formule moléculaire et masse moléculaire :**  $C_{34}H_{36}MgN_6O_6S_2$ , 713,12 g / mol

**Formule développée :**



**Propriétés physicochimiques :** Poudre blanc cassé ou crème, légèrement soluble dans l'eau, soluble dans le diméthyl formamide et peu soluble dans le méthanol. Constantes de dissociation :  $pK_{a1} = 3,97$  et  $pK_{a2} = 8,8$  (oméprazole base).

### ESSAIS CLINIQUES

#### Études comparatives de biodisponibilité

Une étude comparative de biodisponibilité à double insu, croisée en deux phases, randomisée et à dose unique a été menée chez vingt-sept (27) volontaires masculins et féminins en bonne santé et à jeun. La vitesse et le degré d'absorption de l'esoméprazole ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique d'APO-ESOMEPRAZOLE (esoméprazole magnésien) ou de Nexium® (esoméprazole magnésien) en comprimés à 40 mg. Les résultats des paramètres mesurés sont résumés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 8      Tableau sommaire des données comparatives de biodisponibilité**

Tableau sommaire des données comparatives de biodisponibilité Esoméprazole (dose unique de 40 mg : 1 comprimé à 40 mg) D'après les données mesurées / sujets à jeun Moyenne géométrique des moindres carrés Moyenne arithmétique (coefficient de variation [CV] en %)				
Paramètre	Apo-Esomeprazole	Nexium <sup>®†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%) <sup>##</sup>	Intervalle de confiance à 90 % (%) <sup>##</sup>
ASC <sub>t</sub> (ng•h/ml)	2 215,2 2 854,8 (78)	2 115,2 2 781,0 (80)	104,7	89,7 – 122,3
ASC <sub>inf</sub> (ng•h/ml)	2 273,3 2 979,2 (82)	2 170,6 2 882,4 (84)	104,7	90,5 – 121,2
C <sub>max</sub> (ng/ml)	995,2 1 139,0 (55)	996,7 1 162,3 (53)	99,9	82,5 – 120,8
T <sub>max</sub> <sup>#</sup> (h)	2,05 (52)	2,01 (46)		
t <sub>1/2</sub> <sup>#</sup> (h)	1,19 (49)	1,12 (44)		
<sup>#</sup> Exprimé(e) sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement. <sup>##</sup> Fondé sur l'estimation des moindres carrés. <sup>†</sup> Nexium <sup>®</sup> est fabriqué par AstraZeneca Canada Inc. et a été acheté au Canada.				

Une étude comparative de biodisponibilité à double insu, croisée en deux phases, randomisée et à dose unique a été menée chez soixante-quinze (75) volontaires masculins et féminins nourris et en bonne santé. La vitesse et le degré d'absorption de l'esoméprazole ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique d'APO-ESOMEPRAZOLE (esoméprazole magnésien) ou de Nexium<sup>®</sup> (esoméprazole magnésien) en comprimés à 40 mg. Les résultats des paramètres mesurés sont résumés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 9      Tableau sommaire des données comparatives de biodisponibilité**

Tableau sommaire des données comparatives de biodisponibilité Esoméprazole (dose unique de 40 mg : 1 comprimé à 40 mg) D'après les données mesurées / sujets nourris Moyenne géométrique des moindres carrés Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Apo-Esomeprazole	Nexium <sup>®†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%) <sup>##</sup>	Intervalle de confiance à 90 % (%) <sup>##</sup>
ASC <sub>t</sub> (ng•h/ml)	927,7 1 377,2 (111)	1 017,0 1 397,5 (116)	91,2	80,9 – 103
ASC <sub>inf</sub> (ng•h/ml)	975,1 1 450,7 (109)	1 017,4 1 369,4 (120)	95,8	84,4 – 109
C <sub>max</sub>	447,3	407,0	110	91,5 – 132

Tableau sommaire des données comparatives de biodisponibilité Esoméprazole (dose unique de 40 mg : 1 comprimé à 40 mg) D'après les données mesurées / sujets nourris Moyenne géométrique des moindres carrés Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Apo-Esomeprazole	Nexium <sup>®†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%) <sup>##</sup>	Intervalle de confiance à 90 % (%) <sup>##</sup>
(ng/ml)	694,6 (84)	512,6 (94)		
T <sub>max</sub> <sup>#</sup> (h)	6,78 (34)	4,94 (19)		
t <sub>1/2</sub> <sup>#</sup> (h)	0,96 (47)	1,05 (54)		
<sup>#</sup> Exprimé(e) sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement. <sup>##</sup> Fondé sur l'estimation des moindres carrés. <sup>†</sup> Nexium <sup>®</sup> est fabriqué par AstraZeneca Canada Inc. et a été acheté au Canada.				

