

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé gastro-résistant contient 44,5 mg d'ésoméprazole magnésique trihydraté correspondant à 40 mg d'ésoméprazole.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé gastro-résistant contient 30 mg de saccharose

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Les comprimés d'Inexium sont indiqués chez les adultes dans :

- Reflux gastro-oesophagien (RGO) : traitement de l'oesophagite érosive par reflux.
- Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison.
- Poursuite du traitement après prévention par voie intraveineuse de la récurrence hémorragique d'un ulcère gastro-duodénal.

4.2. Posologie et mode d'administration

Adultes

Reflux gastro-oesophagien (RGO) :

Traitement de l'oesophagite érosive par reflux

40 mg une fois par jour pendant 4 semaines.

Un traitement supplémentaire de 4 semaines est recommandé chez les patients dont l'oesophagite n'est pas cicatrisée ou dont les symptômes persistent.

Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison

La dose initiale recommandée est de 40 mg deux fois par jour. La posologie doit être ajustée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps que nécessaire cliniquement. Sur la base des données cliniques disponibles, la majorité des patients est contrôlée avec des doses entre 80 et 160 mg d'ésoméprazole par jour. Pour des posologies supérieures à 80 mg par jour, la dose journalière devra être divisée et donnée en 2 prises.

Poursuite du traitement après prévention par voie intraveineuse de la récurrence hémorragique d'un ulcère gastro-duodénal

40 mg une fois par jour pendant 4 semaines après prévention par voie intraveineuse de la récurrence hémorragique d'un ulcère gastro-duodénal.

Populations particulières

Patients atteints d'une insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

En raison de l'expérience limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, l'utilisation d'INEXIUM devra être prudente chez ces patients. (voir rubrique 5.2).

Patients atteint d'une insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Il convient de ne pas dépasser la dose maximale de 20 mg d'INEXIUM chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. (voir rubrique 5.2).

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique chez le sujet âgé.

Population pédiatrique

Adolescents à partir de l'âge de 12 ans

Reflux gastro-oesophagien (RGO) :

Traitement de l'œsophagite érosive par reflux

40 mg une fois par jour pendant 4 semaines.

Un traitement supplémentaire de 4 semaines est recommandé chez les patients dont l'œsophagite n'est pas cicatrisée ou dont les symptômes persistent.

Enfants de moins de 12 ans

INEXIUM ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans en l'absence de données disponibles.

Pour la posologie des patients âgés de 1 à 11 ans, se reporter au RCP d'INEXIUM sachet.

Mode d'administration

Les comprimés doivent être avalés entiers avec une boisson. Ils ne doivent pas être mâchés ni croqués.

Chez les patients ayant des difficultés pour avaler, les comprimés peuvent aussi être dispersés dans un demi-verre d'eau non gazeuse. Aucun autre liquide ne doit être utilisé car l'enrobage gastro-entérique peut être dissous. Remuer jusqu'à délitement des comprimés et boire la solution avec les granules immédiatement ou dans les 30 minutes. Rincer le verre avec un demi-verre d'eau et le boire. Les granules ne doivent pas être mâchés ni croqués.

Pour les patients ne pouvant pas avaler, les comprimés peuvent être dispersés dans de l'eau non gazeuse et administrés par sonde gastrique.

Il est important de s'assurer préalablement et minutieusement que la sonde et la seringue choisies sont appropriées.

Pour la préparation et l'administration par sonde gastrique, se reporter à la rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, aux dérivés benzimidazolés ou à l'un des excipients mentionnés à la voir rubrique 6.1.
- 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.

Utilisation au long cours

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

Traitement à la demande

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.

Eradication d'*Helicobacter pylori*

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.

Infections gastro-intestinales

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).

Absorption de la vitamine B12

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.

Hypomagnésémie

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.

Risque de fractures

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.

Association avec d'autres médicaments

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.

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.

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).

Saccharose

Ce médicament contient du saccharose. Ce médicament est contre indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase.

Interférence avec les tests de laboratoire

Une augmentation de la concentration en Chromogranine A (CgA) peut interférer lors des tests réalisés 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

Effets de l'ésoméprazole sur la pharmacocinétique des autres médicaments

Inhibiteurs de protéase

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.

