

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Inexium I.V. 40 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient(s) à effet notoire :

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 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 ou pour perfusion.

Poudre ou agrégat poreux blanc à blanchâtre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Inexium, solution injectable ou pour perfusion, est indiqué chez les adultes comme :

- traitement anti-sécrétoire gastrique lorsque la voie orale n'est pas possible, par exemple dans :
 - le reflux gastro-œsophagien pathologique (RGO) chez les patients ayant une œsophagite et/ou des symptômes sévères de reflux.
 - la cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS.
 - la prévention des ulcères gastroduodénaux associés à la prise d'AINS, chez les patients à risque.
- prévention de la récurrence hémorragique après endoscopie thérapeutique pour un ulcère hémorragique gastrique ou duodénal aigu.

Inexium, solution injectable ou pour perfusion, est indiqué chez les enfants et adolescents âgés de 1 à 18 ans comme :

- traitement anti-sécrétoire gastrique lorsque la voie orale n'est pas possible, par exemple dans :
 - le reflux gastro-œsophagien pathologique (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 anti-sécrétoire gastrique lorsque la voie orale n'est pas possible

Les patients ne pouvant pas prendre le médicament par voie orale peuvent être traités par voie parentérale, à la posologie de 20 à 40 mg une fois par jour. Chez les patients ayant une œsophagite par reflux, la dose recommandée est de 40 mg une fois par jour. Chez les patients traités pour un reflux gastro-œsophagien symptomatique, la dose recommandée est de 20 mg une fois par jour.

Pour la cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS, la dose habituelle est de 20 mg une fois par jour. Pour la prévention des ulcères gastroduodénaux associés à la prise d'AINS, les patients à risque doivent être traités avec 20 mg une fois par jour.

Habituellement, la durée du traitement par voie intraveineuse est courte et le relais par la voie orale doit être fait dès que possible.

Prévention de la récurrence hémorragique d'un ulcère gastrique ou duodénal

Après endoscopie thérapeutique pour un ulcère hémorragique aigu gastrique ou duodénal, une dose de 80 mg doit être administrée, sous forme d'un bolus en perfusion pendant 30 minutes, suivie par une perfusion intraveineuse continue de 8 mg/h pendant 3 jours (72 heures).

Le traitement parentéral doit être suivi par un traitement anti-sécrétoire par voie orale.

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 en injection intraveineuse pendant au moins 3 minutes.

Dose de 20 mg

2,5 ml ou la moitié de la solution reconstituée (8 mg/ml) doit être administrée en injection intraveineuse pendant au moins 3 minutes. Toute solution non utilisée doit être jetée.

Perfusion

Dose de 40 mg

La solution reconstituée doit être administrée en perfusion intraveineuse pendant 10 à 30 minutes.

Dose de 20 mg

La moitié de la solution reconstituée doit être administrée en perfusion intraveineuse pendant 10 à 30 minutes. Toute solution non utilisée doit être jetée.

Dose de 80 mg en bolus

La solution reconstituée doit être administrée sous forme d'une perfusion intraveineuse continue pendant 30 minutes.

Dose de 8 mg/h

La solution reconstituée doit être administrée sous forme d'une perfusion intraveineuse continue pendant une durée de 71,5 heures (débit calculé de perfusion de 8 mg/h, voir rubrique 6.3 pour la durée de conservation de la solution reconstituée).

Populations particulières

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 grave, ces patients doivent être traités avec prudence (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

RGO : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique grave, il convient de ne pas dépasser la dose maximale journalière de 20 mg de Inexium I.V. (voir rubrique 5.2).

Ulcère hémorragique : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Pour les patients ayant une insuffisance hépatique grave, après un bolus initial de 80 mg de Inexium pour perfusion, une dose de 4 mg/h en perfusion intraveineuse continue administrée pendant 71,5 heures peut être suffisante (voir rubrique 5.2).

Personnes âgées

Un ajustement de la posologie n'est pas nécessaire chez les personnes âgées.