## Aspects démographiques et plan de l'étude

### Oesophagite par reflux

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

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

### Reflux pathologique non érosif

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

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

Des patients ayant obtenu une disparition complète du pyrosis après un traitement initial pour le reflux pathologique non érosif ont été randomisés pour recevoir un traitement à double insu pendant 6 mois par de l'esoméprazole magnésien à 40 mg ou à 20 mg, ou un placebo, une fois

par jour, pris au besoin pour maîtriser les symptômes de RGO pathologique. La variable primaire d'efficacité était le temps écoulé avant que le patient soit retiré de l'étude parce qu'il refusait de poursuivre le traitement en cours. L'esoméprazole magnésien (20 et 40 mg) s'est révélé supérieur au placebo. Cet agent a fait en sorte que significativement moins de patients ont mis fin à leur traitement et il a maintenu une maîtrise suffisante du pyrosis chez significativement plus de patients que le placebo.

**Tableau 10 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).**

	Esoméprazole magnésien à 40 mg	Esoméprazole magnésien à 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

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

Guérison des ulcères gastriques chez les patients devant recevoir des AINS, y compris des AINS sélectifs de la COX-2 : Deux essais cliniques 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'esoméprazole magnésien (40 mg ou 20 mg une fois par jour) à ceux de la ranitidine (150 mg deux fois par jour) dans la guérison des ulcères gastriques chez des patients prenant des AINS non sélectifs ou des AINS sélectifs de la COX-2. Les patients admis à ces études étaient porteurs d'un ulcère gastrique d'un diamètre égal ou supérieur à 5 mm et étaient âgés de 18 à 88 ans (âge moyen de 58 ans); 32 % étaient de sexe masculin et 68 % de sexe féminin, et 82 % étaient de race blanche, 5 % de race noire, 7 % de race asiatique et 12 % d'une autre race. De ces patients, 85 % prenaient des AINS non sélectifs et 15 % des AINS sélectifs de la COX-2. À la sélection, 77 % des patients étaient *H. pylori*-négatifs et 23 % étaient *H. pylori*-positifs.

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

**Tableau 11 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.**

	Étude 5			Étude 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

	Étude 5			Étude 6			Résultats regroupés		
	E40 n = 129	E20 n = 138	R150 n = 132	E40 n = 133	E20 n = 138	R150 n = 139	E40 n = 262	E20 n = 276	R150 n = 271
Taux de guérison des ulcères après 4 sem. (%)	78,3	79,0	66,7	70,7	72,5	55,4	74,4	75,7	60,9
Valeur p <sup>a</sup>	0,036 <sup>b</sup>	0,023 <sup>b</sup>	-	0,009 <sup>b</sup>	0,003 <sup>b</sup>	-	< 0,001 <sup>b</sup>	< 0,001 <sup>b</sup>	-
Taux de guérison des ulcères après 8 sem. (%)	91,5	88,4	74,2	85,7	84,8	76,3	88,6	86,6	75,3
Valeur p <sup>a</sup>	< 0,001 <sup>b</sup>	0,003 <sup>b</sup>	-	0,047	0,073	-	< 0,001 <sup>b</sup>	< 0,001 <sup>b</sup>	-
E20 = esoméprazole à 20 mg 1 fois/jour; E40 = esoméprazole à 40 mg 1 fois/jour; R150 = ranitidine à 150 mg 2 fois/jour. a Valeur p, chi carré, par rapport à la ranitidine à 150 mg 2 fois/jour b Statistiquement significatif par rapport à R150 (correction de Hochberg)									

**Tableau 12 Taux de guérison des ulcères gastriques observés en fonction de l'usage d'AINS après 4 et 8 semaines (population regroupée de l'analyse selon l'intention de traiter).**

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



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

a Valeur p par rapport à R150.

b Statistiquement significatif.

