

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nexiam IV 40 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 40 mg d'ésoméprazole (sous forme de sel sodique).

Excipient à effet notoire

Ce médicament contient < 1 mmol (23 mg) de sodium par 40 mg, c.-à-d. qu'il est essentiellement «sans sodium».

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable/pour perfusion

Agrégat poreux ou poudre blanc à blanc cassé

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Nexiam pour solution injectable/pour perfusion est indiqué chez les adultes dans:

- le traitement antisécrétoire gastrique lorsque l'administration orale n'est pas possible, comme pour:
 - traiter le reflux gastro-œsophagien (RGO) chez les patients ayant une œsophagite et/ou des symptômes sévères de reflux;
 - guérir des ulcères gastriques liés à un traitement par AINS;
 - prévenir des ulcères gastriques et duodénaux liés à un traitement par AINS chez des patients à risque.
- la prévention d'une récurrence hémorragique consécutive à l'endoscopie thérapeutique pour des ulcères hémorragiques aigus au niveau de l'estomac ou du duodénum.

Nexiam pour solution injectable/pour perfusion est indiqué chez les enfants et adolescents âgés de 1 à 18 ans dans:

- le traitement antisécrétoire gastrique lorsque l'administration orale n'est pas possible, comme pour:
 - traiter le reflux gastro-œsophagien (RGO) chez les patients ayant une œsophagite érosive par reflux et/ou des symptômes sévères de reflux.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Traitement antisécrétoire gastrique quand l'administration orale n'est pas possible

Les patients qui ne peuvent prendre un médicament par voie orale peuvent être traités par voie parentérale à raison de 20-40 mg une fois par jour. Les patients atteints d'œsophagite par reflux seront traités à raison de 40 mg en une seule administration journalière. Les patients traités de façon symptomatique pour la maladie de reflux recevront 20 mg en une seule administration journalière.

Pour guérir les ulcères gastriques liés à un traitement par AINS, la dose habituelle est de 20 mg une fois par jour. En prévention des ulcères gastriques et duodénaux liés au traitement par AINS chez des patients à risque, il faut administrer 20 mg une fois par jour.

Généralement, la durée d'un traitement par voie intraveineuse est courte et le passage au traitement oral doit se faire dès que possible.

Prévention d'une récurrence hémorragique d'ulcères gastriques et duodénaux

Après une endoscopie thérapeutique pour des ulcères hémorragiques aigus au niveau de l'estomac ou du duodénum, une dose de 80 mg doit être administrée par une perfusion en bolus sur une période de 30 minutes, suivie d'une perfusion intraveineuse continue de 8 mg/heure couvrant une période de 3 jours (72 heures).

Le traitement parentéral doit être suivi d'un traitement oral destiné à supprimer l'acidité.

Mode d'administration

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Injection

Dose de 40 mg

5 ml de la solution reconstituée (8 mg/ml) doit être administrée par injection intraveineuse sur une période d'au moins 3 minutes.

Dose de 20 mg

2,5 ml ou la moitié de la solution reconstituée (8 mg/ml) doit être administrée par injection intraveineuse sur une période d'au moins 3 minutes. Toute solution non utilisée doit être éliminée.

Perfusion

Dose de 40 mg

La solution reconstituée doit être administrée par perfusion intraveineuse sur une période de 10-30 minutes.

Dose de 20 mg

La moitié de la solution reconstituée doit être administrée par perfusion intraveineuse sur une période de 10 à 30 minutes. Toute solution non utilisée doit être éliminée.

Dose de 80 mg en bolus

La solution reconstituée doit être administrée par perfusion intraveineuse continue sur une période de 30 minutes.

Dose de 8 mg/heure

La solution reconstituée doit être administrée par perfusion intraveineuse continue sur une période de 71,5 heures (taux de perfusion calculé de 8 mg/heure; voir rubrique 6.3 pour la durée de conservation de la solution reconstituée).

Populations spéciales

Insuffisance rénale

Chez les patients souffrant de troubles de la fonction rénale, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie. Vu l'expérience limitée chez les patients souffrant de troubles de la fonction rénale sévères, la prudence s'impose lors du traitement de ces patients (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

RGO: Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients souffrant de troubles de la fonction hépatique légers à modérés. Chez les patients souffrant de troubles de la fonction hépatique sévères, on ne doit pas dépasser une dose journalière maximale de 20 mg de Nexiam (voir rubrique 5.2).

Ulcères hémorragiques: Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients souffrant de troubles de la fonction hépatique légers à modérés. Chez les patients souffrant de troubles de la fonction hépatique sévères, après une dose initiale en bolus de 80 mg de Nexiam en perfusion, une dose en perfusion intraveineuse continue de 4 mg/heure pendant 71,5 heures peut être suffisante (voir rubrique 5.2).

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Population pédiatrique

Posologie

Enfants et adolescents âgés de 1 à 18 ans

Traitement antisécrétoire gastrique quand l'administration orale n'est pas possible

Les patients qui ne peuvent prendre un médicament par voie orale peuvent être traités par voie parentérale une fois par jour, pour une partie du traitement complet du RGO (voir les doses dans le tableau ci-dessous).

Généralement, la durée d'un traitement par voie intraveineuse doit être courte et le passage au traitement oral doit se faire dès que possible.

Doses recommandées d'ésoméprazole par voie intraveineuse

Groupe d'âge	Traitement de l'œsophagite érosive par reflux	Traitement symptomatique du RGO
1-11 ans	Poids <20 kg: 10 mg une fois par jour Poids ≥20 kg: 10 mg ou 20 mg une fois par jour	10 mg une fois par jour
12-18 ans	40 mg une fois par jour	20 mg une fois par jour

Mode d'administration

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Injection

Dose de 40 mg

5 ml de la solution reconstituée (8 mg/ml) doit être administrée par injection intraveineuse sur une période d'au moins 3 minutes.