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 (voir rubrique 4.4); et une administration concomitante d'ésoméprazole et de nelfinavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

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 une fois par jour n'a pas modifié l'exposition au lopinavir (associé au ritonavir).

Methotrexate

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.

Tacrolimus

Une augmentation des concentrations sériques de tacrolimus a été observée lors d'une administration concomitante avec l'ésoméprazole. Une surveillance renforcée des concentrations de tacrolimus ainsi que de la fonction rénale (clairance de la créatinine) doit être effectuée, et la posologie du tacrolimus doit être ajustée si nécessaire.

Médicaments dont l'absorption est dépendante du pH

L'inhibition de l'acidité 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.

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.

Diazepam

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

Phénytoïne

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.

Voriconazole

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 %.

Cilostazol

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.

Cisapride

Chez les volontaires sains, l'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole et de cisapride 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).

Warfarine

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.

Clopidogrel

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

Dans une étude chez des sujets sains, une diminution de l'exposition d'environ 40% du métabolite actif du clopidogrel a été observée lors de la prise d'une association fixe d'ésoméprazole 20 mg et d'acide acétylsalicylique (AAS) 81 mg avec du clopidogrel en comparaison avec le clopidogrel seul. Cependant, les niveaux maximum d'inhibition de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP) chez ces patients étaient identiques 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 observées à partir d'études à la fois observationnelles et cliniques. Par mesure de précaution, une utilisation concomitante de clopidogrel doit être déconseillée.

Médicaments étudiés sans interaction cliniquement significative

Amoxicilline et quinidine

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

Naproxène ou rofécoxib

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.

Médicaments qui inhibent le CYP2C19 et/ou le CYP3A4

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.

Médicaments qui induisent le CYP2C19 et/ou le CYP3A4

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.

Population pédiatrique

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

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les données cliniques lors de grossesses exposées à INEXIUM sont insuffisantes. Les données issues d'études épidémiologiques sur un nombre élevé de grossesses exposées à l'oméprazole, mélange racémique, n'ont révélé aucun effet malformatif ni foetotoxique.

Les études chez l'animal avec l'ésoméprazole n'ont révélé aucun effet direct ou indirect malformatif embryonnaire/foetal.

Les études chez l'animal avec le mélange racémique n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects quant à la grossesse, l'accouchement ou le développement postnatal. INEXIUM doit être prescrit avec précaution au cours de la grossesse.

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né dû à l'ésoméprazole.

Les études conduites chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3)

Allaitement

L'excrétion dans le lait maternel de l'ésoméprazole n'est pas connue. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de l'ésoméprazole chez le nouveau-né/nourrisson ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

Fertilité

Des études conduites chez l'animal avec un mélange racémique d'oméprazole, administré par voie orale, n'indiquent pas d'effets sur la fertilité.

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

L'ésoméprazole a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables tels que des étourdissements (peu fréquent) et une vision trouble (rare) ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Les patients affectés ne devraient pas conduire ou utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Maux de tête, douleur abdominale, diarrhées et nausées sont, entre autres, les réactions qui ont été le plus fréquemment rapportées dans les études cliniques (et également lors de son utilisation en post-commercialisation). De plus, le profil de sécurité est similaire pour les différentes formulations, les indications de traitement, les groupes d'âges et les populations de patients. Aucune réaction indésirable liée à la dose n'a été identifiée.

Tableau des 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).

Classes de Systèmes d'Organes	Fréquence	Effet indésirable
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, paresthésies, 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, 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	Alopécie, photosensibilisation
	Très rare	Erythème 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 déclarent 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. www.ansm.sante.fr

4.9. Surdosage

Non modifié

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les troubles liés à l'acidité, INHIBITEURS 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.

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.

Effets pharmacodynamiques

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.

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.

Au cours du traitement par les anti-sécrétoires, la concentration de gastrine dans le sérum augmente en réponse à la réduction de la sécrétion gastrique acide. La CgA augmente également à cause de la diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation du taux de CgA peut interférer avec les résultats des examens pour les tumeurs neuroendocrines. Les données issues de la littérature indiquent que le traitement par un inhibiteur de la pompe à proton devrait 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 mesures 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 n'ayant pas de signification clinique.