Remarque : Deux patients du groupe R150 (1 dans chaque étude) ne prenaient pas d'AINS avant ou pendant l'étude; ils ont été classés comme « non évalués » et leurs données ne figurent pas dans ce tableau. Le traitement par un AINS sélectif de la COX-2 est défini comme la prise d'un inhibiteur de la COX-2 en monothérapie pendant les 4 semaines précédant l'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 : Dans deux essais multicentriques, randomisés, à double insu et contrôlés par placebo de grande envergure, l'esoméprazole magnésien (40 mg ou 20 mg 1 fois par jour) a été comparé à un placebo dans la réduction du risque d'ulcères gastriques associés au traitement par AINS auprès de 1 378 patients (analyse selon l'intention de traiter). Les patients admis à ces études étaient âgés de 21 à 89 ans (âge moyen de 65 ans); 29 % étaient de sexe masculin et 71 % de sexe féminin, et 82 % étaient de race blanche, 5 % de race noire, 4 % de race asiatique et 8 % d'une autre race. De ces patients, 71 % prenaient des AINS non sélectifs et 29 % des AINS sélectifs de la COX-2. À la sélection, 88 % étaient *H. pylori*-négatifs et 11 % étaient *H. pylori*-positifs; ce paramètre n'était pas connu pour 1 % des sujets. Des patients à risque d'ulcères et prenant des AINS non sélectifs ou des AINS sélectifs de la COX-2 ont été traités pendant une période de 6 mois. Les patients traités par l'esoméprazole 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.

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

**Tableau 13 Proportion de patients exempts d'ulcères gastriques ou duodénaux après 6 mois dans la population de l'analyse selon l'intention de traiter.**

	Étude 13			Étude 14		
	E40 n = 196	E20 n = 192	Placebo n = 185	E40 n = 271	E20 n = 267	Placebo n = 267
Taux de réponse (%)	95,9 %	95,3 %	89,2 %	95,9 %	95,5 %	82,8 %
Valeur p*	0,0074	0,0180	-	< 0,0001	< 0,0001	-
E20 = esoméprazole à 20 mg 1 fois/jour; E40 = esoméprazole à 40 mg 1 fois/jour						
* Valeur p, test de Mantel-Haenzel (par rapport au placebo)						

## **Enfants et adolescents âgés de 12 à 17 ans**

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

Dans une étude multicentrique, randomisée, à double insu et avec groupes parallèles, des adolescents âgés de 12 à 17 ans (n = 149; 89 filles, 124 de race blanche, 15 de race noire, 10 d'une autre race) chez qui on avait posé un diagnostic clinique de RGO pathologique ont été traités par de l'esoméprazole 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.

L'emploi de l'esoméprazole 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 l'esoméprazole magnésien chez les adultes, et aussi : b) d'études pharmacocinétiques et sur l'innocuité chez les enfants (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Cas particuliers, Enfants et adolescents et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables au cours d'essais cliniques, Enfants et adolescents et ESSAIS CLINIQUES, Œsophagite par reflux et Reflux pathologique non érosif).

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **Pharmacologie animale**

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

##### ***Effets pharmacologiques primaires***

L'esoméprazole inhibe l' $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase gastrique, soit l'enzyme identifiée comme la pompe à protons de la cellule pariétale. L'effet de l'esoméprazole sur la sécrétion acide a été comparé à celui du racémate (l'oméprazole) et à celui de l'autre énantiomère de l'oméprazole (forme R), *in vitro* dans des glandes gastriques isolées de lapins et *in vivo* chez des rats et des chiens.

L'esoméprazole a produit une inhibition de la sécrétion acide à un même degré que l'oméprazole, sans qu'il y ait de différences significatives entre les deux composés *in vitro*. Dans des études *in vivo* chez les rats, l'énantiomère R a produit une inhibition supérieure statistiquement significative du débit acide par rapport au racémate, oméprazole, qui, à son tour, avait un effet supérieur statistiquement significatif par rapport à l'esoméprazole. Cette différence pharmacodynamique correspondait à une différence comparable dans l'exposition générale totale, c.-à-d. que l'ASC de l'énantiomère R > oméprazole > esoméprazole. On n'a constaté aucune différence dans les données pharmacodynamiques ni dans les données pharmacocinétiques *in vivo* chez les chiens. Ainsi, les effets pharmacodynamiques de

l'esoméprazole et de l'oméprazole étaient similaires à une exposition générale équivalente. Par conséquent, les études effectuées sur les propriétés pharmacodynamiques de l'oméprazole peuvent également être considérées comme pertinentes pour l'esoméprazole.

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

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

En raison de la puissance et de la longue durée d'action de l'esoméprazole, l'administration répétée de fortes doses à des rats a entraîné une diminution marquée de la sécrétion acide, une hypergastrinémie secondaire et l'hyperplasie des cellules gastriques G. L'administration de 14 à 140 mg/kg/jour d'esoméprazole à des rats a produit des concentrations plasmatiques de gastrine de 140 à 2 400 pg/ml contre 75 à 100 pg/ml dans le groupe témoin. Chez les chiens, de fortes doses d'esoméprazole (28 mg/kg/jour) ont produit une hypergastrinémie (170 à 700 pg/ml après l'ingestion d'aliments) par comparaison avec le groupe témoin (53 ± 16 pg/ml). On n'a cependant observé aucune hyperplasie des cellules gastriques G chez ces animaux.