Dose de 20 mg

2,5 ml ou la moitié de la solution reconstituée (8 mg/ml) doit être administrée par injection intraveineuse sur une période d'au moins 3 minutes. Toute solution non utilisée doit être éliminée.

Dose de 10 mg

1,25 ml de la solution reconstituée (8 mg/ml) doit être administrée par injection intraveineuse sur une période d'au moins 3 minutes. Toute solution non utilisée doit être éliminée.

Perfusion

Dose de 40 mg

La solution reconstituée doit être administrée par perfusion intraveineuse sur une période de 10 à 30 minutes.

Dose de 20 mg

La moitié de la solution reconstituée doit être administrée par perfusion intraveineuse sur une période de 10 à 30 minutes. Toute solution non utilisée doit être éliminée.

Dose de 10 mg

Un quart de la solution reconstituée doit être administrée par perfusion intraveineuse sur une période de 10 à 30 minutes. Toute solution non utilisée doit être éliminée.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, aux benzimidazoles substitués, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'ésoméprazole ne doit pas être utilisé en même temps que le nelfinavir (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En présence de tout symptôme inquiétant (p. ex. perte de poids significative et non intentionnelle, vomissements récurrents, dysphagie, hématurie ou méléna) et en cas d'existence ou de suspicion d'ulcère gastrique, on exclura la malignité des lésions étant donné qu'un traitement par Nexiam peut en atténuer les symptômes et en retarder le diagnostic.

Infections gastro-intestinales

Un traitement par des inhibiteurs de la pompe à protons peut conduire à un risque légèrement accru d'infections gastro-intestinales, telles que par les *Salmonelles* et le *Campylobacter* (voir rubrique 5.1).

Absorption de vitamine B12

L'ésoméprazole, comme tous les médicaments bloquant l'acidité, peut réduire l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) en raison de l'hypo- ou de l'achlorhydrie. Il faut en tenir compte chez les patients disposant de réserves réduites ou qui présentent des facteurs de risque entraînant la réduction de l'absorption de la vitamine B12 lors d'un traitement à long terme.

Hypomagnésémie

Une hypomagnésémie sévère a été rapportée chez les patients traités avec 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. Des manifestations graves d'hypomagnésémie, comme fatigue, tétanie, délire, convulsions, sensations vertigineuses et arythmie ventriculaire peuvent survenir, mais elles peuvent débuter insidieusement et être négligées. Chez la plupart des patients atteints, l'hypomagnésémie s'améliorait après apport de magnésium et arrêt de l'IPP.

Pour les patients qui requièrent un traitement prolongé par IPP ou qui prennent des IPP avec de la digoxine ou des médicaments susceptibles de causer une hypomagnésémie (ex. les diurétiques), les professionnels de santé doivent envisager de mesurer les concentrations de magnésium avant de débuter le traitement par IPP et périodiquement pendant le traitement.

Risque de fractures

Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à fortes doses et pendant de longues périodes (> 1 an), peuvent légèrement augmenter le risque de fracture de la hanche, du poignet et du rachis, principalement chez les patients âgés ou en présence d'autres facteurs de risque reconnus. Les 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 due en partie à d'autres facteurs de risque. Les patients à risque d'ostéoporose doivent recevoir des soins en fonction des recommandations cliniques en vigueur et ils doivent recevoir un apport adéquat de vitamine D et de calcium.

Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS)

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés à des cas très occasionnels de LECS. Si des lésions se développent, notamment sur les zones cutanées exposées au soleil, et si elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient doit consulter un médecin rapidement et le professionnel de santé doit envisager d'arrêter Nexiam. La survenue d'un LECS après traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de LECS avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.

Combinaison avec d'autres médicaments

L'administration concomitante d'ésoméprazole et d'atazanavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). Si l'on ne peut éviter l'association d'atazanavir et d'un inhibiteur de la pompe à protons, il est recommandé d'assurer un suivi clinique étroit et d'augmenter la dose d'atazanavir à 400 mg associée à 100 mg de ritonavir; on ne dépassera pas 20 mg d'ésoméprazole.

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 produits 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.

Effets indésirables cutanés sévères (SCAR - Serious cutaneous adverse reactions)

Les effets indésirables cutanés sévères (SCAR) tels que l'érythème polymorphe (EM), le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), qui peuvent mettre la vie en danger ou être mortelles, ont été rapportés très rarement en association avec un traitement par ésoméprazole.

Les patients doivent être informés des signes et symptômes de la réaction cutanée sévère EM/SJS/TEN/DRESS et doivent immédiatement consulter un médecin lorsqu'ils observent des signes ou symptômes indicatifs.

L'ésoméprazole doit être arrêté immédiatement en cas de signes et de symptômes de réactions cutanées sévères et des soins médicaux supplémentaires/une surveillance étroite doivent être fournis si nécessaire.

Une nouvelle provocation ne doit pas être entreprise chez les patients atteints d'EM/SJS/TEN/DRESS.

Interférence avec les tests de laboratoire

L'augmentation du taux de Chromogranine A (CgA) peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par l'ésoméprazole doit être interrompu au moins 5 jours avant de mesurer le taux de CgA (voir rubrique 5.1). Si les taux de CgA et de gastrine ne se sont pas normalisés après la mesure initiale, les mesures doivent être répétées 14 jours après l'arrêt du traitement par inhibiteur de la pompe à protons.