Lors d'un traitement au long cours par les médicaments 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.

Efficacité clinique

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

Absorption

L'ésoméprazole est instable en milieu acide. Il s'administre par voie orale sous forme de granules gastro-résistants. *In vivo*, la conversion en isomère R est négligeable.

L'absorption de l'ésoméprazole est rapide, avec un pic plasmatique survenant environ 1 à 2 heures après la prise. La biodisponibilité absolue est de 64 % après administration unique de 40 mg et augmente à 89 % après administrations répétées d'une prise par jour. Les valeurs correspondantes pour 20 mg d'ésoméprazole sont 50 % et 68 % respectivement.

La prise d'aliments retarde et diminue l'absorption de l'ésoméprazole bien que cela n'ait pas d'influence significative sur l'effet anti-sécrétoire de l'ésoméprazole.

Distribution

Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre chez le sujet sain est d'environ 0,22 l/kg. La liaison de l'ésoméprazole aux protéines plasmatiques est de 97 %.

Biotransformation

L'ésoméprazole est totalement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP).

La majeure partie de son métabolisme est dépendante de l'enzyme polymorphe CYP2C19, responsable de la formation des métabolites hydroxy et déméthyl de l'ésoméprazole. La partie restante est dépendante d'un autre isoenzyme spécifique, le CYP3A4, responsable de la formation de sulfone ésoméprazole, principal métabolite plasmatique.

Elimination

Les paramètres ci-dessous reflètent principalement la pharmacocinétique chez les individus ayant un enzyme CYP2C19 fonctionnel ou métaboliseurs rapides.

La clairance plasmatique totale est d'environ 17 l/h après une dose unique et d'environ 9 l/h après administrations répétées. La demi-vie plasmatique d'élimination est d'environ 1,3 heure après administrations répétées d'une prise par jour.

L'ésoméprazole est éliminé totalement du plasma entre deux administrations sans tendance à l'accumulation lors d'une prise par jour.

Les principaux métabolites de l'ésoméprazole n'ont pas d'effet sur la sécrétion gastrique acide. Environ 80 % d'une dose d'ésoméprazole administré par voie orale sont éliminés sous forme de métabolites dans les urines, le reste étant retrouvé dans les fèces. Moins de 1 % de la molécule mère est retrouvé dans les urines.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique de l'ésoméprazole a été étudiée pour des doses allant jusqu'à 40 mg deux fois par jour. L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) augmente avec des administrations répétées d'ésoméprazole. Cette augmentation est dose-dépendante et résulte en une augmentation supérieure à la dose-proportionnalité de l'aire sous la courbe après administrations répétées. Cet effet temps-dépendant et dose-dépendant est dû à une diminution du métabolisme de premier passage et de la clairance systémique probablement causée par une inhibition de l'enzyme CYP2C19 par l'ésoméprazole et /ou son métabolite sulfone

Populations spécifiques

Métaboliseurs lents

Environ $2,9 \pm 1,5$ % de la population sont déficients en enzyme CYP2C19 fonctionnel et sont appelés "métaboliseurs lents". Chez ces individus, le métabolisme de l'ésoméprazole est probablement catalysé principalement par le CYP3A4. Après administrations répétées d'une prise par jour de 40 mg d'ésoméprazole, la moyenne de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) est environ 100 % plus élevée chez les métaboliseurs lents que chez les sujets ayant un enzyme CYP2C19 fonctionnel (métaboliseurs rapides). Le pic plasmatique moyen est augmenté d'environ 60 %.

Ces observations n'ont pas de conséquence sur la posologie de l'ésoméprazole.

Genre

Après administration d'une dose unique de 40 mg d'ésoméprazole, la moyenne de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques est d'environ 30 % supérieure chez la femme comparativement à l'homme. Aucune différence entre les sexes n'a été observée après administrations répétées quotidiennes d'ésoméprazole. Ces observations n'ont pas de conséquence sur la posologie de l'ésoméprazole.

