RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ESOVEL 40 mg, poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 40mg d'ésoméprazole sous forme d'ésoméprazole sodique.

Excipient(s) à effet notoire : Ce médicament contient moins de 1mmol de sodium (23 mg) pour 40 mg, c'est-à-dire essentiellement « sans sodium ».
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

ESOVEL, poudre et solvant pour solution injectable, est indiqué chez les adultes comme :

- Traitement antisécrétoire gastrique lorsque la voie orale n'est pas possible, par exemple dans :

  - Le reflux gastro-œsophagien (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 récidive hémorragique après endoscopie thérapeutique pour un ulcère hémorragique gastrique ou duodénal.

ESOVEL, poudre et solvant pour solution injectable, est indiqué chez les enfants et adolescents âgés de 1 à 18 ans comme :

- Traitement antisécrétoire gastrique lorsque la voie orale n'est pas possible, par exemple dans :

  - le reflux gastro-œsophagien (RGO) chez les patients ayant une œsophagite érosive par reflux et/ou des symptômes sévères de reflux.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Traitement antisécrétoire gastrique 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 gastro-œsophagien, 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 : 20 mg une fois par jour. Pour la prévention des ulcères gastroduodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risque : 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 récidive hémorragique d'un ulcère gastrique ou duodénal.

Après endoscopie thérapeutique pour un ulcère hémorragique gastrique ou duodénal, une dose de 80 mg doit être administrée, sous forme d'un bolus en perfusion intraveineuse 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 antisécrétoire par voie orale.

Mode d'administration

Pour les instructions sur la reconstitution du médicament avant l'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 sévère, l'utilisation d'ESOVEL devra être prudente chez ces patients (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 sévère, il convient de ne pas dépasser la dose maximale de 20 mg d'ESOVEL (voir rubrique 5.2).
Ulcère hémorragique : aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. Pour les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, après un bolus initial de 80 mg d'ESOVEL pour perfusion, une dose de 4 mg/h en perfusion intraveineuse continue administrée pendant 71,5 heures peut être suffisante (voir rubrique 5.2).

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Population pédiatrique

Posologie

Enfants et adolescents âgés de 1 à 18 ans

Traitement antisécrétoire 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

Age	Traitement de l'œsophagite érosive par reflux	Traitement des symptômes de reflux (RGO)
1-11 ans	Poids < 20 kg : 10 mg une fois par jour Poids ≥ 20 kg : 10 mg ou 20 mg une fois par jour	10 mg une fois par jour
12-18 ans	40 mg une fois par jour	20 mg une fois par jour

Méthode d'administration

Pour les instructions sur la reconstitution du médicament avant l'administration, voir la rubrique 6.6.

Injection

Dose de 40 mg
5 ml de la solution reconstituée (8 mg/ml) doivent être administrés sous forme d'injection intraveineuse pendant au moins 3 minutes.

Dose de 20 mg
2,5 ml ou la moitié de la solution reconstituée (8 mg/ml) doivent être administrés sous forme d'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 sous forme d'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 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 au principe actif, 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 ESOVEL peut atténuer les symptômes et retarder le diagnostic.

Infections gastro-intestinales

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

Absorption de la vitamine B12

Comme tous les médicaments visant à diminuer la sécrétion d'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 ESOVEL. 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.

Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR)

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) telles que l'érythème polymorphe (EP), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET ou syndrome de Lyell), 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.

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 CYP 2C19.
Pour l'atazanavir et le nelfinavir, une diminution des concentrations plasmatiques a été rapportée lorsqu'ils sont associés à l'oméprazole ; l'administration concomitante d'oméprazole et de ces médicaments n'est donc pas recommandée. L'oméprazole (40 mg en une prise par jour) administré en association avec l'atazanavir 300 mg associé au ritonavir 100 mg, chez des volontaires sains, a entraîné une diminution substantielle des concentrations plasmatiques d'atazanavir (approximativement une diminution de 75 % de l'ASC, 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 de tacrolimus ainsi que de la fonction rénale (clairance de la créatinine) doit être effectuée, et la posologie du tacrolimus doit être ajustée si nécessaire.

