

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Non modifié

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Non modifié

4.2. Posologie et mode d'administration

Non modifié

4.3. Contre-indications

Non modifié

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

Les patients ayant un traitement à la demande doivent être avertis de la nécessité de contacter leur médecin en cas de modification de leur symptomatologie. En cas de prescription d'un traitement d'ésoméprazole à la demande, l'impact sur les interactions avec d'autres médicaments doit être pris en considération en raison des fluctuations des concentrations plasmatiques de l'ésoméprazole (voir rubrique 4.5).

En cas de prescription de l'ésoméprazole pour une éradication d'*Helicobacter pylori*, les interactions médicamenteuses possibles de tous les composants du traitement d'éradication doivent être prises en considération.

La clarithromycine est un puissant inhibiteur du CYP3A4 et donc les contre-indications et les interactions de la clarithromycine doivent être prises en compte lorsqu'un traitement d'éradication est pris concomitamment avec des médicaments métabolisés par le CYP3A4, tel que le cisapride.

En raison de la présence de saccharose, l'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase.

Le traitement par IPP pourrait légèrement augmenter le risque d'infections gastro-intestinales dues à des germes tels que *Salmonella* et *Campylobacter* (voir rubrique 5.1).

L'association de l'ésoméprazole avec l'atazanavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). Si l'association de l'atazanavir avec un inhibiteur de la pompe à proton est jugée indispensable, une surveillance clinique étroite est recommandée associée à une augmentation de la dose d'atazanavir à 400 mg avec 100 mg de ritonavir ; une dose maximale de 20 mg d'ésoméprazole ne doit pas être dépassée.

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

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

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

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

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

Interférence avec les tests de laboratoire

Une augmentation de la concentration en Chromogranine A (CgA) peut interférer lors d'investigations réalisées pour des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement avec l'ésoméprazole doit être arrêté pendant au moins 5 jours avant le dosage de la CgA (voir rubrique 5.1).

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

Les études d'interactions ont uniquement été réalisées chez les adultes.

Effets de l'ésoméprazole sur la pharmacocinétique des autres médicaments

Médicaments dont l'absorption est dépendante du pH

L'inhibition de l'acide gastrique au cours du traitement avec l'ésoméprazole et d'autres IPP pourrait diminuer ou augmenter l'absorption de médicaments si celle-ci est dépendante du pH gastrique.

Comme avec les autres médicaments qui diminuent l'acidité intragastrique, l'absorption de certains médicaments, tels que le kétoconazole, l'itraconazole et l'erlotinib peut être diminuée alors que l'absorption de médicaments tels que la digoxine peut augmenter pendant le traitement par ésoméprazole. Un traitement concomitant avec de l'oméprazole (20 mg par jour) et de la digoxine chez des sujets sains a augmenté la biodisponibilité de la digoxine de 10 % (jusqu'à 30 % chez deux des dix sujets). La toxicité de la digoxine a été rarement rapportée. Cependant une attention particulière doit être portée lorsque l'ésoméprazole est donné à fortes doses chez des patients âgés. La surveillance thérapeutique de la digoxine doit donc être renforcée.

Des interactions entre l'oméprazole et certains inhibiteurs de protéases ont été rapportées. L'importance clinique et le mécanisme de ces interactions ne sont pas toujours connus. L'augmentation du pH gastrique observée lors d'un traitement par oméprazole peut modifier l'absorption des inhibiteurs de protéases. Il existe d'autres mécanismes d'interactions qui se font via l'inhibition du CYP 2C19. Pour l'atazanavir et le nelfinavir, une diminution des concentrations plasmatiques a été rapportée lorsqu'ils sont associés à l'oméprazole ; l'administration concomitante d'oméprazole et de ces médicaments n'est donc pas recommandée. L'oméprazole (40 mg en une prise par jour) administré en association avec l'atazanavir 300 mg associé au ritonavir 100 mg, chez des volontaires sains, a entraîné une diminution substantielle des concentrations plasmatiques d'atazanavir (approximativement une diminution de 75 % de l'ASC, C_{max} et C_{min}). L'augmentation de la posologie de l'atazanavir à 400 mg n'a pas compensé l'effet de l'oméprazole sur les concentrations plasmatiques de l'atazanavir.

L'association d'oméprazole (20 mg une fois par jour) avec l'atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg chez des volontaires sains a diminué approximativement de 30% l'exposition à l'atazanavir en comparaison à

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

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

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

Du fait de la similarité des effets pharmacodynamiques et des propriétés pharmacocinétiques de l'oméprazole et de l'ésoméprazole, une administration concomitante d'ésoméprazole et d'atazanavir n'est pas recommandée, et une administration concomitante d'ésoméprazole et de nelfinavir est contre-indiquée.

