ANSM - Mis à jour le : 04/06/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

INEXIUM 10 mg, granulés pour suspension buvable gastrorésistante en sachet

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque sachet contient 10mg d'ésoméprazole sous forme d'ésoméprazole magnésique trihydraté.

Excipient(s) à effet notoire : Chaque sachet contient 6,8 mg de saccharose et 2,8 g de glucose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés pour suspension buvable gastrorésistante.

Fins granulés jaune pâle. Des granulés plus bruns peuvent être visibles.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

INEXIUM 10 mg, granulés pour suspension buvable gastrorésistante en sachet est indiqué pour :

Population pédiatrique

Enfants de 1-11ans

Reflux gastro-oesophagien (RGO)

- Traitement de l'œsophagite érosive par reflux confirmée par endoscopie.
- Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien (RGO).

Enfants âgés de plus de 4 ans

En association à des antibiotiques dans le traitement de l'ulcère duodénal dû à une infection par *Helicobacter pylori*.

Adultes et adolescents de plus de 12 ans

INEXIUM 10 mg, granulés pour suspension buvable gastrorésistante en sachet peut aussi être utilisé chez les patients qui ont des difficultés pour avaler INEXIUM, comprimé gastro-résistant. Pour les patients âgés de plus de 12 ans, se reporter aux indications du RCP d'INEXIUM, comprimé gastro-résistant.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Population pédiatrique

Enfants de 1 à 11 ans de poids ? 10 kg

Reflux gastro-œsophagien (RGO) :

Traitement de l'œsophagite érosive par reflux confirmée par endoscopie

- Poids ≥ 10 Kg et 20 kg : 10 mg une fois par jour pendant 8 semaines.
- Poids ≥ 20 Kg : 10 mg ou 20 mg une fois par jour pendant 8 semaines.

Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien (RGO)

- 10 mg une fois par jour, pendant au maximum 8 semaines.

Les doses supérieures à 1 mg/kg/jour n'ont pas été étudiées.

Enfants âgés de plus de 4 ans

Traitement de l'ulcère duodénal dû à une infection par *Helicobacter pylori* :

Lors du choix des antibiotiques à utiliser, il conviendra de tenir compte des recommandations officielles nationales, régionales et locales, concernant la résistance bactérienne, la durée du traitement (le plus souvent 7 jours, mais cette durée peut atteindre parfois 14 jours), et l'utilisation adéquate de ces antibiotiques.

Le traitement devra être surveillé par un spécialiste.

La posologie recommandée est la suivante :

Poids	**Posologie**
30 kg	Association avec deux antibiotiques : INEXIUM 10 mg, amoxicilline 25 mg/kg de poids corporel et clarithromycine 7,5 mg/kg de poids corporel sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine.
30 - 40 kg	Association avec deux antibiotiques : INEXIUM 20 mg, amoxicilline 750 mg et clarithromycine 7,5 mg/kg de poids corporel sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine.
>40 kg	Association avec deux antibiotiques : INEXIUM 20 mg, amoxicilline 1 g et clarithromycine 500 mg sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine.

Enfants de moins de 1 an

L'expérience d'un traitement avec de l'ésoméprazole chez les nourrissons de moins de 1 an est limitée et de ce fait le traitement n'est pas recommandé (voir rubrique 5.1).

Adultes et adolescents à partir de 12 ans

Pour la posologie des patients âgés de plus de 12 ans, se reporter au RCP d'INEXIUM, comprimé gastro-résistant.

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 sévère, l'utilisation d'INEXIUM devra être prudente chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients âgés de plus de 12 ans présentant une insuffisance hépatique sévère, il convient de ne pas dépasser la dose maximale de 20 mg d'INEXIUM. Chez les enfants de 1 à 11 ans présentant une insuffisance hépatique sévère, il convient de ne pas dépasser la dose maximale de 10 mg (voir rubrique 5.2).

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Mode d'administration

Pour une dose de 10 mg, ajouter le contenu d'un sachet dosé à 10 mg dans un verre contenant 15 ml d'eau.

Pour une dose de 20 mg, ajouter le contenu de deux sachets dosés à 10 mg dans un verre contenant 30 ml d'eau.

Ne pas utiliser d'eau gazeuse.

Remuer le contenu jusqu'à ce que les granulés se dispersent et attendre quelques minutes jusqu'à épaississement. Remuer à nouveau et boire la suspension dans les 30 minutes. Les granulés ne doivent pas être mâchés ni croqués. Rincer avec 15 ml d'eau pour obtenir l'ensemble des granulés.