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

Effets de l'ésoméprazole sur le profil pharmacocinétique d'autres médicaments

Inhibiteurs de protéase

Il a été rapporté que l'oméprazole interagit avec certains inhibiteurs de la protéase. L'importance clinique et les mécanismes responsables de ces interactions ne sont pas toujours connus. Une augmentation du pH gastrique lors d'un traitement par l'oméprazole peut modifier l'absorption des inhibiteurs de la protéase. D'autres mécanismes d'interaction possibles peuvent impliquer une inhibition du CYP 2C19.

En ce qui concerne l'atazanavir et le nelfinavir, on a signalé une diminution des taux sériques de ces médicaments lorsque ceux-ci sont administrés en même temps que l'oméprazole; leur administration concomitante n'est pas recommandée. L'administration concomitante de l'oméprazole (40 mg 1x/jour) avec l'atazanavir 300 mg/le ritonavir 100 mg chez des volontaires sains, a entraîné une diminution significative de l'exposition à l'atazanavir (une diminution d'environ 75% de l'AUC, de la C_{max} et de la C_{min}). Une augmentation jusqu'à 400 mg de la dose d'atazanavir n'a pas pu compenser l'effet de l'oméprazole sur l'exposition à l'atazanavir. L'administration concomitante d'oméprazole (20 mg, une fois par jour) et d'atazanavir 400 mg plus ritonavir 100 mg à des volontaires sains a entraîné une diminution d'environ 30% de l'exposition à l'atazanavir, par rapport à l'exposition observée après l'administration une fois par jour d'atazanavir 300 mg plus ritonavir 100 mg, sans oméprazole (20 mg une fois par jour). L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg, une fois par jour) a diminué de 36-39% l'AUC, la C_{max} et la C_{min} moyennes du nelfinavir et de 75-92%, l'AUC, la C_{max} et la C_{min} moyennes de son métabolite pharmacologiquement actif (M8). Étant donné la similarité des effets pharmacodynamiques et des propriétés pharmacocinétiques de l'oméprazole et de l'ésoméprazole, l'administration concomitante d'ésoméprazole et d'atazanavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4); l'administration concomitante d'ésoméprazole et de nelfinavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

En ce qui concerne le saquinavir (avec administration concomitante de ritonavir), on a rapporté une augmentation de ses taux sériques (80-100%) au cours d'un traitement concomitant par l'oméprazole (40 mg, une fois par jour). Un traitement par l'oméprazole 20 mg, une fois par jour, n'avait aucun effet sur l'exposition au darunavir (avec administration concomitante de ritonavir) et à l'amprénavir (avec administration concomitante de ritonavir). Un traitement par l'ésoméprazole 20 mg, une fois par jour, n'avait aucun effet sur l'exposition à l'amprénavir (avec et sans administration concomitante de ritonavir). Un traitement par l'oméprazole 40 mg, une fois par jour, n'avait aucun effet sur l'exposition au lopinavir (avec administration concomitante de ritonavir).

Méthotrexate

Lorsque le méthotrexate est administré en association avec des IPPs, on a rapporté une augmentation des taux de méthotrexate chez certains patients. Lors de l'administration de méthotrexate à forte dose, il peut être nécessaire d'envisager un arrêt temporaire de l'ésoméprazole.

Tacrolimus

Il a été rapporté que l'administration concomitante d'ésoméprazole augmentait les niveaux de tacrolimus sérique. Une surveillance renforcée des concentrations du tacrolimus et de la fonction rénale (clairance de la créatinine) doit être réalisée ainsi qu'un ajustement du dosage du tacrolimus si nécessaire.

Médicaments avec une absorption dépendant du pH

L'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique au cours d'un traitement avec l'ésoméprazole et d'autres IPPs pourrait diminuer ou augmenter l'absorption de médicaments dont l'absorption dépend du pH gastrique. Comme avec les autres médicaments qui diminuent l'acidité intragastrique, l'absorption de médicaments tels que le kétoconazole, l'itraconazole et l'erlotinib peut diminuer et l'absorption de la digoxine peut augmenter au cours d'un traitement par l'ésoméprazole. Un traitement concomitant avec l'oméprazole (20 mg par jour) et la digoxine chez des sujets sains a augmenté la biodisponibilité de la digoxine de 10% (jusqu'à 30% chez 2 sujets sur 10). Une toxicité de la digoxine a rarement été rapportée. Cependant, la prudence s'impose lorsque l'ésoméprazole est donné à hautes doses chez des patients âgés. La surveillance du traitement par la digoxine doit dès lors être renforcée.

Médicaments métabolisés par le CYP2C19

L'ésoméprazole inhibe le CYP2C19, enzyme principale de métabolisation de l'ésoméprazole. Lorsque l'ésoméprazole est administré en même temps que des médicaments métabolisés par le CYP2C19, tels que diazépam, citalopram, imipramine, clomipramine, phénytoïne, etc. les concentrations plasmatiques de ces médicaments peuvent donc augmenter, une réduction de la dose peut alors être nécessaire.

Aucune étude d'interaction *in vivo* n'a été réalisée avec le traitement intraveineux à de fortes doses (80 mg + 8 mg/h). L'effet de l'ésoméprazole sur les médicaments métabolisés par le CYP2C19 peut être plus prononcé durant ce type de traitement et les patients doivent être surveillés attentivement pour les effets indésirables pendant les trois jours de traitement intraveineux.