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

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

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

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

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

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

### *Absorption et distribution*

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

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

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

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

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

### *Métabolisme et excrétion*

On a comparé la voie métabolique *in vitro* de l'esoméprazole à celle de l'oméprazole à l'aide de préparations microsomiques de foies de souris, de rats, de lapins et de chiens adultes, ainsi que

celles provenant d'humains. Les principaux métabolites formés n'ont pas révélé de différences importantes du point de vue qualitatif entre la biotransformation de l'esoméprazole et celle de l'oméprazole, en fonction des espèces, du sexe ou de la structure des métabolites formés.

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

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

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

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

On a constaté une diminution notable de l'ASC pour l'esoméprazole et l'oméprazole chez les rats juvéniles et pour l'esoméprazole chez les chiens juvéniles en fonction de la durée du traitement et/ou de l'âge des animaux. Ainsi, les valeurs de l'ASC étaient 10 fois inférieures après un traitement unique quotidien de 1 mois chez les rats et après un traitement unique quotidien de 2 ou 3 mois chez les chiens, par comparaison au jour posologique 1. La diminution de l'exposition chez les chiens était semblable, peu importe si l'esoméprazole était administré une fois par jour ou de façon intermittente, c.-à-d. une fois tous les 14 jours. Toutefois, lorsqu'on a intensifié la posologie de l'esoméprazole, passant d'une administration unique quotidienne à une administration biquotidienne à partir du jour posologique 28, l'ASC et la  $C_{\max}$  suivant la deuxième dose quotidienne étaient plus élevées que les valeurs obtenues après la première dose quotidienne, dans la plupart des échantillonnages. Par conséquent, l'administration de la 2<sup>e</sup> dose a entraîné une exposition accrue plus que proportionnelle à la dose, et les valeurs d'ASC étaient seulement 3 fois inférieures au jour posologique 91, par comparaison au jour posologique 1. Ainsi, cet accroissement de la dose d'esoméprazole, passant d'une administration unique quotidienne à une administration biquotidienne à partir du jour posologique 28, a entraîné une exposition au jour posologique 91 qui était environ 5 fois plus élevée que celle obtenue à la suite d'une administration unique 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'esoméprazole, par comparaison aux animaux traités par l'excipient. Toutefois, d'autres activités des isoformes CYP ont diminué ou n'ont pas été modifiées, et des variations similaires ont été observées à la fois chez les chiots et les chiens jeunes adultes traités par l'esoméprazole une fois par jour ou deux fois par jour ou seulement de façon intermittente (une fois tous les 14 jours). De plus, le taux de clairance intrinsèque *in vitro*, la demi-vie et les profils métaboliques de l'esoméprazole dans les microsomes hépatiques provenant de chiens étaient semblables, peu importe le sexe, le traitement/l'excipient, le schéma posologique ou l'âge des chiots. Par conséquent, la hausse de l'activité EROD et CZXH n'était pas reflétée dans la clairance de l'esoméprazole dans les microsomes hépatiques du chien. On suppose ainsi que le métabolisme de l'esoméprazole est principalement assuré par d'autres isoenzymes CYP.

## Pharmacologie humaine

### Pharmacodynamique

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

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

**Tableau 14 Pourcentage d'inhibition (estimation et IC à 95 %) observé après l'administration d'une dose ou de doses répétées d'esoméprazole magnésien ou d'oméprazole.**

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

Dans une étude croisée comportant trois permutations et regroupant 36 hommes et femmes présentant du pyrosis et des régurgitations acides (symptômes de RGO pathologique), l'esoméprazole magnésien 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 15 Pourcentage de patients ayant un pH intragastrique > 4 après la prise de doses répétées d'esoméprazole magnésien ou d'oméprazole pendant 5 jours (n = 36).**

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

Une étude semblable (croisée avec double permutation) a aussi été effectuée chez 115 hommes et femmes présentant des symptômes de RGO pathologique, afin de comparer les effets des doses quotidiennes de 40 mg d'esoméprazole 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'esoméprazole magnésien à 40 mg qu'avec l'oméprazole à 40 mg, et ce, après 1 jour et après 5 jours ( $p < 0,001$ ).