Pour les patients ayant une sonde nasogastrique ou gastrique, se reporter à la rubrique 6.6 pour la préparation et les instructions d'administration.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, aux dérivés benzimidazolés ou à l'un des excipients listés dans 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, hématémèse ou méléna) ou en cas de suspicion ou de présence d'un ulcère gastrique, l'éventualité d'une lésion maligne doit être exclue car INEXIUM peut atténuer les symptômes et retarder le diagnostic.

Utilisation au long cours

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

adultes et les adolescents de plus de 12 ans (voir rubrique 4.1).

Traitement à la demande

Les patients ayant un traitement à la demande doivent être avertis de la nécessité de contacter leur médecin en cas de modification de leur symptomatologie. Le traitement à la demande n'a pas été étudié chez les enfants et il n'est donc pas recommandé dans ce groupe de patients.

Eradication d'Helicobacter pylori

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

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

Infections gastro-intestinales

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

Absorption de la vitamine B12

Comme tous les médicaments visant à diminuer la sécrétion d'acide gastrique, 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 entrainant la diminution de l'absorption de la vitamine B12.

Hypomagnésémie

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

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

Risque de fractures

Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s' ils sont utilisés à fortes doses et sur une durée prolongée (> 1 an), peuvent augmenter modérément le risque de fracture de la hanche, du poignet et des vertèbres, principalement chez les patients âgés ou en présence d'autres facteurs de risque identifiés. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à

protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40%. Cette augmentation peut être en partie due à d'autres facteurs de risque. Les patients présentant un risque d'ostéoporose doivent être pris en charge conformément aux recommandations en vigueur et recevoir un apport approprié en vitamine D et en calcium.

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 avec l'ésoméprazole, le risque d'interactions avec les médicaments métabolisés par le CYP2C19 doit être envisagé. Une interaction entre le clopidogrel et l'ésoméprazole a été observée (voir rubrique 4.5). La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. Par précaution, l'utilisation concomitante d'ésoméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée.

En cas de prescription d'un traitement par ésoméprazole à la demande, l'impact sur les interactions avec d'autres médicaments doit être pris en considération en raison des fluctuations des concentrations plasmatiques de l'ésoméprazole (voir rubrique 4.5).

Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR)

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) telles que l'érythème polymorphe (EP), le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET), et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (ou DRESS), pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou être mortelles ont été très rarement rapportées en association avec un traitement par ésoméprazole.

Les patients doivent être informés des signes cliniques ou symptômes évocateurs de telles réactions cutanées graves et immédiatement consulter leur médecin si ces signes ou symptômes sont observés.

En cas de signes cliniques évocateurs, le traitement par ésoméprazole doit être immédiatement arrêté et un traitement médical approprié et une surveillance étroite doivent être mis en place.

Les patients ayant connu un tel épisode de réaction cutanée grave ne doivent plus jamais être exposés à l'ésoméprazole.

Saccharose et glucose

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

Interférence avec les tests de laboratoire

Une augmentation de la concentration en Chromogranine A (CgA) peut interférer lors d'investigations réalisées pour des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement avec l'ésoméprazole doit être arrêté pendant au moins 5 jours avant le dosage de la CgA (voir rubrique 5.1). Si les taux de CgA et gastrine ne sont pas normalisés après la mesure initiale, les mesures doivent être répétées 14 jours après l'arrêt du traitement par inhibiteur de pompe à protons.

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

Effets de l'ésoméprazole sur la pharmacocinétique des autres médicaments

Inhibiteurs de protéase

Des interactions entre l'oméprazole et certains inhibiteurs de protéases ont été rapportées. L'importance clinique et le mécanisme de ces interactions ne sont pas toujours connus. L'augmentation du pH gastrique observée lors d'un traitement par oméprazole peut modifier l'absorption des inhibiteurs de protéases. Il existe d'autres mécanismes d'interactions qui se font via l'inhibition du CYP2C19.

Pour l'atazanavir et le nelfinavir, une diminution des concentrations plasmatiques a été rapportée lorsqu'ils sont associés à l'oméprazole ; l'administration concomitante d'oméprazole et de ces médicaments n'est donc pas recommandée. L'oméprazole (40 mg en une prise par jour) administré en association avec l'atazanavir 300 mg associé au ritonavir 100 mg, chez des volontaires sains, a entraîné une diminution substantielle des concentrations plasmatiques d'atazanavir (approximativement une diminution de 75 % de l'ASC, Cmax et Cmin). L'augmentation de la posologie de l'atazanavir à 400 mg n'a pas compensé l'effet de l'oméprazole sur les concentrations plasmatiques de l'atazanavir.