Diazépam

Une administration concomitante de 30 mg d'ésoméprazole par voie orale s'est traduite par une diminution de 45% de la clairance du diazépam (substrat du CYP2C19).

Phénytoïne

Un traitement concomitant par 40 mg d'ésoméprazole par voie orale a provoqué une augmentation de 13% des taux plasmatiques minimaux de phénytoïne chez les patients épileptiques. On recommandera de surveiller les concentrations plasmatiques de phénytoïne au début ou à la fin du traitement par l'ésoméprazole.

Voriconazole

L'oméprazole (40 mg une fois par jour) a augmenté la C_{max} et l' AUC_t du voriconazole (un substrat du CYP2C19) de respectivement 15% et 41%.

Cilostazol

L'oméprazole ainsi que l'ésoméprazole agissent comme inhibiteurs du CYP2C19. L'oméprazole, donné à des doses de 40 mg à des sujets sains dans une étude en cross-over, a augmenté la C_{max} et l' AUC du cilostazol de respectivement 18% et 26% et d'un de ses métabolites actifs de respectivement 29% et 69%.

Cisapride

Chez des volontaires sains, la prise concomitante de 40 mg d'ésoméprazole par voie orale et de cisapride a provoqué une augmentation de 32% de l'aire sous la courbe (AUC) de la concentration plasmatique par rapport au temps, et a prolongé de 31% la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$), mais on n'a constaté aucune augmentation significative des pics de concentration plasmatique du cisapride. Après l'administration de cisapride seul, on a observé une légère prolongation de l'intervalle QT_c qui n'a pas été prolongé davantage lors d'administration concomitante d'ésoméprazole.

Warfarine

Une administration orale concomitante de 40 mg d'ésoméprazole chez les patients traités par de la warfarine a mis en évidence, au cours d'une étude clinique, que les temps de coagulation se trouvaient dans des zones acceptables. Cependant, lors de l'usage post marketing de l'ésoméprazole oral, on a rapporté quelques cas isolés d'élévations cliniquement significatives des valeurs INR lors d'un usage concomitant. La surveillance est recommandée lorsque l'on commence et termine un traitement concomitant d'ésoméprazole pendant un traitement avec la warfarine ou d'autres dérivés de la coumarine.

Clopidogrel

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

Dans une étude menée chez des volontaires sains, il y avait une diminution de l'exposition de presque 40% du métabolite actif au clopidogrel quand une dose fixe combinée d'esomeprazole de 20 mg et d'AAS de 81 mg était donnée avec du clopidogrel comparée au clopidogrel seul. Cependant, les niveaux maximum des inhibitions de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP) chez ces sujets ont été similaires dans le groupe clopidogrel et clopidogrel + l'association (esomeprazole + ASA).

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

Médicaments investigués sans interaction cliniquement relevant

Amoxicilline ou quinidine

On a montré que l'esomeprazole n'avait aucun effet cliniquement significatif sur les profils pharmacocinétiques de l'amoxicilline ou de la quinidine.

Naproxène ou rofécoxib

Des études qui ont évalué l'administration concomitante d'esomeprazole et de naproxène ou de rofécoxib, n'ont mis en évidence aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative pendant des études à court terme.

Effets d'autres médicaments sur le profil pharmacocinétique de l'esomeprazole

Médicaments qui inhibent le CYP2C19 et/ou le CYP3A4

L'esomeprazole est métabolisé par les CYP2C19 et CYP3A4. L'administration concomitante d'esomeprazole oral et d'un inhibiteur du CYP3A4, la clarithromycine (500 mg 2 x/ jour), a induit des valeurs doublées pour l'exposition à l'esomeprazole (AUC). L'administration concomitante de l'esomeprazole et d'un inhibiteur combiné du CYP2C19 et du CYP3A4 peut résulter en une exposition à l'esomeprazole plus que doublée. Le voriconazole, inhibiteur du CYP2C19 et du CYP3A4, a augmenté l'AUC_T de l'omeprazole de 280%. Un ajustement de la posologie de l'esomeprazole n'est pas régulièrement nécessaire dans une de ces situations. Cependant, un ajustement de la posologie doit être envisagé chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère et si un traitement à long terme est indiqué.

Médicaments qui induisent le CYP2C19 et/ou le CYP3A4

Les médicaments connus pour induire le CYP2C19 ou le CYP3A4 ou les deux (tels que la rifampicine et le millepertuis) peuvent entraîner une diminution des taux sériques d'esomeprazole en augmentant le métabolisme de l'esomeprazole.

Population pédiatrique

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

On ne dispose pas de données cliniques suffisantes relatives à l'utilisation de Nexiam chez les femmes enceintes. Les résultats provenant d'études épidémiologiques portant sur l'exposition d'un grand nombre de grossesses au mélange racémique de l'omeprazole n'ont pas mis en évidence de malformations ou d'effets fœtotoxiques. Les études sur animaux réalisées avec l'esomeprazole ne mettent en évidence aucun effet néfaste direct ou indirect sur le développement embryonnaire/fœtal. Des études sur animaux avec le mélange racémique ne mettent en évidence aucun effet néfaste direct ou indirect sur le déroulement de la grossesse, la parturition ou le développement post-natal. La prudence s'impose lorsque l'on prescrit Nexiam à une femme enceinte.

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 par l'ésoméprazole.

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

Allaitement

On ne sait pas si l'ésoméprazole est excrété dans le lait maternel humain. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de l'ésoméprazole chez les nouveau-nés/nourrissons. On n'administrera donc pas l'ésoméprazole pendant la période d'allaitement.