Insuffisance hépatique

Le métabolisme de l'ésoméprazole des patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée peut être altéré. Le taux de métabolisation est diminué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, résultant en un doublement de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de l'ésoméprazole. Par conséquent, une dose maximale de 20 mg ne doit pas être dépassée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

L'ésoméprazole et ses principaux métabolites ne montrent pas de tendance à l'accumulation avec une seule prise par jour.

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients ayant une fonction rénale altérée.

Comme le rein est responsable de l'élimination des métabolites de l'ésoméprazole mais pas de l'élimination de la molécule mère, le métabolisme de l'ésoméprazole n'est pas modifié chez les patients avec insuffisance rénale.

Sujets âgés

Le métabolisme de l'ésoméprazole n'est pas significativement modifié chez le sujet âgé (71-80 ans).

Population pédiatrique

Adolescents 12-18 ans

Après administration de doses répétées de 20 mg et 40 mg d'ésoméprazole, l'exposition totale (ASC) et le temps d'atteinte des concentrations plasmatiques maximales (t_{max}) chez les enfants de 12 à 18 ans sont similaires à ceux observés chez les adultes avec les deux doses d'ésoméprazole.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études non cliniques n'ont pas révélé de risque particulier chez l'homme, à partir des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité par administration répétée, de génotoxicité, de potentiel carcinogène, de toxicité sur la reproduction et sur le développement. Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique détaillée ci-après :

Les études de carcinogénèse chez le rat avec le mélange racémique ont montré une hyperplasie des cellules ECL gastriques et des tumeurs carcinoïdes. Chez le rat, ces modifications gastriques sont le résultat d'une hypergastrinémie prolongée et importante, secondaire à la réduction de la sécrétion gastrique acide et sont observées chez cet animal lors de traitement au long cours avec des inhibiteurs de la sécrétion acide.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Monostéarate de glycérol (40-55), hydroxypropylcellulose, hypromellose, oxyde de fer (rouge-brun) (E 172), stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1 :1) (dispersion à 30 pour cent), cellulose microcristalline, paraffine synthétique, macrogol 6000, polysorbate 80, crospovidone, fumarate de stéaryle sodique, microgranules neutres (saccharose et amidon de maïs), talc, dioxyde de titane (E 171), citrate de triéthyle.

6.2. Incompatibilités

Non modifié

6.3. Durée de conservation

Non modifié

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Pour les flacons

Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

Pour les plaquettes

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon polyéthylène avec bouchon en polypropylène et capsule de déshydratant.

Flacons de 2, 5, 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 100, 140 (5x28) comprimés.

Plaquette en aluminium

Pochettes ou boîtes de 3, 7, 7x1, 14, 15, 25x1, 28, 30, 50x1, 56, 60, 90, 98, 100x1, 140 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Administration par sonde gastrique

1. Placer le comprimé dans une seringue adaptée et remplir la seringue avec environ 25 ml d'eau et environ 5 ml d'air. Pour certaines sondes, un volume de 50 ml d'eau est nécessaire pour disperser le comprimé afin d'éviter l'obstruction de la sonde.
2. Remuer immédiatement la seringue pendant environ 2 minutes pour disperser le comprimé.
3. Maintenir la seringue embout en l'air et vérifier que l'embout n'est pas obstrué par la dispersion.
4. Raccorder la sonde sur la seringue en maintenant la position décrite ci-dessus.
5. Agiter la seringue, puis la positionner embout vers le bas. Injecter immédiatement 5-10 ml dans la sonde. Puis repositionner la seringue embout vers le haut et l'agiter (la seringue doit être maintenue position embout vers le haut afin d'empêcher l'obstruction de l'embout).
6. Retourner la seringue embout vers le bas et injecter immédiatement à nouveau 5-10 ml dans la sonde. Répéter cette opération jusqu'à ce que la seringue soit vide.
7. Remplir de nouveau la seringue avec 25 ml d'eau et 5 ml d'air et répéter l'étape 5, si nécessaire, afin de ne laisser aucun résidu dans la seringue. Pour certaines sondes, un volume de 50 ml d'eau est nécessaire.