Population pédiatrique

Posologie

Enfants et adolescents âgés de 1 à 18 ans

Traitement anti-sécrétoire gastrique lorsque la voie orale n'est pas possible

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

Généralement, la durée du traitement intraveineux doit être courte et le relais par traitement oral doit être réalisé dès que possible.

Doses d'ésoméprazole recommandées pour la voie intraveineuse

Âge	Traitement de l'œsophagite érosive par reflux	Traitement des symptômes de RGO
1 à 11 ans	Poids < 20 kg : 10 mg une fois par jour	10 mg une fois par jour
	Poids ≥ 20 kg : 10 mg ou 20 mg une fois par jour	
12 à 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 en injection intraveineuse pendant au moins 3 minutes.

Dose de 20 mg

2,5 ml ou la moitié de la solution reconstituée (8 mg/ml) doit être administrée en injection intraveineuse pendant au moins 3 minutes. Toute solution non utilisée doit être jetée.

Dose de 10 mg

1,25 ml de la solution reconstituée (8 mg/ml) doit être administré en perfusion intraveineuse pendant au moins 3 minutes. Toute solution non utilisée doit être jetée.

Perfusion

Dose de 40 mg

La solution reconstituée doit être administrée en perfusion intraveineuse pendant 10 à 30 minutes.

Dose de 20 mg

La moitié de la solution reconstituée doit être administrée en perfusion intraveineuse pendant 10 à 30 minutes. Toute solution non utilisée doit être jetée.

Dose de 10 mg

Un quart de la solution reconstituée doit être administré en perfusion intraveineuse pendant 10 à 30 minutes. Toute solution non utilisée doit être jetée.

4.3. Contre-indications

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

Infections gastro-intestinales

Le traitement par inhibiteurs de la pompe à protons 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'hypomagnésémie 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 (p. ex., des diurétiques), un dosage du taux de magnésium sanguin doit être envisagé par les professionnels de la 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.

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 Inexium. 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.

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 par 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.

Effets indésirables cutanés graves (EICG)

Des effets indésirables cutanés graves (EICG) tels qu'un érythème polymorphe (EP), un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), une nécrolyse épidermique toxique (NET) et une réaction médicamenteuse s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes systémiques (syndrome DRESS), susceptibles d'engager le pronostic vital, ont très rarement été rapportés en association avec un traitement par ésoméprazole.

Les patients doivent être informés des signes et symptômes d'une réaction cutanée sévère due à un(e) EP/SSJ/NET/DRESS et doivent immédiatement demander un avis médical auprès de leur médecin lorsqu'ils observent tout signe ou symptôme évocateur de ces pathologies.

L'ésoméprazole doit être immédiatement arrêté dès l'apparition de tout signe et symptôme de réactions cutanées sévères et des soins médicaux/une surveillance étroite supplémentaires doivent être fournis selon les besoins.

Le traitement ne doit pas être repris chez les patients présentant un(e) EP/SSJ/NET/DRESS.

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 par ésoméprazole doit être arrêté pendant au moins 5 jours avant le dosage de la CgA (voir rubrique 5.1). Si les taux de CgA et de gastrine ne 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 la pharmacocinétique d'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 CYP2C19.

Pour l'atazanavir et le nelfinavir, une diminution des concentrations sériques 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'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) et d'atazanavir 300 mg associé au ritonavir 100 mg, chez des volontaires sains, a entraîné une diminution substantielle de l'exposition à l'atazanavir (diminution d'environ 75 % des 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 l'exposition à l'atazanavir. L'association d'oméprazole (20 mg une fois par jour) et d'atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg chez des volontaires sains a diminué d'environ 30 % l'exposition à l'atazanavir en comparaison à l'exposition observée avec l'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg une fois par jour administrés sans oméprazole 20 mg une fois par jour. 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} du M8, son métabolite pharmacologiquement actif. Du fait de 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), et l'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 sérique (80-100 %) a été rapportée en association avec le traitement par oméprazole (40 mg une fois par jour). Un traitement par oméprazole 20 mg une fois par jour n'a pas modifié l'exposition au darunavir (associé au ritonavir), ni l'exposition à l'amprénavir (associé au ritonavir). Un traitement par ésoméprazole 20 mg une fois par jour n'a pas modifié l'exposition à l'amprénavir (associé ou non au ritonavir). Un

traitement par oméprazole 40 mg une fois par jour n'a pas modifié l'exposition au lopinavir (associé au ritonavir).