Médicaments métabolisés par le CYP2C19

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

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

L'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole conduit à une augmentation de 13 % des concentrations plasmatiques de phénytoïne chez les patients épileptiques. Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques de la phénytoïne lors de la mise en oeuvre ou à l'arrêt du traitement avec l'ésoméprazole. L'oméprazole (à la dose de 40 mg en une prise par jour) a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de voriconazole (un substrat du CYP2C19), avec C_{max} et ASC_T augmentés respectivement de 15 et 41 %.

Un essai clinique a montré que lors de l'administration de 40 mg d'ésoméprazole chez les patients traités par warfarine, les temps de coagulation restent dans les valeurs normales. Cependant depuis la mise sur le marché, quelques cas d'élévation de l'INR cliniquement significatifs ont été rapportés lors d'un traitement concomitant. Une surveillance est recommandée à l'initiation et à la fin du traitement concomitant de l'ésoméprazole avec la warfarine ou d'autres dérivés coumariniques.

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

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

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

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

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

Une diminution de près de 40% du métabolite actif du clopidogrel a été observée dans une étude chez des sujets sains comparant l'administration de clopidogrel avec une association fixe ésoméprazole 20 mg/ acide acétylsalicylique 81 mg à l'administration de clopidogrel seul. Toutefois, le maximum d'inhibition de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP) observé chez ces sujets était identique dans le groupe clopidogrel et le groupe clopidogrel + association fixe (ésoméprazole + acide acétylsalicylique).

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

Mécanisme inconnu

Une augmentation des concentrations sériques de tacrolimus a été observée lors d'une administration concomitante avec l'ésoméprazole.

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

Effets des autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'ésoméprazole.

L'ésoméprazole est métabolisé par le CYP2C19 et le CYP3A4.

L'administration concomitante d'ésoméprazole avec un inhibiteur du CYP3A4, la clarithromycine (500 mg deux fois par jour) conduit à un doublement de l'aire sous la courbe (ASC) de l'ésoméprazole.

L'administration concomitante d'ésoméprazole et d'un inhibiteur combiné du CYP2C19 et du CYP3A4, peut entraîner une augmentation de plus du double du C_{max} et de l'ASC de l'ésoméprazole.

Le voriconazole, inhibiteur des CYP2C19 et CYP3A4 a entraîné une augmentation de l'ASC_T de l'oméprazole de 280 %.

Un ajustement systématique de la dose de l'ésoméprazole n'est pas nécessaire dans l'une ou l'autre de ces situations.

Cependant, un ajustement de la dose doit être envisagé chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, et si un traitement au long cours est indiqué.

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

4.6. Grossesse et allaitement

Non modifié

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Non modifié

4.8. Effets indésirables

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

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare : leucopénie, thrombocytopénie.

Très rare : agranulocytose, pancytopenie.

Affections du système immunitaire

Rare : Réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angio-œdème, réaction/choc anaphylactique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent : œdème périphérique.

Rare : hyponatrémie.

Fréquence indéterminée : hypomagnésémie (voir rubrique 4.4), une hypomagnésémie sévère peut être associée à une hypocalcémie. Une hypomagnésémie peut également être associée à une hypokaliémie.

Affections psychiatriques

Peu fréquent : insomnie.

Rare : agitation, confusion, dépression.

Très rare : agressivité, hallucinations.

Affections du système nerveux

Fréquent : céphalées.

Peu fréquent : étourdissements, paresthésie, somnolence.

Rare : troubles du goût.

Affections oculaires

Rare : vision trouble.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : vertiges.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Rare : bronchospasme.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées/vomissements.

Peu fréquent : sécheresse buccale.

Rare : stomatite et candidose gastro-intestinale.

Fréquence indéterminée : colite microscopique.

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : augmentation des enzymes hépatiques.

Rare : hépatite avec ou sans ictère.

Très rare : insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère préexistante.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : dermatite, prurit, rash, urticaire.

Rare : alopecie, photosensibilisation.

Très rare : érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent : Fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres (voir rubrique 4.4)

Rare : arthralgies, myalgies.

Très rare : faiblesses musculaires.

Affections du rein et des voies urinaires

Très rare : néphrite interstitielle ; chez quelques patients une insuffisance rénale a été rapportée de façon concomitante.