L'association d'oméprazole (20 mg une fois par jour) avec l'atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg chez des volontaires sains a diminué approximativement de 30% l'exposition à l'atazanavir en comparaison à l'exposition observée avec l'atazanavir 300 mg/ ritonavir 100 mg une fois par jour administré seul. L'association d'oméprazole (40 mg une fois par jour), a diminué de 36-39% les moyennes des ASC, Cmax et Cmin du nelfinavir et de 75-92% les moyennes des ASC, Cmax et Cmin de son métabolite pharmacologiquement actif M8.

Du fait de la similarité des effets pharmacodynamiques et des propriétés pharmacocinétiques de l'oméprazole et de l'ésoméprazole, une administration concomitante d'ésoméprazole et d'atazanavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4), et une administration concomitante d'ésoméprazole et de nelfinavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

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

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

Méthotrexate

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

Tacrolimus

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

Médicaments dont l'absorption est dépendante du pH

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

Comme avec les autres médicaments qui diminuent l'acidité intragastrique, l'absorption de certains médicaments, tels que le kétoconazole, l'itraconazole et l'erlotinib peut être diminuée alors que l'absorption de médicaments tels que la digoxine peut augmenter pendant le traitement par ésoméprazole.

Un traitement concomitant avec de l'oméprazole (20 mg par jour) et de la digoxine chez des sujets sains a augmenté la biodisponibilité de la digoxine de 10 % (jusqu'à 30 % chez deux des dix sujets). La toxicité de la digoxine a été rarement rapportée. Cependant une attention particulière doit être portée lorsque l'ésoméprazole est donné à fortes doses chez des patients âgés. La surveillance thérapeutique de la digoxine doit donc être renforcée.

Médicaments métabolisés par le CYP2C19

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

Diazépam

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

Phénytoïne

L'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole conduit à une augmentation de 13 % des concentrations plasmatiques de phénytoïne chez les patients épileptiques. Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques de la phénytoïne lors de la mise en œuvre ou à l'arrêt du traitement avec l'ésoméprazole.

Voriconazole

L'oméprazole (à la dose de 40 mg en une prise par jour) a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de voriconazole (un substrat du CYP2C19), avec Cmax et ASCτ augmentés respectivement de 15 et 41 %.

Cilostazol

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

Cisapride

Chez les volontaires sains, l'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole et de cisapride conduit à une augmentation de 32 % de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) et à une prolongation de 31 % de la demi-vie d'élimination (t1/2) sans augmentation significative du pic plasmatique du cisapride. La légère prolongation de l'espace QTc observée après administration du cisapride seul n'est pas majorée lors de l'administration concomitante du cisapride avec l'ésoméprazole (voir rubrique 4.4).

Warfarine

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

Clopidogrel

Les résultats des études chez des sujets sains ont montré une interaction pharmacocinétique (PK)/ pharmacodynamique (PD) entre le clopidogrel (dose de charge de 300 mg/ suivie d'une dose d'entretien de 75 mg par jour) et l'ésoméprazole (40 mg/jour par voie orale), entraînant une diminution de 40% de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel en moyenne 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 maximums d'inhibition de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP) chez ces patients étaient identiques dans le groupe clopidogrel et le groupe clopidogrel + association fixe (ésoméprazole + acide acétylsalicylique).

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

Médicaments étudiés sans interaction cliniquement significative

Amoxicilline et quinidine

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

Naproxène ou rofécoxib

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

Effets des autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'ésoméprazole

Médicaments qui inhibent le CYP2C19 et/ou le CYP3A4

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

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

L’administration concomitante d’ésoméprazole et d’un inhibiteur combiné du CYP2C19 et du CYP3A4, peut entraîner une augmentation de plus du double du Cmax et de l’ASC de l’ésoméprazole.

Le voriconazole, inhibiteur des CYP2C19 et CYP3A4 a entraîné une augmentation de ASC? de l’oméprazole de 280 %.

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

Cependant, un ajustement de la dose doit être envisagé chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, et si un traitement au long cours est indiqué. Le traitement d’entretien est indiqué chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus (voir rubrique 4.1).

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 médicamenteuses n’ont été réalisées que chez l’adulte.