Méthotrexate

Une augmentation des concentrations de méthotrexate a été observée chez certains patients en cas d'administration concomitante de méthotrexate avec des 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 administré 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. Aucune étude d'interaction *in vivo* n'a été réalisée avec de fortes doses par voie intraveineuse (80 mg, puis 8 mg/h). L'effet de l'ésoméprazole sur les médicaments métabolisés par le CYP2C19 peut être plus prononcé durant ce traitement et les patients doivent être surveillés attentivement pour les effets indésirables pendant la période de trois jours de traitement intraveineux.

Diazépam

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

Phénytoïne

L'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole par voie orale et de phénytoïne conduit à une augmentation de 13 % des concentrations plasmatiques minimales de phénytoïne chez les patients épileptiques. Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques de phénytoïne lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par ésoméprazole.

Voriconazole

L'oméprazole (à la dose de 40 mg en une prise par jour) a entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'ASC_r du voriconazole (un substrat du CYP2C19) de 15 % et 41 %, respectivement.

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 par voie orale et de cisapride a conduit à une augmentation de 32 % de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques et à une prolongation de 31 % de la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) sans augmentation significative du pic plasmatique du cisapride. Le léger allongement de l'intervalle QTc observé après administration du cisapride seul n'était pas majoré lors de l'administration concomitante de cisapride et d'ésoméprazole.

Warfarine

Un essai clinique a montré que lors de l'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole par voie orale chez les patients traités par warfarine, les temps de coagulation restent dans les valeurs normales. Cependant, depuis la mise sur le marché d'ésoméprazole par voie orale, quelques cas de hausse du taux d'INR cliniquement significatifs ont été rapportés pendant un traitement concomitant. Une surveillance est recommandée à l'instauration et à l'arrêt du traitement concomitant par ésoméprazole, pendant un traitement par 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 + AAS).

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 ou 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 d'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 par voie orale 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 de l'exposition à l'ésoméprazole. Le voriconazole, inhibiteur des CYP2C19 et CYP3A4, a entraîné une augmentation de l'ASC_r 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 grave, 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'interaction ont uniquement été réalisées chez les adultes.

4.6. Fertilité, 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 avec le mélange racémique n'ont révélé aucun effet malformatif ni toxique pour le fœtus. Les études chez l'animal avec l'ésoméprazole n'ont révélé aucun effet délétère direct ou indirect sur le développement embryonnaire ou fœtal. 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. Il convient d'être prudent lors de la prescription de Inexium chez la femme enceinte.

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300 et 1 000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né dû à 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

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. L'ésoméprazole 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 (peu fréquent) ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Les patients affectés ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser de machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Maux de tête, douleur abdominale, diarrhées et nausées sont, entre autres, les effets indésirables qui ont été les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques (et également lors de son utilisation depuis sa mise sur le marché). 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. Aucun effet indésirable lié à la dose n'a été identifié.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés ou suspectés au cours des essais cliniques portant sur l'ésoméprazole administré par voie orale ou intraveineuse et depuis la mise sur le marché de la forme orale. Les effets indésirables sont classés par fréquence : 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 $< 1/10\ 000$; fréquence 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 et 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