Fertilité

Des études effectuées chez l'animal avec le mélange racémique d'oméprazole, administré oralement, 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 vertiges (peu fréquents) et une vision trouble (peu fréquente) ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Si affectés, les patients ne doivent pas conduire des véhicules ou utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Maux de tête, douleur abdominale, diarrhée et nausées sont, entre autres, les réactions indésirables qui ont été le plus fréquemment rapportés dans les études cliniques (et également lors de l'usage après 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 patient. Aucune réaction indésirable liée à la dose n'a été identifiée.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été identifiés ou suspectés dans le programme d'études cliniques réalisées avec l'ésoméprazole par voie orale ou intraveineuse et après la commercialisation de l'ésoméprazole par voie orale. Les fréquences des effets indésirables sont répertoriées comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système de classes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Système de classes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Système de classes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Système de classes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Système de classes d'organes	Fréquence	Effets indésirables

Système de classes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Leucopénie, thrombocytopénie
	Très rare	Agranulocytose, pancytopénie
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angioedème et réaction/choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Oedème 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	Insomnies
	Rare	Agitation, confusion, dépression
	Très rare	Agressivité, hallucinations
Affections du système nerveux	Fréquent	Maux de tête
	Peu fréquent	Vertiges, paresthésie, somnolence
	Rare	Troubles gustatifs
Affections oculaires	Peu fréquent	Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare	Bronchospasmes
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées/vomissements, polypes des glandes fundiques (bénins)
	Peu fréquent	Bouche sèche
	Rare	Stomatite, candidose gastro-intestinale
	Fréquence indéterminée	Colite microscopique
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques
	Rare	Hépatite avec ou sans jaunisse
	Très rare	Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez des patients atteints d'une maladie hépatique préexistante
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Réactions au site d'administration*
	Peu fréquent	Dermatite, prurit, rash, urticaire
	Rare	Alopécie, photosensibilité
	Très rare	Erythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (NET), réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
	Fréquence indéterminée	Lupus érythémateux cutané subaigu (voir rubrique 4.4)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Fracture de la hanche, du poignet ou du rachis (voir rubrique 4.4)
	Rare	Arthralgie, myalgie
	Très rare	Faiblesse musculaire

Système de classes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du rein et des voies urinaires	Très rare	Néphrite interstitielle : chez certains patients, une insuffisance rénale a été rapportée de manière concomitante
Affections des organes de reproduction et du sein	Très rare	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rare	Malaise, augmentation de la transpiration

* Des réactions au site d'administration ont été principalement observées dans une étude avec exposition à une dose élevée pendant 3 jours (72 heures) (voir rubrique 5.3).

Des cas isolés d'altérations visuelles irréversibles ont été rapportés chez des patients dont l'état était critique et qui avaient reçu une injection intraveineuse d'oméprazole (le racémate), particulièrement à des fortes doses, mais aucun lien de cause à effet n'a été établi.

Population pédiatrique

Une étude multinationale, randomisée, ouverte, a été menée pour évaluer la pharmacocinétique de doses intraveineuses répétées d'ésoméprazole pendant 4 jours à raison d'une fois par jour chez des patients pédiatriques de 0 à 18 ans (voir rubrique 5.2). 57 patients au total (8 enfants dans le groupe d'âge 1-5 ans) ont été inclus pour l'évaluation de la sécurité d'emploi. Les résultats de sécurité d'emploi étaient cohérents avec le profil de sécurité d'emploi connu de l'ésoméprazole et aucun nouveau signal relatif à la sécurité d'emploi n'a été identifié.

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 – voir [détails](#) ci-dessous.

Pour la Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé,
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Pour le Luxembourg :
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Jusqu'à présent, on ne dispose que d'une expérience très limitée en matière de surdosage délibéré. Les symptômes décrits suite à la prise d'une dose orale de 280 mg furent des symptômes gastro-intestinaux et de la faiblesse. Des doses orales uniques de 80 mg d'ésoméprazole et des doses intraveineuses de 308 mg d'ésoméprazole sur 24 heures n'ont occasionné aucun symptôme. On ne connaît aucun antidote spécifique. L'ésoméprazole est très largement lié aux protéines plasmatiques et n'est donc pas facilement dialysable. Comme pour n'importe quel cas de surdosage, le traitement sera symptomatique et l'on prendra des mesures générales de soutien.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Médicaments pour les troubles liés à l'acidité, inhibiteur de la pompe à protons

Code ATC: A02B C05

L'ésoméprazole est l'isomère-S de l'oméprazole et il réduit la sécrétion d'acide gastrique par un mécanisme d'action spécifique et ciblé. L'ésoméprazole est un inhibiteur spécifique de la pompe à acide au niveau de la cellule pariétale. Les isomères R et S de l'oméprazole ont des activités pharmacodynamiques similaires.

Mécanisme d'action

L'ésoméprazole est une base faible. Il se concentre et se convertit en sa forme active dans le milieu très acide du canalicule sécrétoire de la cellule pariétale où il inhibe l'enzyme $H^+ K^+ -ATPase$ (la pompe à protons) et inhibe à la fois les sécrétions acides basales et stimulées.

Effets pharmacodynamiques

Après administration pendant 5 jours de doses orales de 20 mg et 40 mg d'ésoméprazole, le pH intragastrique était maintenu au-dessus de 4 pendant des périodes moyennes de respectivement 13 et 17 heures sur une période de 24 heures, chez des patients souffrant de RGO symptomatique. L'effet est similaire quelle que soit la voie d'administration de l'ésoméprazole, orale ou intraveineuse.