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

Non modifié

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

- 34009 355 336 6 1 : 14 comprimés sous plaquettes (Aluminium) en pochette.
- 34009 355 337 2 2 : 28 comprimés sous plaquettes (Aluminium) en pochette.
- 34009 355 338 9 0 : 14 comprimés sous plaquettes (Aluminium) en boîte.
- 34009 355 339 5 1 : 28 comprimés sous plaquettes (Aluminium) en boîte.
- 34009 562 829 8 2 : 50 comprimés sous plaquettes (Aluminium) en boîte.

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

[A compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter ultérieurement par le titulaire]

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

Chaque comprimé gastro-résistant contient 40 mg d'ésoméprazole sous forme d'ésoméprazole magnésique trihydraté.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du saccharose.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé gastro-résistant.

Flacons :

2 comprimés

5 comprimés

7 comprimés

14 comprimés

15 comprimés

28 comprimés

30 comprimés

56 comprimés

60 comprimés

100 140 (5x28) comprimés

Plaquettes :

3 comprimés

7 comprimés

7x1 comprimés

14 comprimés

15 comprimés

25x1 comprimés

28 comprimés

30 comprimés
50x1 comprimés
60 comprimés
90 comprimés
98 comprimés
100x1 comprimés
140 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Avaler le comprimé en entier avec un verre d'eau. Ne pas couper, mâcher ou écraser le comprimé.

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

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Pour l'étui du flacon et l'étiquette :

Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

Pour l'étui des plaquettes

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

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

Sans objet.

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

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

Fabricant

Sans objet.

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

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

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 08 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.

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

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Plaquette

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

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

Titulaire

ASTRAZENECA

Exploitant

Sans objet.

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

Sans objet.

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

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.

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. Voir rubrique 4.

Sommaire notice

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant ?
3. Comment prendre INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant ?
6. Informations supplémentaires

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

Classe pharmacothérapeutique

Non modifié

Indications thérapeutiques

INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant est utilisé dans le traitement des maladies suivantes :

Adultes

- Le traitement de l'œsophagite érosive par reflux lorsque l'acide de l'estomac remonte au niveau de l'œsophage (tube qui relie votre gorge à votre estomac) et entraîne une douleur, une inflammation et des brûlures.
- Un excès d'acide dans l'estomac dû à un syndrome de Zollinger-Ellison.
- Poursuite du traitement après prévention avec INEXIUM par voie intraveineuse de la récurrence hémorragique d'un ulcère gastro-duodéal.

Adolescents âgés de 12 ans et plus

- Le reflux gastro-œsophagien (RGO) lorsque l'acide de l'estomac remonte au niveau de l'œsophage (tube qui relie votre gorge à votre estomac) et entraîne une douleur, une inflammation et des brûlures.

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 à l'ésoméprazole ou l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous êtes allergique à un autre inhibiteur de la pompe à protons, (par exemple : pantoprazole, lansoprazole, rabéprazole, oméprazole),
- si vous prenez un médicament contenant du nelfinavir (utilisé dans le traitement de l'infection par le VIH).

Si vous êtes dans une des situations décrites ci-dessus, ne prenez pas INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant. Si vous avez des doutes, 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

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant toute administration d'INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant.

- si vous avez des problèmes hépatiques sévères.
- si vous avez des problèmes rénaux sévères.

INEXIUM peut masquer des symptômes d'autres maladies. Si vous prenez INEXIUM vous devez informer immédiatement votre médecin si :

- vous perdez du poids sans raison et vous avez des problèmes pour avaler,
- vous avez des douleurs à l'estomac ou une indigestion,
- vous vomissez de la nourriture ou du sang,
- si vous avez des selles noires teintées de sang.

En cas de prescription d'un traitement « à la demande » en fonction des besoins, vous devez contacter votre médecin si les symptômes persistent ou se modifient.

La prise d'un inhibiteur de la pompe à protons tel que INEXIUM, en particulier sur une période supérieure à un an, peut légèrement augmenter le risque de fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres. Prévenez votre médecin si vous souffrez d'ostéoporose ou si vous prenez des corticoïdes (qui peuvent augmenter le risque d'ostéoporose).