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, mélange racémique, n’ont révélé aucun effet malformatif ni foetotoxique. Les études chez l’animal avec l’ésoméprazole n’ont révélé aucun effet direct ou indirect malformatif embryonnaire/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. INEXIUM doit être prescrit avec précaution au cours de la grossesse.

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

Les études 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 (rare) ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Les patients affectés ne devraient pas conduire ou utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés ou suspectés au cours des essais cliniques de l’ésoméprazole et depuis sa mise sur le marché. Aucun des effets n’a été dose-dépendant. Les effets indésirables sont classés par fréquence : très fréquent ? 1/10 ; fréquent ? 1/100 à 1/10 ; peu fréquent ? 1/1 000 à 1/100 ; rare ? 1/10 000 à 1/1 000 ; très rare 1/10 000 ; 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, pancytopénie
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions d’hypersensibilité telles que fièvre, angio-œdème, réaction/choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent :	Œdème périphérique
	Rare	Hyponatrémie.
	Fréquence indéterminée	Hypomagnésémie (voir rubrique 4.4), une hypomagnésémie sévère peut être associée à une hypocalcémie. Une hypomagnésémie peut également être associée à une hypokaliémie.
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Insomnie
	Rare	Agitation, confusion, dépression
	Très rare	Agressivité, hallucinations
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées
	Peu fréquent	Etourdissements, paresthésies, somnolence
	Rare	Troubles du goût
Affections oculaires	Rare	Vision trouble
Affections de l’oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Vertiges

Classes de Systèmes d'Organes	Fréquence	Effet indésirable
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	Peu fréquent	Dermatite, prurit, rash, urticaire
	Rare	Alopécie, photosensibilisation
	Très rare	Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (ou syndrome de Lyell), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (ou 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)
	Rare	Arthralgies, myalgies
	Très rare	Faiblesses musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	Très rare	Néphrite interstitielle ; chez quelques patients une insuffisance rénale a été rapportée de façon concomitante.
Affections des fonctions reproductives et du sein	Très rare	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rare	Malaise, augmentation de la sudation

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

A ce jour, l'expérience relative à un surdosage volontaire est très limitée. Les symptômes décrits lors d'une prise de 280 mg sont des symptômes gastro-intestinaux et des signes de fatigue. Des doses uniques de 80 mg par jour ont été bien tolérées. Il n'existe pas d'antidote spécifique connu. L'ésoméprazole est fortement lié aux protéines plasmatiques et donc n'est pas aisément dialysable. En cas de surdosage le traitement sera symptomatique et visera à préserver les fonctions vitales.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les troubles liés à l'acidité, INHIBITEUR DE LA POMPE A PROTONS, code ATC : A02BC05

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

Mécanisme d'action

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

Effets pharmacodynamiques

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

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

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

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

Au cours du traitement par anti-sécrétoires, la concentration sérique de gastrine augmente en réponse à la diminution de la sécrétion acide. La CgA augmente également à cause de la

diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation de la concentration de CgA peut interférer lors d'investigations réalisées pour les tumeurs neuroendocrines. D'après des données publiées la prise d'inhibiteurs de la pompe à proton 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.

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

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

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

Population pédiatrique

RGO – 1 à 11 ans

Dans une étude multicentrique, en groupe parallèles, 109 enfants âgés de 1 à 11 ans, ayant un RGO confirmé par endoscopie, ont été traités par INEXIUM une fois par jour pendant un maximum de 8 semaines afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance. Les doses utilisées en fonction du poids des patients étaient les suivantes :

- Poids 20 kg : traitement une fois par jour avec 5 mg ou 10 mg d'ésoméprazole.
- Poids ? 20 kg : traitement une fois par jour avec 10 mg ou 20 mg d'ésoméprazole.

La présence ou l'absence d'une œsophagite érosive chez les patients était évaluée par endoscopie.

A l'inclusion, 55 patients présentaient une œsophagite érosive. Parmi les 45 patients ayant eu une endoscopie au cours du suivi, 42 (93,3%) ont eu une cicatrisation de leur œsophagite érosive (88.9%) ou une amélioration (4.4%) après 8 semaines de traitement.