Si l'on prend l'AUC comme paramètre supplémentaire des concentrations plasmatiques, on a constaté une relation entre l'inhibition de la sécrétion acide et l'exposition, après administration orale d'ésoméprazole.

Chez le volontaire sain, durant l'administration intraveineuse d'une perfusion en bolus de 80 mg pendant 30 minutes suivi d'une perfusion intraveineuse continue de 8mg/h pendant 23,5 heures, un pH intragastrique supérieur à 4 et un pH intragastrique supérieur à 6, ont été maintenus en moyenne pendant respectivement 21 heures et 11–13 heures sur 24 heures.

La guérison de l'œsophagite par reflux se produit, avec une posologie orale de 40 mg d'ésoméprazole, après 4 semaines pour 78% des patients environ et après 8 semaines pour 93% d'entre eux.

Dans une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, les patients avec un ulcère peptique hémorragique confirmé par endoscopie et caractérisé comme Forrest Ia, Ib, IIa ou IIb (respectivement 9%, 43%, 38% et 10%) ont été randomisés pour recevoir soit Nexiam en solution pour perfusion (n=375) soit le placebo (=389). Suite à une hémostase endoscopique, les patients ont reçu soit une perfusion intraveineuse de 80 mg d'ésoméprazole sur une période de 30 minutes suivie par une perfusion continue de 8 mg par heure ou un placebo pendant 72 heures. Après la période initiale de 72 heures, tous les patients ont reçu, en posologie ouverte 40 mg de Nexiam par voie orale pendant 27 jours pour la suppression acide. La fréquence de récidives hémorragiques dans les 3 jours était de 5,9% dans le groupe traité par Nexiam comparativement à 10,3% pour le groupe placebo. 30 jours après le traitement, la fréquence de récidives hémorragiques dans le groupe traité par Nexiam comparativement au groupe placebo était de 7,7% versus 13,6%.

Pendant le traitement par des médicaments antisécrétoires, la concentration sérique de gastrine augmente en réaction à la diminution de la sécrétion acide. De même, le taux de CgA augmente à cause de la diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation du taux de CgA peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines. D'après des données publiées, la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons devrait être interrompue entre 5 jours et 2 semaines avant de

mesurer le taux de CgA. Le but est de permettre un retour à la normale des taux de CgA qui auraient été artificiellement augmentés par la prise d'IPP.

On a observé une augmentation du nombre de cellules ECL pouvant être liée à l'augmentation des taux de gastrine dans le sérum, chez les enfants et les adultes au cours d'un traitement à long terme par de l'ésoméprazole. Ces résultats sont considérés comme n'ayant aucune pertinence clinique.

Au cours de traitements oraux à long terme avec des médicaments antisécrétoires, on a observé un peu plus souvent la formation de kystes glandulaires gastriques. Ces changements sont une conséquence physiologique d'une inhibition prononcée de la sécrétion acide. Ils sont bénins et semblent réversibles.

Une réduction de l'acidité gastrique causée par quelque moyen que ce soit, y compris des inhibiteurs de la pompe à protons, augmente le nombre de bactéries trouvées normalement dans le tractus gastro-intestinal. Le traitement par inhibiteurs de la pompe à protons peut conduire à un risque légèrement accru d'infections gastro-intestinales, telles que des infections par la *Salmonelle*, le *Campylobacter* et, chez les patients hospitalisés, également une éventuelle infection par le *Clostridium difficile*.

Population pédiatrique

Dans une étude contrôlée versus placebo (98 patients âgés de 1 à 11 mois), l'efficacité et la sécurité d'emploi chez des patients avec des signes et symptômes de RGO ont été évaluées. 1 mg/kg d'ésoméprazole a été donné oralement une fois par jour pendant 2 semaines (en phase ouverte) et 80 patients ont été inclus pour 4 semaines supplémentaires (en double aveugle, phase de traitement-arrêt). Il n'y avait pas de différence significative entre l'ésoméprazole et le placebo pour le critère d'évaluation principal, le temps jusqu'à l'interruption due à l'aggravation des symptômes.

Dans une étude contrôlée versus placebo (52 patients âgés de moins d'1 mois), l'efficacité et la sécurité d'emploi chez des patients avec des symptômes de RGO ont été évaluées. 0,5 mg/kg d'ésoméprazole ont été donnés oralement une fois par jour pendant 10 jours minimum. Il n'y avait pas de différence significative entre l'ésoméprazole et le placebo pour le critère d'évaluation principal, changement au niveau du nombre d'apparitions de symptômes de RGO par rapport au niveau de base.

Les résultats des études pédiatriques montrent également que 0,5 mg/kg et 1,0 mg/kg d'ésoméprazole ont réduit le pourcentage moyen du temps de maintien du pH intraoesophagien à un niveau inférieur à 4 chez des enfants âgés respectivement de moins d'1 mois et de 1 à 11 mois. Le profil de sécurité d'emploi semblait être similaire à celui observé chez les adultes.

Dans une étude chez des patients pédiatriques (âgés de moins de 1 an à 17 ans) atteints de RGO et recevant un traitement par IPP à long terme, 61% des enfants ont développé des niveaux faibles d'hyperplasie des cellules ECL sans signification clinique connue et sans développement de gastrite atrophique ou de tumeurs carcinoïdes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Le volume apparent de distribution à l'équilibre est approximativement de 0,22 l/kg de poids corporel chez des volontaires sains. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 97% pour l'ésoméprazole.