Enfants de moins de 12 ans

L'information sur la posologie pour des enfants âgés de 1 à 11 ans est fournie dans les informations du produit INEXIUM sachet (demandez à votre médecin ou pharmacien si vous désirez plus d'informations).

Interactions avec d'autres médicaments

Autres médicaments et INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant :

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament y compris les médicaments obtenus sans ordonnance. 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 de l'infection par le VIH).

Vous devez informer votre médecin ou pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- atazanavir (utilisé dans le traitement de l'infection par le 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

INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant avec des aliments et boissons

Vous pouvez prendre vos comprimés avec de la nourriture ou à jeun.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Non modifié

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Votre médecin vous dira si vous pouvez prendre INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant pendant cette période.

On ne sait pas si INEXIUM passe dans le lait maternel ; en conséquence, vous ne devez pas utiliser INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant, lorsque vous allaitez.

Sportifs

Non modifié

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

INEXIUM n'est pas susceptible d'entraîner des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, des effets secondaires tels que des étourdissements et une vision trouble peuvent survenir peu fréquemment ou rarement (voir rubrique 4). Si vous êtes affectés par l'un de ces effets, vous ne devez pas conduire ou utiliser des machines.

Liste des excipients à effet notoire

INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant contient du saccharose.

INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant contient des sphères de sucres à base de saccharose (un type de sucre). Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au saccharose (maladie héréditaire rare). Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

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

Instructions pour un bon usage

Prenez toujours ce médicament exactement comme votre médecin ou votre pharmacien vous l'a dit. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien si besoin.

- Si vous prenez ce médicament depuis longtemps (en particulier depuis plus d'un an), votre médecin sera amené à vous surveiller.
- Si votre médecin vous a dit de prendre ce médicament « à la demande » en fonction des besoins, vous devez l'informer si les symptômes se modifient.

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

Posologie

- Votre médecin vous dira le nombre de comprimés à prendre et la durée du traitement. Ceci dépendra de votre état de santé, de votre âge et du fonctionnement de votre foie.
- Les doses recommandées sont mentionnées ci-dessous :

Adultes âgés de 18 ans et plus :

Traitement des symptômes du reflux gastro-oesophagien (brûlures et remontées acides)

- Si votre médecin diagnostique une inflammation de l'œsophage, la dose recommandée est de 40 mg d'INEXIUM une fois par jour pendant 4 semaines. Un traitement supplémentaire de 4 semaines peut être nécessaire pour obtenir une guérison complète.
- Si vous avez une maladie hépatique grave, votre médecin peut vous donner une dose plus faible.

Traitement de l'excès d'acide dans l'estomac dû au syndrome de Zollinger-Ellison.

- La dose recommandée est d'un comprimé d'INEXIUM 40 mg deux fois par jour.

Votre médecin vous indiquera la dose et la durée de traitement selon les besoins. La dose maximale est de 80 mg deux fois par jour.

Poursuite du traitement après prévention avec INEXIUM par voie intraveineuse de la récurrence hémorragique d'un ulcère gastro-duodénal.

- La dose recommandée est de un comprimé de 40 mg une fois par jour pendant 4 semaines.

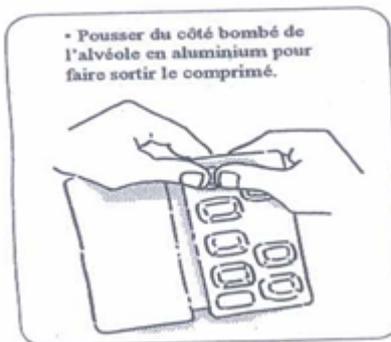
Utilisation chez les adolescents (âgés de 12 ans et plus) :

Traitement des symptômes du reflux gastro-oesophagien (brûlures et remontées acides)

- Si votre médecin diagnostique une inflammation de l'œsophage, la dose recommandée est de 40 mg d'INEXIUM une fois par jour pendant 4 semaines. Un traitement supplémentaire de 4 semaines peut être nécessaire pour obtenir une guérison complète.
- Si vous avez de graves problèmes hépatiques, il est possible que votre médecin vous donne une dose plus faible.