Affections des fonctions reproductives et du sein

Très rare : gynécomastie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Rare : malaise, augmentation de la sudation.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

Non modifié

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : INHIBITEUR DE LA POMPE A PROTONS

Code ATC : A02B C05

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

Site et mécanisme d'action

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

Activité anti-sécrétoire

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

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

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

Effets thérapeutiques de l'action anti-sécrétoire

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

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

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

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

Autres effets de l'action anti-sécrétoire

Au cours d'un traitement par anti-sécrétoires, la concentration sérique de gastrine augmente en réponse à la diminution de la sécrétion acide. La CgA augmente également à cause de la diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation de la concentration de CgA peut interférer lors d'investigations pour les tumeurs neuroendocrines. Les données issues de la littérature indiquent que le traitement par un inhibiteur de la pompe à proton doit être arrêté au moins 5 jours avant la mesure de la CgA. Si les concentrations de CgA et de gastrine ne se sont pas normalisées après 5 jours, des dosages doivent être répétées 14 jours après l'arrêt du traitement par ésoméprazole.

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

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

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

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

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

Population pédiatrique

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Non modifié

5.3. Données de sécurité préclinique

Non modifié

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Non modifié

6.2. Incompatibilités

Non modifié

6.3. Durée de conservation

Non modifié

6.4. Précautions particulières de conservation

Non modifié

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Non modifié

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Non modifié

11. DOSIMETRIE

Non modifié

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Non modifié

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Non modifié

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Non modifié

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Non modifié

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Non modifié

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Non modifié

8. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Non modifié

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Non modifié

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

Fabricant

Non modifié

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Non modifié

13. NUMERO DE LOT

Non modifié

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Non modifié

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Non modifié

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Non modifié

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DE LOT

Non modifié

5. AUTRES

Non modifié

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Non modifié

2. MODE D'ADMINISTRATION

Non modifié

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DE LOT

Non modifié

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Non modifié

6. AUTRES

Non modifié

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

Non modifié

Encadré

Non modifié

Sommaire notice

Non modifié

1. QU'EST-CE QUE INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Classe pharmacothérapeutique

Classe pharmacothérapeutique

INEXIUM contient une substance appelée ésoméprazole. C'est un médicament de la classe des inhibiteurs de la pompe à protons. Il diminue la sécrétion acide au niveau de l'estomac.

Indications thérapeutiques

Non modifié

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Non modifié

Contre-indications

Non modifié

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Non modifié

Interactions avec d'autres médicaments

Utilisation d'autres médicaments :

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou pharmacien. INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant peut interagir sur le fonctionnement d'autres médicaments et réciproquement.

Vous ne devez pas prendre INEXIUM si vous prenez le médicament suivant :

- nelfinavir (utilisé dans le traitement du VIH).
- Vous devez informer votre médecin ou pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :
- atazanavir (utilisé dans le traitement du VIH) ;
- clopidogrel (utilisé pour prévenir la formation de caillots dans le sang) ;
- kétoconazole, itraconazole ou voriconazole (utilisés dans le traitement des infections fongiques) ;
- erlotinib (utilisé dans le traitement du cancer) ;
- citalopram, imipramine ou clomipramine (utilisés dans le traitement de la dépression) ;
- diazépam, (utilisé dans le traitement de l'anxiété, de l'épilepsie ou comme relaxant musculaire) ;
- phénytoïne (utilisé dans l'épilepsie) ; si vous prenez de la phénytoïne, une surveillance par votre médecin sera nécessaire au début et à l'arrêt de l'administration d'INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant;

- médicaments anti-coagulants pour fluidifier le sang tel que la warfarine ; une surveillance par votre médecin est nécessaire au début et à l'arrêt de l'administration d'INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant;
- cilostazol (utilisé dans le traitement de la claudication intermittente - douleur dans les jambes lorsque vous marchez qui est causée par un apport sanguin insuffisant).
- cisapride (utilisé en cas d'indigestion ou de brûlures d'estomac),
- digoxine (utilisé pour des problèmes cardiaques) ;
- méthotrexate (médicament utilisé en chimiothérapie à forte dose dans le traitement du cancer) – si vous prenez une forte dose de méthotrexate, votre médecin peut temporairement arrêter votre traitement par INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant ;
- tacrolimus (transplantation d'organes) ;
- rifampicine (utilisé pour le traitement de la tuberculose) ;
- millepertuis (*Hypericum perforatum*) (utilisé pour traiter la dépression).

Interactions avec les aliments et les boissons

Non modifié

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Non modifié

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Non modifié

Sportifs

Non modifié

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Non modifié

Liste des excipients à effet notoire

Non modifié

3. COMMENT PRENDRE INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant ?

Instructions pour un bon usage

Non modifié

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Non modifié

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Non modifié

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Non modifié

Risque de syndrome de sevrage

Non modifié

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Si vous remarquez l'un de ces effets indésirables graves, arrêtez de prendre INEXIUM et contactez un médecin immédiatement :

- Apparition soudaine d'une respiration sifflante, gonflement des lèvres, de la langue, de la gorge ou du corps, éruptions cutanées, perte de connaissance et difficultés à avaler (réactions allergiques graves).
- Rougeurs de la peau avec des bulles ou une desquamation. Parfois, les bulles peuvent être importantes et s'accompagner d'un saignement au niveau des lèvres, des yeux, de la bouche, du nez ou des parties génitales. Ceci peut correspondre à un syndrome de Stevens-Johnson ou à une destruction toxique de la peau.
- Jaunisse, urines foncées et fatigue peuvent être des symptômes d'une maladie du foie.