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
	Rare	Altération du goût
Affections oculaires	Peu fréquent	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, polypes des glandes fundiques (bénins)
	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 préexistante
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Réactions au site d'administration*
	Peu fréquent	Dermatite, prurit, rash, urticaire
	Rare	Alopécie, photosensibilisation
	Très rare	Érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (NET, ou syndrome de Lyell), réaction médicamenteuse s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes systémiques (syndrome 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 des vertèbres (voir rubrique 4.4)

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
	Rare	Arthralgies, myalgies
	Très rare	Faiblesses musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	Très rare	Néphrite interstitielle : chez certains patients, une insuffisance rénale a été rapportée de façon 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 sudation

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

Des cas d'atteintes visuelles irréversibles ont été décrits chez un nombre isolé de patients présentant une altération sévère de leur état général et ayant reçu de l'oméprazole (mélange racémique) par voie intraveineuse, essentiellement à fortes doses, sans qu'un lien de causalité n'ait été établi.

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 la santé déclarent tout effet indésirable directement à AstraZeneca suspecté via le site Internet suivant : <https://aereporting.astrazeneca.com>.

Population pédiatrique

Une étude multinationale en ouvert, randomisée, a été réalisée pour évaluer la pharmacocinétique de doses intraveineuses répétées d'ésoméprazole une fois par jour pendant 4 jours chez les patients pédiatriques âgés de 0 à 18 ans (voir rubrique 5.2). Un total de 57 patients (8 enfants âgés de 1 à 5 ans) a été inclus pour l'évaluation de la sécurité. Les résultats de sécurité sont en accord avec le profil de sécurité connu de l'ésoméprazole et aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié.

4.9. Surdosage

À ce jour, l'expérience relative au surdosage volontaire est très limitée. Les symptômes décrits lors de la prise d'une dose de 280 mg par voie orale sont des symptômes gastro-intestinaux et une faiblesse. Des doses orales uniques de 80 mg par jour et des doses de 308 mg d'ésoméprazole sur 24 heures par voie intraveineuse ont été bien tolérées. Il n'existe pas d'antidote spécifique connu. L'ésoméprazole est fortement lié aux protéines plasmatiques et n'est donc pas facilement dialysable. En cas de surdosage le traitement sera symptomatique et visera à préserver les fonctions vitales.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les troubles liés à l'acidité, inhibiteurs de la pompe à protons, Code ATC : A02B C05

L'ésoméprazole est l'isomère S de l'oméprazole et diminue la sécrétion d'acide gastrique 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 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 RGO symptomatique. Les effets sont similaires, que l'ésoméprazole soit administré par voie orale ou par voie intraveineuse.

En utilisant l'ASC comme paramètre de substitution reflétant la concentration plasmatique, une relation entre l'inhibition de la sécrétion gastrique acide et l'exposition a été démontrée après administration par voie orale d'ésoméprazole.

Chez le volontaire sain, durant l'administration intraveineuse d'un bolus de 80 mg d'ésoméprazole pendant 30 minutes suivi d'une perfusion intraveineuse continue de 8 mg/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 cicatrisation de l'œsophagite par reflux avec l'ésoméprazole 40 mg est obtenue chez environ 78 % des patients après 4 semaines et chez 93 % des patients après 8 semaines de traitement par voie orale.

Dans une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, des patients présentant une hémorragie ulcéreuse gastro-duodénale confirmée par endoscopie, caractérisée Forrest Ia, Ib, IIa ou IIb (pour respectivement 9 %, 43 %, 38 % et 10 % des patients) ont été randomisés pour recevoir Inexium en 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 suivie par une perfusion continue de 8 mg/h d'ésoméprazole pendant 72 heures, soit un placebo. Après la période initiale de 72 heures, tous les patients recevaient 40 mg d'ésoméprazole 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 médicaments anti-sécrétoires, la concentration sérique de la gastrine augmente en réponse à la réduction de la sécrétion gastrique acide. La CgA augmente également à cause de la diminution de l'acidité gastrique. Une augmentation du taux de CgA peut interférer avec les examens évaluant les tumeurs neuroendocrines. Les données publiées disponibles indiquent que les inhibiteurs de la pompe à protons doivent être arrêtés entre 5 jours et 2 semaines avant la mesure de la

CgA. Cela permet d'obtenir une normalisation des concentrations de CgA qui pourraient être faussement élevées après un traitement par IPP.