Mode d'administration

- Vous pouvez prendre vos comprimés à n'importe quel moment de la journée.
- Vous pouvez prendre vos comprimés pendant ou en dehors des repas.



- Avalez vos comprimés avec un verre d'eau. Les comprimés ne doivent pas être mâchés ni croqués. En effet, les comprimés sont constitués de granules pelliculés protégeant le médicament de l'acidité de l'estomac qui ne doivent pas être endommagés avant le passage dans l'estomac.



Que faire si vous avez des difficultés pour avaler les comprimés

- si vous avez des difficultés pour avaler les comprimés :
 - mettez un comprimé dans un verre d'eau (non gazeuse). Aucun autre liquide ne doit être utilisé.
 - remuez jusqu'à ce que le comprimé se désintègre (le mélange ne sera pas limpide).



Puis buvez le mélange contenant des petits granules immédiatement ou dans les 30 minutes. Remuez toujours avant de boire.

Afin de prendre la totalité du médicament, rincez ensuite le verre en ajoutant le contenu d'un demi-verre d'eau et le boire. Tous les granules doivent être avalés sans être mâchés ni croqués.

- Pour les patients ne pouvant pas avaler : les comprimés peuvent être dispersés dans de l'eau et administrés par sonde gastrique.

Enfants âgés de moins de 12 ans

INEXIUM 40 mg, comprimés gastro-résistant n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

Les informations sur la posologie pour les enfants âgés de 1 à 11 ans sont fournies dans la notice de INEXIUM 10 mg, granulés gastro-résistants pour suspension buvable en sachet-dose (demandez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous avez besoin de plus d'informations).

Sujets âgés

Un ajustement de la posologie n'est pas nécessaire chez les sujets âgés.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Non modifié

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

Si vous oubliez de prendre Inexium 40 mg, comprimé gastro-résistant :

- Prenez-le dès que possible. Cependant, si vous êtes à proximité du moment de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose que vous avez oubliée, mais poursuivez votre traitement normalement.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

Risque de syndrome de sevrage

Non modifié

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, ce médicament 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 peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1000.

Les autres effets indésirables sont :

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 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 (peuvent affecter jusqu'à 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 (peuvent affecter jusqu'à 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 (peuvent affecter jusqu'à 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.

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étui et le flacon après EXP.

La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conditions de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Pour les flacons

Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

Pour les plaquettes

A conserver dans l'emballage d'origine (blisters), à l'abri de l'humidité.

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

Ne jeter aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Ce que contient INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant

- La substance active est : ésoméprazole.

Chaque comprimé gastro-résistant contient 40 mg d'ésoméprazole sous forme d'ésoméprazole magnésique trihydraté.

- Les autres composants sont :

Monostéarate de glycérol (40-55), hydroxypropylcellulose, hypromellose, oxyde de fer (rouge-brun) (E 172), stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1 : 1) (dispersion à 30 pour cent), cellulose microcristalline, paraffine synthétique, macrogol 6000, polysorbate 80, crospovidone, fumarate de stéaryle sodique, microgranules neutres (saccharose et amidon de maïs), talc, dioxyde de titane (E 171), citrate de triéthyle.

Forme pharmaceutique et contenu

Aspect de INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament se présente sous forme de comprimé pelliculé, rose pâle, oblong, biconvexe gravé 40 mg sur une face et A/EI sur l'autre face.

Ce médicament est disponible en :

- flacons de 2, 5, 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 100, 140 (5x28) comprimés.

