

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

- Hypersensibilité connue à l'ésoméprazole, aux dérivés benzimidazolés ou à l'un des composants.
- L'ésoméprazole, comme les autres inhibiteurs de la pompe à protons, ne doit pas être administré avec l'atazanavir (voir rubrique 4.5).
- L'ésoméprazole ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec le nelfinavir (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En présence de l'un des symptômes d'alarme suivants (tels que perte de poids importante et involontaire, vomissements répétés, dysphagie, hématurie 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 de *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, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase (maladies métaboliques rares).

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.

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

Effets de l'ésoméprazole sur la pharmacocinétique des autres médicaments

Médicaments dont l'absorption est dépendante du pH

La diminution de l'acidité intragastrique au cours du traitement avec l'ésoméprazole peut diminuer ou augmenter l'absorption de médicaments si le mécanisme d'absorption est influencé par l'acidité gastrique. Comme lors de l'administration concomitante avec d'autres anti-sécrétoires gastriques ou avec des antiacides, l'absorption du kétoconazole et de l'itraconazole peut être diminuée au cours du traitement avec l'ésoméprazole.

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 AUC_τ 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.

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.

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 l'ASC de l'ésoméprazole.

Le voriconazole, inhibiteur des CYP2C19 et CYP3A4 a entraîné une augmentation de l' AUC_{τ} 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.

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

Non modifié

4.9. Surdosage

Non modifié

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Non modifié

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

Non modifié

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 THERMOUSOUES

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

Non modifié

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

Ne prenez jamais INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant :

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'ésoméprazole ou l'un des autres composants contenus dans INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant,
- si vous êtes allergique à un autre inhibiteur de la pompe à protons,
- si vous prenez un médicament contenant du nelfinavir (utilisé dans le traitement du VIH).

Si vous avez des doutes, si vous êtes dans une des situations décrites ci-dessus, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant toute administration d'INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant.

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).
- kétoconazole, itraconazole ou voriconazole, (utilisés dans le traitement des infections fongiques) ;

- 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 anticoagulants pour fluidifier le sang tel que la warfarine ; une surveillance par votre médecin pourrait être nécessaire au début et à l'arrêt de l'administration d'INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant ;
- cisapride (utilisé en cas d'indigestion ou de brûlures d'estomac).

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

Informations réservées aux professionnels de santé

Non modifié

Autres

Non modifié