Ces effets sont rares et sont observés chez moins d'une personne sur 1000.

Les autres effets indésirables sont :

Effets indésirables fréquents (affectent moins de 1 personne sur 10)

- Maux de tête.
- Effets sur l'estomac ou l'intestin : diarrhée, douleurs à l'estomac, constipation, flatulence.
- Nausées, vomissements.

Effets indésirables peu fréquents (affectent moins de 1 personne sur 100)

- Gonflement des pieds et des chevilles.
- Troubles du sommeil (insomnie).
- Etourdissements, fourmillements, somnolence.
- Vertiges.
- Sécheresse de la bouche.
- Augmentation dans le sang des enzymes du foie.
- Eruptions cutanées, urticaire et démangeaisons.
- Fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres (si INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant est utilisé à des doses élevées et sur une longue période)

Effets indésirables rares (affectent moins de 1 personne sur 1000)

- Troubles sanguins tels qu'une diminution du nombre de globules blancs ou de plaquettes. Ces effets peuvent provoquer une faiblesse, des ecchymoses et faciliter la survenue d'infections.
- Diminution du taux de sodium dans le sang. Celle-ci peut provoquer une faiblesse, des nausées, des vomissements et des crampes.
- Agitation, confusion, dépression.
- Troubles du goût.
- Troubles de la vue, tels que vision trouble.
- Respiration sifflante ou souffle court (bronchospasme).
- Inflammation de l'intérieur de la bouche.
- Infection de l'intestin liée à un champignon (candidose gastro-intestinale).
- Troubles hépatiques incluant la jaunisse, pouvant entraîner une peau colorée en jaune, des urines sombres et de la fatigue.
- Perte de cheveux (alopécie).
- Eruption cutanée lors d'exposition au soleil.
- Douleurs articulaires (arthralgie) ou musculaires (myalgie).
- Sensation de faiblesse et manque d'énergie.
- Augmentation de la sueur.

Effets indésirables très rares (affectent moins de 1 personne sur 10 000)

- Modification du nombre de cellules du sang incluant l'agranulocytose (déficit en globules blancs).
- Agressivité.
- Hallucinations visuelles, sensorielles ou auditives.
- Troubles hépatiques sévères entraînant une insuffisance hépatique et une inflammation du cerveau.
- Apparition soudaine d'éruptions cutanées sévères, bulles ou desquamations importantes (réactions bulleuses) pouvant être associées à une fièvre et à des douleurs articulaires (érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell)
- Faiblesse musculaire.
- Troubles rénaux sévères.
- Gonflement des seins chez l'homme.

Effets indésirables de fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

- Si vous prenez INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant pendant plus de trois mois, il est possible que le taux de magnésium dans votre sang diminue. De faibles taux de magnésium peuvent se traduire par une fatigue, des contractions musculaires involontaires, une désorientation, des convulsions, des sensations vertigineuses, une accélération du rythme cardiaque. Si vous présentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer immédiatement votre médecin. De faibles taux de magnésium peuvent également entraîner une diminution des taux de potassium ou de calcium dans le sang. Votre médecin pourra décider d'effectuer des examens sanguins réguliers pour surveiller votre taux de magnésium.
- Inflammation de l'intestin (entraînant des diarrhées)

INEXIUM peut dans de très rares cas affecter les globules blancs entraînant un déficit immunitaire. Vous devez consulter votre médecin dès que possible, si vous avez une infection avec des symptômes tels que de la fièvre avec une fatigue générale très importante, ou de la fièvre avec des symptômes d'infection locale tels que des douleurs dans le cou, la gorge, la bouche, ou des difficultés à uriner. Si vous avez ces symptômes, un déficit de globules blancs (agranulocytose) pourra être éliminé par un test sanguin. Il est important que vous donniez des informations sur vos médicaments dans ce cas.

Ne soyez pas inquiet par cette liste d'effets indésirables possibles, vous pouvez n'en avoir aucun.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Date de péremption

Non modifié

Conditions de conservation

Non modifié

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Non modifié

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Non modifié

Forme pharmaceutique et contenu

Non modifié

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

Fabricant

Non modifié

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Non modifié

Date d'approbation de la notice

Non modifié

AMM sous circonstances exceptionnelles

Non modifié

Informations Internet

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Ansm (France).

Informations réservées aux professionnels de santé

Non modifié

Autres

Non modifié