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'étant pas cliniquement significatifs.

Lors d'un traitement par voie orale au long cours avec des 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 l'acidité gastrique, quelle qu'en soit la cause, notamment celle induite par les inhibiteurs de la pompe à protons, augmente la quantité de bactéries gastriques normalement présentes dans le tube digestif. Le traitement par inhibiteurs de la pompe à protons pourrait légèrement augmenter 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.

Population pédiatrique

Dans une étude contrôlée versus placebo (98 patients âgés de 1-11 mois), l'efficacité et la sécurité ont été évaluées chez des patients ayant des signes et des symptômes de RGO. L'ésoméprazole 1 mg/kg une fois par jour a été administré par voie orale pendant 2 semaines (phase en ouvert) et 80 patients ont été inclus pour 4 semaines supplémentaires (phase en double aveugle avec un arrêt du traitement). Il n'y a pas eu de différence significative entre l'ésoméprazole et le placebo pour le critère principal : délai jusqu'à l'arrêt du traitement en raison d'une aggravation des symptômes.

Dans une étude contrôlée contre placebo (52 patients âgés de moins de 1 mois), l'efficacité et la sécurité ont été évaluées chez des patients ayant des symptômes de RGO. L'ésoméprazole 0,5 mg/kg a été administré par voie orale une fois par jour pendant un minimum de 10 jours. Il n'y a pas eu de différence significative entre l'ésoméprazole et le placebo pour le critère principal : modification du nombre d'épisodes de symptômes de RGO par rapport à l'état initial.

Les résultats des études pédiatriques montrent également que l'ésoméprazole 0,5 mg/kg et 1,0 mg/kg, chez les nourrissons âgés de moins de 1 mois et de 1 à 11 mois respectivement, réduit le pourcentage moyen du temps passé avec un pH intra-œsophagien < 4.
Le profil de sécurité apparaît similaire à celui observé chez les adultes.

Dans une étude réalisée chez des patients pédiatriques (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 de gastrite atrophique ou de tumeurs carcinoïdes.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre chez le sujet sain est d'environ 0,22 l/kg de poids corporel. 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 d'ésoméprazole, principal métabolite plasmatique.

Élimination

Les paramètres ci-dessous reflètent principalement la pharmacocinétique chez les personnes 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 d'acide gastrique. 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

L'exposition totale (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'ASC après des 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.

Après administrations répétées de doses de 40 mg par voie intraveineuse, le pic moyen de concentration plasmatique est d'environ 13,6 µmol/l. Le pic moyen de concentration plasmatique après administration de doses identiques par voie orale est d'environ 4,6 µmol/l. Une augmentation moindre (d'environ 30 %) de l'exposition totale peut être observée après une administration par voie intraveineuse en comparaison à une administration par voie 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 de l'exposition totale proportionnelle à la dose administrée.

Populations de patients particulières

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 orale de 40 mg d'ésoméprazole par jour, l'exposition totale moyenne 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 %. Des différences similaires ont été observées lors d'administration intraveineuse d'ésoméprazole. Ces observations n'ont pas de conséquence sur la posologie de l'ésoméprazole.

Sexe

Après administration orale d'une dose unique de 40 mg d'ésoméprazole, l'exposition totale moyenne 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. Des différences similaires ont été observées lors d'administration intraveineuse 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'exposition totale de l'ésoméprazole. Par conséquent, une dose maximale de 20 mg ne doit pas être dépassée chez les patients atteints de RGO ayant une insuffisance hépatique sévère. Pour les patients atteints d'ulcères hémorragiques et d'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.

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 atteints d'insuffisance rénale.