RGO- 0 à 11 mois

Au cours d'une étude contrôlée contre placebo (98 patients âgés de 1 à 11 mois), l'efficacité et la tolérance ont été évaluées chez des patients présentant des signes et des symptômes de reflux gastro-œsophagien (RGO). De l'ésoméprazole 1 mg/kg une fois par jour a été donné pendant 2 semaines (phase en ouvert) et 80 patients ont été inclus pour 4 semaines supplémentaires (phase en double aveugle avec un arrêt traitement). Il n'y a eu aucune différence significative entre ésoméprazole et placebo pour le critère d'évaluation principal « Délai écoulé entre la randomisation et la sortie du patient de l'étude en raison d'une aggravation des symptômes ».

Dans une étude contrôlée contre placebo (52 patients âgés 1 mois), l'efficacité et la tolérance ont été évaluées chez des patients présentant des signes et symptômes de RGO. De l'ésoméprazole 0,5 mg/kg a été administré une fois par jour pendant 10 jours minimum. Il n'y a pas eu de différence significative entre ésoméprazole et placebo pour le critère d'évaluation principal « changement par rapport à l'état initial du nombre d'épisodes de RGO ».

Les résultats des études pédiatriques montrent en plus que l'ésoméprazole 0,5 mg/kg et 1,0 mg/kg, chez les nourrissons 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 tolérance apparaît similaire à celui observé chez les adultes.

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

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

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

Distribution

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

Biotransformation

L'ésoméprazole est totalement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP). La majeure partie de son métabolisme est dépendante de l'enzyme polymorphe CYP2C19, responsable de la formation des métabolites hydroxy et déméthyl de l'ésoméprazole.

La partie restante est dépendante d'un autre isoenzyme spécifique, le CYP3A4, responsable de la formation de sulfone ésoméprazole, principal métabolite plasmatique.

Élimination

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

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

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

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

Linéarité/non-linéarité

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

Populations spécifiques

Métaboliseurs lents

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

Genre

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

Insuffisance hépatique

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

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

Insuffisance rénale

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

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

Sujets âgés

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études non cliniques n'ont pas révélé de risque particulier chez l'homme, à partir des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité par administration réitérée, de génotoxicité, de potentiel carcinogène, de toxicité sur la reproduction et sur le développement.

Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique détaillée ci-après :

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

Après l'administration d'ésoméprazole sur une période allant jusqu'à 3 mois, chez les rats et les chiens juvéniles, aucun signe de toxicité nouveau ou inattendu n'a été observé en comparaison à l'animal adulte.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Granulés d'ésoméprazole :

Monostéarate de glycérol (40-55), hydroxypropylcellulose, hypromellose, stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique-acrylate d'éthyle (1:1) dispersion 30 %, polysorbate 80, microgranules neutres (saccharose et amidon de maïs), talc, citrate de triéthyle.

Granulés d'excipients :

Acide citrique anhydre (pour ajustement du pH), crospovidone, glucose, hydroxypropylcellulose, oxyde de fer jaune (E 172), gomme xanthane.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

A utiliser dans les 30 minutes suivant la reconstitution.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Granulés en sachet en polyéthylène de téréphtalate (PET), aluminium et polyéthylène de faible densité (PEFD) protégeant les granulés de l'humidité.

Boîte de 28 ou 30 sachets.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières pour l’élimination.

Pour les patients ayant une sonde nasogastrique ou gastrique.

1. Pour une dose de 10 mg, ajouter le contenu d’un sachet dosé à 10 mg dans un verre contenant 15 ml d’eau.
2. Pour une dose de 20 mg, ajouter le contenu de deux sachets dosés à 10 mg dans un verre contenant 30 ml d’eau.
3. Remuer.
4. Attendre quelques minutes jusqu’à épaississement.
5. Remuer à nouveau.
6. Prélever la suspension dans une seringue.
7. Administrer à travers la sonde nasogastrique ou gastrique (6F ou plus) dans l’estomac dans les 30 minutes suivant la reconstitution.
8. Remplir à nouveau la seringue avec 15 ml d’eau pour une dose de 10 mg et 30 ml pour une dose de 20 mg.
9. Remuer la seringue et rincer le contenu résiduel de la sonde vers l’estomac.

Toute suspension non utilisée doit être détruite.

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

LABORATOIRES GRÜNENTHAL
TOUR PACIFIC
11-13 COURS VALMY
92800 PUTEAUX

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

- 34009 386 730 8 1 : 3,043 g de granulés en sachet (Aluminium/PET/PEBD) ; Boîte de 28.
- 34009 300 476 6 8 : 3,043 g de granulés en sachet (Aluminium/PET/PEBD) ; Boîte de 30.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II