Biotransformation

L'ésoméprazole est complètement métabolisé par le système cytochrome P450 (CYP). La majeure partie de la métabolisation de l'ésoméprazole dépend de l'enzyme polymorphique CYP2C19, responsable de la formation des métabolites hydroxy et déméthylé de l'ésoméprazole. Le reliquat dépend d'une autre isoforme spécifique, le CYP3A4, responsable de la formation d'ésoméprazole-sulfone, métabolite principal présent dans le plasma.

Élimination

Les paramètres mentionnés ci-dessous sont principalement le reflet du profil pharmacocinétique de patients, métaboliseurs rapides, dont l'enzyme CYP2C19 est fonctionnelle.

La clairance totale plasmatique est de 17 l/h environ après une seule dose et de 9 l/h environ après administrations répétées. Le temps de demi-vie d'élimination plasmatique se situe aux alentours de 1,3 heures après répétitions des doses uniques journalières. L'ésoméprazole est complètement éliminé du plasma entre deux doses sans tendance à l'accumulation en cas d'administration en une prise journalière unique.

Les métabolites majeurs de l'ésoméprazole n'ont pas d'effet sur la sécrétion d'acide gastrique. Environ 80% d'une dose orale d'ésoméprazole est excrétée dans les urines sous forme métabolisée, le reste se retrouve dans les fèces. Moins de 1% de la substance de départ sont retrouvés dans les urines.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition totale (AUC) augmente avec l'administration répétée d'ésoméprazole. Cette augmentation est fonction de la dose et se traduit par une relation non linéaire dose/AUC après des doses répétées. Cette dépendance à la période et à la dose est due à une diminution du métabolisme de premier passage et de la clairance systémique probablement induite par une inhibition du système enzymatique CYP2C19 par l'ésoméprazole et/ou son métabolite sulfoné.

Suite à l'administration par injections intraveineuses de doses répétées de 40 mg, la concentration plasmatique maximale était en moyenne d'environ 13,6 micromoles/l. Après administration de doses orales correspondantes, la concentration plasmatique maximale était en moyenne d'environ 4,6 micromoles/l. Une augmentation plus faible (de 30% environ) peut être observée au niveau de l'exposition totale après administration intraveineuse par rapport à l'administration orale. Après une administration intraveineuse d'ésoméprazole (40 mg, 80 mg ou 120 mg) sous forme d'une perfusion de 30 minutes suivie d'une perfusion continue (4 mg/h ou 8 mg/h) pendant 23,5 heures, il existe une augmentation linéaire de l'exposition totale en fonction de la dose.

Populations spéciales de patients

Métaboliseurs lents

Environ $2,9 \pm 1,5$ % de la population présente une déficience de l'enzyme CYP2C19 fonctionnelle et sont appelés métaboliseurs lents. Dans cette population, le métabolisme de l'ésoméprazole s'effectue probablement principalement par le CYP3A4. Après administration en une prise journalière de doses répétées de 40 mg d'ésoméprazole par voie orale, l'exposition totale moyenne était à peu près de 100% plus élevée chez les métaboliseurs lents que chez les sujets dont l'enzyme CYP2C19 est fonctionnelle (métaboliseurs rapides). Les pics moyens des concentrations plasmatiques étaient augmentés de 60% environ. On a observé des différences similaires en cas d'administration intraveineuse d'ésoméprazole. Ces phénomènes n'ont pas d'implications sur la posologie de l'ésoméprazole.

Sexe

Suite à une administration unique par voie orale de 40 mg d'ésoméprazole, l'exposition totale moyenne est plus élevée d'à peu près 30% chez les femmes que chez les hommes. On n'observe aucune différence liée au sexe après administrations répétées de prises uniques journalières. On a observé des différences similaires en cas d'administration intraveineuse d'ésoméprazole. Ces phénomènes n'ont pas d'implications sur la posologie de l'ésoméprazole.

Insuffisance hépatique

Le métabolisme de l'ésoméprazole chez les patients souffrant d'un dysfonctionnement hépatique léger à modéré peut être perturbé. La vitesse de métabolisation est ralentie chez les patients en cas de dysfonctionnement hépatique sévère, ce qui se traduit par des valeurs doublées de l'exposition totale d'ésoméprazole. Pour les patients souffrant de RGO avec des troubles sévères, la dose maximale à ne

pas dépasser est de 20 mg. Pour les patients avec un ulcère hémorragique et une insuffisance hépatique sévère, après un bolus initial de 80 mg, une dose maximale de 4 mg/h en perfusion intraveineuse continue administrée pendant 71,5 heures peut être suffisante. On n'a pas constaté de tendance à l'accumulation pour l'ésoméprazole ou ses métabolites majeurs en cas d'administration unique journalière.

Insuffisance rénale

On n'a réalisé aucune étude chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Etant donné que le rein est responsable de l'excrétion des métabolites de l'ésoméprazole et non de celle de la molécule de départ, on ne s'attend pas à une influence de l'insuffisance rénale sur le métabolisme de l'ésoméprazole.

Patients âgés

Le métabolisme de l'ésoméprazole n'est pas significativement modifié chez les sujets âgés (71-80 ans).

Population pédiatrique

Dans une étude multinationale, randomisée, en phase ouverte, à doses répétées, l'ésoméprazole a été administré par une injection de 3 minutes une fois par jour pendant 4 jours. L'étude a inclus un total de 59 patients pédiatriques âgés de 0 à 18 ans dont 50 patients (7 enfants dans le groupe d'âge 1 à 5 ans) sont allés jusqu'à la fin de l'étude et ont été évalués pour la pharmacocinétique de l'ésoméprazole.