Personnes âgées

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

Population pédiatrique

Dans une étude multinationale, randomisée, en ouvert, à doses répétées, l'ésoméprazole a été administré en injection de 3 minutes, une fois par jour pendant 4 jours. Cette étude a inclus un total de 59 patients pédiatriques âgés de 0 à 18 ans parmi lesquels 50 patients (7 enfants âgés de 1 à 5 ans) ont terminé l'étude afin d'évaluer la pharmacocinétique de l'ésoméprazole.

Le tableau ci-dessous décrit l'exposition systémique à l'ésoméprazole après une administration intraveineuse de 3 minutes chez les patients pédiatriques et chez les sujets adultes sains. Les valeurs de ce tableau sont les moyennes géométriques (valeurs extrêmes). La dose de 20 mg pour un adulte a été administrée sous forme de perfusion de 30 minutes. La $C_{ss, max}$ a été mesurée 5 minutes après administration dans tous les groupes pédiatriques et 7 minutes après administration chez les adultes à la dose de 40 mg et après l'arrêt de la perfusion chez les adultes à la dose de 20 mg.

Âge	Dose	ASC ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$)	Css,max ($\mu\text{mol/l}$)
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 était 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 de l'âge après la naissance et était exprimé en semaines complètes. Un patient dans le groupe d'âge de 1 à 11 mois avait un âge corrigé ≥ 44 semaines complètes.

** Deux patients ont été exclus : un patient en tant que probable métaboliseur lent du CYP2C19 et un patient ayant pris un traitement concomitant avec un inhibiteur du CYP3A4.

Les modèles prédictifs indiquent que la $C_{ss,max}$ après administration intraveineuse d'ésoméprazole en perfusions de 10 minutes, 20 minutes et 30 minutes sera réduite en moyenne d'environ 37 % à 49 %, 54 % à 66 % et 61 % à 72 %, respectivement, dans toutes les tranches d'âges et groupes de dose par rapport à la dose administrée par injection d'une durée de 3 minutes.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, 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 détaillée ci-après :

Les études de cancérogenèse par voie orale chez le rat avec le mélange racémique ont montré une hyperplasie des cellules ECL gastriques et des tumeurs carcinoïdes. Ces modifications gastriques sont le résultat d'une hypergastrinémie prolongée et importante, secondaire à la réduction de la sécrétion d'acide gastrique et sont observées chez le rat lors d'un traitement au long cours avec des inhibiteurs de la sécrétion acide. Dans le programme préclinique utilisant la formulation d'ésoméprazole intraveineux, il n'a pas été mis en évidence d'irritation des vaisseaux, mais une légère réaction inflammatoire tissulaire au site d'injection après injection sous-cutanée (périveineux) a été observée (voir rubrique 4.8).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Édétate disodique

Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé 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.

Durée de conservation après reconstitution

La stabilité physico-chimique du produit reconstitué a été démontrée pendant 12 heures à 30 °C. Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière. Les flacons peuvent cependant être conservés à la lumière intérieure normale en dehors de la boîte jusqu'à 24 heures. À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 5 ml en verre incolore borosilicaté, de type I. Bouchon de bromobutyl, en caoutchouc sans latex, capsule en aluminium et capuchon amovible en plastique.

Boîte de 1 flacon ou 10 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

La solution reconstituée doit être contrôlée visuellement pour s'assurer de l'absence de particules ou de coloration anormale avant administration. Seule une solution claire doit être utilisée. Pour usage unique seulement.

Si la totalité de la solution reconstituée contenue dans le flacon n'est pas nécessaire, toute la solution non utilisée doit être jetée 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 voie intraveineuse au flacon d'ésoméprazole 40 mg.

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

Perfusion de 40 mg

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

Perfusion de 80 mg

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

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

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

AstraZeneca UK Limited
600 Capability Green
Luton, LU1 3LU
Royaume-Uni.

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

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

Date de première autorisation :

Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

17 décembre 2021