- pochettes ou boîtes : de 3, 7, 7x1, 14, 15, 25x1, 28, 30, 50x1, 56, 60, 90, 98, 100x1, 140 comprimés sous plaquettes (Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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 de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire

ASTRAZENECA

1, PLACE RENAULT
92844 - RUEIL MALMAISON CEDEX

Exploitant

ASTRAZENECA

1 PLACE RENAULT
92844 RUEIL MALMAISON CEDEX

Fabricant

ASTRAZENECA AB

GÄRTUNAGÄVEN
151 85 SODERTALJE
SUEDE

ou

RECIPHARM MONTS

18, ROUTE DE MONTBAZON
37260 MONTS

ou

ASTRAZENECA REIMS

CHEMIN DE VRILLY
BP 1050
51689 REIMS CEDEX 2

ou

ASTRAZENECA UK LTD

SILK ROAD BUSINESS PARK
MACCLESFIELD
CHESHIRE SK10 2NA
ROYAUME UNI

ou

ASTRAZENECA GMBH

TINSDALER WEG 183
22880 WEBEL
ALLEMAGNE

ou

CORDEN PHARMA GMBH

OTTO-HAHN-STRASSE
68723 PLANKSTADT
ALLEMAGNE

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

Non modifié

Date d'approbation de la notice

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

AMM sous circonstances exceptionnelles

Non modifié

Non modifié

Non modifié

INSTRUCTIONS D'UTILISATION POUR L'ADMINISTRATION D'INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant PAR SONDE GASTRIQUE

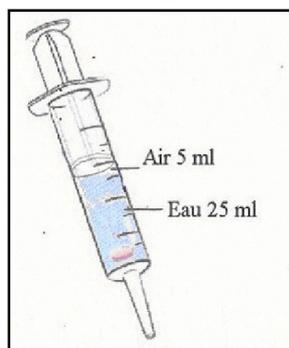
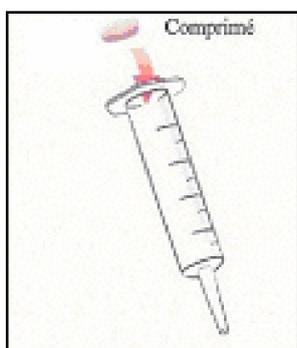
Il est très important que l'administration par sonde gastrique soit réalisée par un personnel entraîné et ayant la connaissance nécessaire pour s'assurer que le matériel choisi (sonde et seringue) est approprié à ce mode d'administration.

Seule de l'eau non gazeuse doit être utilisée. Aucun autre liquide ne doit être utilisé.

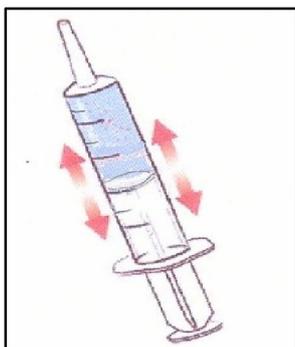
Rincer la sonde avec de l'eau avant administration.

1. Placer le comprimé dans une seringue adaptée et remplir la seringue avec environ 25 ml d'eau et laisser approximativement 5 ml d'air.

Pour certaines sondes, un volume de 50 ml d'eau est nécessaire pour disperser le comprimé afin de prévenir l'obstruction de la sonde.

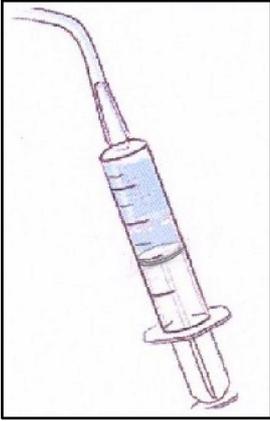


2. Remuer immédiatement la seringue pendant environ 2 minutes pour disperser le comprimé.



3. Maintenir la seringue embout en l'air et vérifier que l'embout n'est pas obstrué par la dispersion.

4. Raccorder la seringue sur la sonde en maintenant la position décrite ci-dessous.



5. Agiter la seringue, puis la positionner embout vers le bas Injecter immédiatement 5-10 ml dans la sonde.
Puis, repositionner la seringue embout vers le haut et l'agiter (la seringue doit être maintenue position embout vers le haut afin d'empêcher l'obstruction de l'embout).
6. Retourner la seringue embout vers le bas et injecter immédiatement à nouveau 5-10 ml dans la sonde.
Répéter cette opération jusqu'à ce que la seringue soit vide.



7. Remplir de nouveau la seringue avec 25 ml d'eau et 5 ml d'air et répéter l'étape 5, si nécessaire, afin de ne laisser aucun résidu dans la seringue. Pour certaines sondes, un volume de 50 ml d'eau est nécessaire.