**Tableau 16 Pourcentage de patients ayant un pH intragastrique > 4 après la prise de doses répétées d'esoméprazole 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
esoméprazole magnésien à 40 mg	88 %	56 %
oméprazole à 40 mg	77 %	45 %

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

**Tableau 17 Pourcentage de patients ayant un pH intragastrique > 4 après la prise de doses répétées d'esoméprazole 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
esoméprazole magnésien à 40 mg	90 %	50 %
pantoprazole à 40 mg	30 %	10 %

Dans une étude croisée avec double permutation chez 30 volontaires sains, hommes et femmes, la prise pendant 5 jours de doses quotidiennes de 40 mg d'esoméprazole 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 18 Pourcentage de sujets ayant un pH intragastrique > 4 après la prise de doses répétées d'esoméprazole magnésien ou de lansoprazole pendant 5 jours (n = 30).**

Traitement	Pourcentage de patients ayant un pH intragastrique > 4	
	Au moins 12 h	Au moins 16 h
esoméprazole magnésien à 40 mg	90 %	38 %
lansoprazole à 30 mg	57 %	5 %

### **Autres effets pharmacodynamiques**

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

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

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

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

### **Pharmacocinétique**

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

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



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

## TOXICOLOGIE

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

#### **Toxicité d'une seule dose**

**Tableau 19 Études de toxicité aiguë avec l'esoméprazole**

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

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

La toxicité d'une seule dose d'esoméprazole administrée par voie orale ou i.v. a été étudiée chez le rat Wistar et comparée à celle de l'oméprazole. Peu importe si la voie d'administration est orale ou intraveineuse, les effets de l'esoméprazole étaient semblables à ceux rapportés antérieurement pour l'oméprazole. On a observé une différence faible mais nette de réponse entre les sexes.

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

#### **Toxicité de doses répétées**

La toxicité de doses répétées d'esoméprazole administrées oralement a été étudiée chez le rat (Wistar et Sprague-Dawley) et le chien. Les rats ont reçu des doses orales de 14-280 mg/kg et les chiens, des doses orales de 0,66-28 mg/kg pendant un maximum de 3 mois. L'esoméprazole est peu toxique pour l'organisme. On a observé de faibles variations hématologiques indiquant une légère anémie microcytaire hypochrome (probablement due à une carence en fer) chez les rats adultes, après un traitement par des doses élevées répétées par voie orale d'esoméprazole ou d'oméprazole. De faibles variations similaires ont été notées chez les lapines gravides, mais elles n'ont pas été constatées chez les chiens traités par l'esoméprazole. Chez le rat et le chien, des

changements histopathologiques gastriques ont été constatés aux doses intermédiaire et élevée (rat : 69 et 280 mg/kg; chien : 5,5 et 28 mg/kg). Il s'agissait d'une atrophie proportionnelle à la dose des cellules principales, d'une hyperplasie muqueuse et/ou d'une nécrose focale des glandes gastriques, accompagnées d'une augmentation proportionnelle à la dose du poids de l'estomac et des taux sériques de gastrine. Ces changements étaient prévus et conformes aux observations faites antérieurement avec de fortes doses d'oméprazole. Ces effets résultent de la stimulation de la gastrine et/ou de l'inhibition de la sécrétion acide gastrique.

### **Études de reproduction**

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

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

### **Pouvoir mutagène**

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

### **Pouvoir cancérogène**

Une étude de 18 mois sur des souris ayant reçu des doses orales de 14, 44 et 140 mg/kg/jour d'oméprazole n'a révélé aucun potentiel cancérogène. Une étude de 24 mois effectuée sur des rats auxquels on a administré par voie orale des doses de 14, 44 et 140 mg/kg/jour n'a mis en évidence aucun accroissement du nombre de carcinomes dans les organes. On a cependant constaté une augmentation proportionnelle à la dose et à la durée d'administration des proliférations d'apparence tumorale dans l'estomac. L'examen histologique a montré une continuité entre l'hyperplasie diffuse des cellules ECL de la couche basale des glandes gastriques

et les micronodules moins fréquents ainsi que des proliférations occasionnelles d'apparence tumorale dont certaines atteignaient la sous-muqueuse. Les proliférations ont été classées comme des carcinoïdes gastriques. La prolifération des cellules ECL et la formation de carcinoïdes se sont produites plus fréquemment chez les rates. 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 rates (à raison de 1,8 à 14 mg/kg/jour) ont confirmé que les carcinoïdes à cellules ECL étaient des tumeurs qui se manifestaient à la toute fin de leur vie et qu'il existait une corrélation linéaire entre la fréquence des carcinoïdes et la dose d'oméprazole (1,8 à 140 mg/kg/jour). On n'a trouvé aucun carcinoïde chez les rats qui avaient reçu 14 mg/kg/jour d'oméprazole pendant 12 mois; l'hyperplasie des cellules ECL s'est corrigée pendant les 12 mois sans traitement qui ont suivi.

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

Le traitement de plus de 800 patients par de l'esoméprazole 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.

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

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

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

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

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