Médicaments dont l'absorption est dépendante du pH

L'inhibition de l'acidité gastrique au cours du traitement avec l'ésoméprazole et d'autres IPP pourrait diminuer ou augmenter l'absorption de médicaments si celle-ci est dépendante du pH gastrique.
Comme avec les autres médicaments qui diminuent l'acidité intragastrique, l'absorption de certains médicaments, tels que le kétoconazole, l'itraconazole et l'erlotinib peut être diminuée alors que l'absorption de médicaments tels que la digoxine peut augmenter pendant le traitement par ésoméprazole. Un traitement concomitant avec de l'oméprazole (20 mg par jour) et de la digoxine chez des sujets sains a augmenté la biodisponibilité de la digoxine de 10 % (jusqu'à 30 % chez deux des dix sujets). La toxicité de la digoxine a été rarement rapportée. Cependant une attention particulière doit être portée lorsque l'ésoméprazole est donné à fortes doses chez des patients âgés. La surveillance thérapeutique de la digoxine doit donc être renforcée.

Médicaments métabolisés par le CYP2C19

L'ésoméprazole inhibe le CYP2C19, principal enzyme de métabolisation de l'ésoméprazole. De ce fait, lors d'une administration concomitante avec des médicaments métabolisés par le CYP2C19, tels que le diazépam, le citalopram, l'imipramine, la clomipramine, la phénytoïne, etc…, les concentrations plasmatiques de ces médicaments peuvent être augmentées et une réduction des doses peut être nécessaire. Ceci doit être particulièrement pris en compte lorsque l'ésoméprazole est prescrit pour un traitement à la demande.
Aucune étude d'interaction in vivo n'a été réalisée avec des fortes doses d'ESOVEL intraveineux à la posologie de 80 mg puis de 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 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 du 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.

Warfarine

Un essai clinique a montré que lors de l'administration orale 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 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 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 rapportées 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 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 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 l'ASCτ de l'oméprazole de 280 %.
Un ajustement systématique de la dose d'ésoméprazole n'est pas nécessaire dans l'une ou l'autre de ces situations.
Cependant, un ajustement de la dose doit être envisagé chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, et si un traitement au long cours est indiqué.

Médicaments qui induisent le CYP2C19 et/ou le CYP3A4

Des médicaments connus pour induire le CYP2C19 ou le CYP3A4 ou les deux (comme la rifampicine et le millepertuis) peuvent conduire à une diminution des taux sériques d'ésoméprazole par augmentation du métabolisme de l'ésoméprazole.

Population pédiatrique

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données cliniques lors de grossesses exposées à ESOVEL 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 ou 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. ESOVEL 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 (peu fréquent) 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 administré par voie orale ou intraveineuse et depuis sa mise sur le marché lors d'administration par voie orale. 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	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

Classes de Systèmes d'Organes	Fréquence	Effet indésirable
	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)
	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

*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 pouvant aller jusqu'à la cécité ont été décrits chez un nombre isolé de patients présentant une altération sévère de leur état général et ayant reçu de l'oméprazole (le racémique) par voie intraveineuse, essentiellement à fortes doses, sans qu'un lien de causalité n'ait été établi.

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 tolérance. Les résultats de tolérance sont en accord avec le profil de tolérance connu de l'ésoméprazole et aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le formulaire de déclaration FRILAB disponible sous l'onglet pharmacovigilance du site internet : www.frilab.ch

4.9. Surdosage

A ce jour, l'expérience relative à un surdosage volontaire est très limitée. Les symptômes décrits lors d'une prise d'une dose 280 mg par voie orale sont des symptômes gastro-intestinaux et des signes de fatigue. 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 donc n'est pas aisément dialysable. En cas de surdosage le traitement sera symptomatique et des mesures générales de support devront être utilisées.