Le tableau ci-dessous décrit l'exposition systémique de l'ésoméprazole suite à l'administration intraveineuse d'une injection de 3 minutes chez des patients pédiatriques et chez des sujets sains adultes. Les valeurs dans le tableau sont des moyennes géométriques (distribution). La dose de 20 mg pour les adultes a été donnée par une perfusion de 30 minutes. La $C_{ss, max}$ a été mesurée 5 minutes après la dose dans tous les groupes pédiatriques, 7 minutes après la dose chez les adultes recevant la dose de 40 mg et après l'arrêt de la perfusion chez les adultes recevant la dose de 20mg.

Groupe d'âge	Posologie	AUC ($\mu\text{mole}\cdot\text{h/l}$)	$C_{ss, max}$ ($\mu\text{mole/l}$)
0-1 mois*	0,5 mg/kg (n=6)	7,5 (4,5-20,5)	3,7 (2,7-5,8)
1-11 mois*	1,0 mg/kg (n=6)	10,5 (4,5-22,2)	8,7 (4,5-14,0)
1-5 ans	10 mg (n=7)	7,9 (2,9-16,6)	9,4 (4,4-17,2)
6-11 ans	10 mg (n=8)	6,9 (3,5-10,9)	5,6 (3,1-13,2)
	20 mg (n=8)	14,4 (7,2-42,3)	8,8 (3,4-29,4)
	20 mg (n=6)**	10,1 (7,2-13,7)	8,1 (3,4-29,4)
12-17 ans	20 mg (n=6)	8,1 (4,7-15,9)	7,1 (4,8-9,0)
	40 mg (n=8)	17,6 (13,1-19,8)	10,5 (7,8-14,2)
Adultes	20 mg (n=22)	5,1 (1,5-11,8)	3,9 (1,5-6,7)
	40 mg (n=41)	12,6 (4,8-21,7)	8,5 (5,4-17,9)

* Un patient dans le groupe d'âge de 0 à 1 mois a été défini comme un patient avec un âge corrigé ≥ 32 semaines complètes et <44 semaines complètes, où l'âge corrigé était la somme de l'âge gestationnel et l'âge après la

naissance en semaines complètes. Un patient dans le groupe d'âge 1 à 11 mois avait un âge corrigé ≥ 44 semaines complètes.

** Deux patients ont été exclus, 1 plus que probablement métaboliseur lent du CYP2C19 et 1 sous traitement concomitant avec un inhibiteur du CYP3A4.

Les prédictions basées sur un modèle indiquent que la $C_{ss, max}$ après l'administration intraveineuse d'ésoméprazole par des perfusions de 10 minutes, 20 minutes et 30 minutes sera diminuée en moyenne de respectivement 37% à 49%, 54% à 66% et 61% à 72% à travers tous les groupes d'âge et de dose par comparaison avec l'administration de la dose par une injection de 3 minutes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. 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:

Les études de carcinogénécité chez le rat, réalisées avec le mélange racémique par administration orale ont mis en évidence une hyperplasie des cellules ECL dans l'estomac et des carcinoïdes. Ces effets sur la muqueuse gastrique sont le résultat d'une hypergastrinémie élevée et prolongée, secondaire à une réduction de la production d'acide gastrique; elles sont observées chez le rat après un traitement à long terme par des inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique. Dans le programme non-clinique utilisant la formulation intraveineuse d'ésoméprazole, une irritation des vaisseaux n'a pas été mise en évidence, mais une légère réaction inflammatoire tissulaire au site d'injection après injection sous cutanée (périveineuse) a été observée (voir rubrique 4.8).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Edétate disodique

Hydroxyde sodique (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être utilisé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

2 ans dans toutes les zones climatiques.

Stabilité après reconstitution

En cours d'utilisation, la stabilité chimique et physique est de 12 heures à 30°C. D'un point de vue microbiologique, il faut utiliser le produit immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver dans leur emballage d'origine à l'abri de la lumière. Les flacons peuvent cependant être conservés dans des conditions normales d'éclairage, 24 heures hors de la boîte. A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le flacon de 5 ml est en verre borosilicaté incolore de type I. Le bouchon est constitué de bromobutyl dépourvu de latex, le capuchon est en aluminium et la fermeture en plastique de type « flip-off ».

Conditionnements: 1 flacon, 10 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant l'administration, on pratiquera une inspection visuelle de la solution reconstituée pour y détecter des particules et un changement de couleur. Seules les solutions limpides seront utilisées. Pour une administration unique.

Si l'entière du contenu reconstitué ne doit pas être administrée, la solution non utilisée sera éliminée conformément à la réglementation en vigueur.

Injection de 40 mg

La solution pour injection (8 mg/ml) est préparée en ajoutant 5 ml d'une solution de chlorure de sodium à 0,9% pour usage intraveineux au flacon contenant 40 mg d'ésoméprazole.

La solution reconstituée pour injection est limpide et incolore à jaune très pâle.

Perfusion de 40 mg

La solution pour perfusion est préparée en dissolvant le contenu d'un flacon de 40 mg d'ésoméprazole dans maximum 100 ml de solution à 0,9% de chlorure de sodium pour usage intraveineux.

Perfusion de 80 mg

La solution pour perfusion est préparée en dissolvant le contenu de deux flacons d'ésoméprazole 40 mg dans maximum 100 ml d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour usage intraveineux.

La solution pour perfusion reconstituée est limpide et incolore à jaune très pâle.

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

SA Grünenthal NV
Lenneke Marelaan 8
1932 St-Stevens-Woluwe
Belgique

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE260154

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

Date de première autorisation: 23 février 2004

Date de renouvellement de l'autorisation: 01 avril 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2026