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 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 reflux gastro-œsophagien (RGO) symptomatique. Les effets sont similaires, que l'ésoméprazole soit administré par voie orale ou par voie intraveineuse.
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 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 gastro-œsophagien 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.
Dans une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, des patients avec une hémorragie ulcéreuse gastroduodénale confirmée par endoscopie (Forrest Ia, Ib, IIa ou IIb, pour respectivement 9%, 43%, 38% et 10% des patients) ont été randomisés pour recevoir ESOVEL, solution pour perfusion (n=375) ou un placebo (n=389). Après hémostase endoscopique, les patients recevaient soit 80 mg d'ésoméprazole en perfusion intraveineuse de 30 minutes suivi par une perfusion continue de 8 mg/h pendant 72 heures, soit un placebo. Après la période initiale de 72 heures, tous les patients recevaient de L'ESOVEL 40 mg per os en ouvert pendant 27 jours pour réduire la sécrétion acide. La survenue d'une récidive hémorragique dans les 3 jours était de 5,9% dans le groupe traité par ESOVEL, comparé à 10,3% dans le groupe placebo. Après 30 jours de traitement, la survenue d'une récidive hémorragique dans le groupe traité par ESOVEL était de 7,7% versus 13, 6% dans le groupe placebo.
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 avec les résultats des examens 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 n'ayant pas de signification clinique.
Lors d'un traitement oral au long cours avec des anti-sécrétoires, des kystes glandulaires gastriques ont été rapportés avec une fréquence légèrement augmentée. Ces modifications, qui sont une conséquence physiologique d'une inhibition prononcée de la sécrétion acide, 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

Dans une étude contrôlée versus placebo (98 patients âgés de 1-11 mois), l'efficacité et la tolérance 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 ouverte) et 80 patients ont été inclus pour une durée de 4 semaines supplémentaires (double aveugle, phase d'arrêt de 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 pour une aggravation des symptômes).
Dans une étude contrôlée versus placebo (52 patients âgés de moins de 1 mois), l'efficacité et la tolérance ont été évaluées chez des patients ayant des symptômes de RGO. L'ésoméprazole 0,5 mg/kg une fois par jour a été administré par voie orale 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 de base).
Les résultats des études pédiatriques montrent également que l'ésoméprazole 0,5 mg/kg et 1 mg/kg, chez les nourrissons âgés de moins de 1 mois et entre 1-11 mois réduit le pourcentage moyen du temps passé avec un pH intra-œsophagien < 4.
Le profil de tolérance apparait 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

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 qui sont dits « 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

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.
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 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 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.

Genre

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 d'ésoméprazole. 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 avec un ulcère hémorragique ayant une insuffisance hépatique sévère, après un bolus initial de 80 mg, une dose maximale de 4 mg/h en perfusion intraveineuse continue administrée pendant 71,5 heures peut être suffisante.
L'ésoméprazole et ses principaux métabolites ne montrent pas de tendance à l'accumulation avec une seule prise par jour.

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients ayant une fonction rénale altérée.
Comme le rein est responsable de l'élimination des métabolites de l'ésoméprazole mais pas de l'élimination de la molécule mère, le métabolisme de l'ésoméprazole n'est pas modifié chez les patients avec insuffisance rénale.

Sujets âgés

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

Population pédiatrique

Dans une étude multinationale randomisée en ouvert de 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 Css, 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.

Age	**Dose**	**ASC (µmol*h/l)**	**$C_{ss,max}$ (µmol/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) 20mg (n=6) **	14.4 (7.2-42.3) 10.1 (7.2-13.7)	8.8 (3.4-29.4) 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 probable métaboliseur lent du CYP2C19 et un patient ayant pris un traitement concomitant avec un inhibiteur du CYP 3A4.
Les modèles prédictifs indiquent que la Css,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 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-dessous :
Les études de carcinogénèse par voie orale 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.
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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Solvant : Eau pour préparation injectable.

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés en rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre en flacon (verre) + 5 ml de solvant en ampoule (PEBD).
Boîte de 1 flacon et ampoule.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de 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 I.V. 40 mg
La solution pour injection I.V. (8mg/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 I.V. reconstituée est claire et incolore à jaune très pâle.
Perfusion 40 mg
La solution pour perfusion est préparée en dissolvant le contenu d'un flacon d'ésoméprazole 40 mg dans 100 ml d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour voie intraveineuse.
Perfusion 80 mg
La solution pour perfusion est préparée en dissolvant le contenu de deux flacons d'ésoméprazole 40 mg dans 100 ml 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 ET EXPLOITANT DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

FRILAB SA
17 RUE DES PIERRES DU NITON
1207 GENEVE - SUISSE

8. FABRICANT

SKYMAP PHARMACEUTICALS PVT. LTD
B-2, DEV BHOOMI INDUSTRIAL ESTATE, PUHANA IQBALPUR ROAD,
ROORKE 247667 DISTT. HARIDWAR, UTTARAKHAND - INDIA

9. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Mars 2026

10. DOSIMETRIE

Sans objet.

11. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II