

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Esomeprazole Viatris 20 mg gélules gastro-résistantes
Esomeprazole Viatris 40 mg gélules gastro-résistantes

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 20 mg d'ésoméprazole (sous forme d'ésoméprazole magnésium).
Chaque gélule contient 40 mg d'ésoméprazole (sous forme d'ésoméprazole magnésium).

Excipient à effet notoire :

Chaque gélule contient jusqu'à 45,58 mg de saccharose.
Chaque gélule contient jusqu'à 91,16 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule gastro-résistante.

20 mg :

Granulés blancs à blanc cassé dans des gélules de gélatine dures dotées d'un capuchon rose et d'un corps rose ayant une longueur de 15,8 mm ± 0,4 mm et une largeur de 5,85 mm ± 0,03 mm (approx.) et portant l'inscription 'Mylan' au-dessus de 'EM 20' en encre noire sur le capuchon et le corps.

40 mg :

Granulés blancs à blanc cassé dans des gélules de gélatine dures dotées d'un capuchon brun et d'un corps brun ayant une longueur de 19,3 mm ± 0,4 mm et une largeur de 6,93 mm ± 0,03 mm (approx.) et portant l'inscription 'Mylan' au-dessus de 'EM 40' en encre noire sur le capuchon et le corps.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Esomeprazole Viatris est indiqué dans les cas suivants :

Adultes

Maladie du reflux gastro-œsophagien (RGO)

- Traitement de l'œsophagite de reflux érosive
- Prise en charge à long terme des patients ayant guéri d'une œsophagite pour prévenir les récurrences
- Traitement symptomatique de la maladie du reflux gastro-œsophagien (RGO)

En association avec un schéma thérapeutique antibactérien approprié à l'éradication d'*Helicobacter pylori*

- Guérison des ulcères duodénaux associés à *Helicobacter pylori*

- Prévention des récurrences d'ulcères peptiques chez les patients atteints d'ulcères associés à la présence d'*Helicobacter pylori*.

Patients qui ont besoin d'un traitement chronique par AINS

- Guérison des ulcères gastriques associés à un traitement par AINS.
- Prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés à un traitement par AINS chez les patients à risque.

Traitement prolongé après une prévention par voie IV des récurrences hémorragiques d'ulcères peptiques.

Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison

Adolescents à partir de 12 ans

Maladie du reflux gastro-œsophagien (RGO)

- Traitement de l'œsophagite de reflux érosive
- Prise en charge à long terme des patients ayant guéri d'une œsophagite pour prévenir les récurrences
- Traitement symptomatique de la maladie du reflux gastro-œsophagien (RGO)

En association avec des antibiotiques dans le traitement de l'ulcère duodéal provoqué par *Helicobacter pylori*.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Maladie du reflux gastro-œsophagien (RGO)

- Traitement de l'œsophagite de reflux érosive
40 mg une fois par jour pendant 4 semaines.
Une période supplémentaire de traitement de 4 semaines est recommandée chez les patients dont l'œsophagite n'est pas guérie ou qui présentent des symptômes persistants.
- Prise en charge à long terme des patients ayant guéri d'une œsophagite pour prévenir les récurrences
20 mg une fois par jour.
- Traitement symptomatique de la maladie du reflux gastro-œsophagien (RGO)
20 mg une fois par jour chez les patients sans œsophagite. Si les symptômes ne sont pas maîtrisés au bout de 4 semaines, le patient doit subir un bilan complémentaire. Une fois que les symptômes ont disparu, l'administration de 20 mg une fois par jour suffit à les maîtriser. On peut utiliser un schéma à la demande, à raison de 20 mg une fois par jour si nécessaire. Chez les patients traités par AINS et courant un risque d'apparition d'ulcères gastriques et duodénaux, la recherche de la maîtrise des symptômes à l'aide d'un schéma à la demande n'est pas recommandée.

En association avec un schéma thérapeutique antibactérien approprié à l'éradication d'*Helicobacter pylori*

- Guérison des ulcères duodénaux associés à *Helicobacter pylori*
et

- Prévention des récurrences d'ulcères peptiques chez les patients atteints d'ulcères associés à la présence d'*Helicobacter pylori*

20 mg d'esomeprazole Viatris en même temps que 1 g d'amoxicilline et 500 mg de clarithromycine, chacun deux fois par jour pendant 7 jours.

Patients qui ont besoin d'un traitement chronique par AINS

- Guérison des ulcères gastriques associés à un traitement par AINS
La dose recommandée est de 20 mg une fois par jour. La durée du traitement est de 4 à 8 semaines.
- Prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés à un traitement par AINS chez les patients à risque
20 mg une fois par jour.

Traitement prolongé après une prévention par voie IV des récurrences hémorragiques d'ulcères peptiques

40 mg une fois par jour pendant 4 semaines après une prévention par voie IV des récurrences hémorragiques d'ulcères peptiques.

Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison

La dose initiale recommandée est de 40 mg d'esomeprazole Viatris deux fois par jour. La posologie doit ensuite être individualisée, et le traitement poursuivi aussi longtemps que l'état clinique l'indique. D'après les données cliniques disponibles, l'état de la majorité des patients peut être maîtrisé sous des posologies situées entre 80 et 160 mg d'esomeprazole par jour. En cas d'utilisation de doses quotidiennes supérieures à 80 mg par jour, l'administration doit être répartie en deux prises quotidiennes.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale. Du fait du caractère limité de l'expérience chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, ceux-ci doivent être traités avec précaution (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Un ajustement de la dose ne s'impose pas chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. En revanche, chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave, il convient de ne pas dépasser une posologie maximale de 20 mg d'esomeprazole Viatris (voir rubrique 5.2).

Patients âgés

Un ajustement de la dose ne s'impose pas chez les personnes âgées.

Population pédiatrique

Adolescents à partir de 12 ans

Maladie du reflux gastro-œsophagien (RGO)

- Traitement de l'œsophagite de reflux érosive
40 mg une fois par jour pendant 4 semaines.

Une période supplémentaire de traitement de 4 semaines est recommandée chez les patients dont l'œsophagite n'est pas guérie ou qui présentent des symptômes persistants.

- Prise en charge à long terme des patients ayant guéri d'une œsophagite pour prévenir les récurrences
20 mg une fois par jour.
- Traitement symptomatique de la maladie du reflux gastro-œsophagien (RGO)
20 mg une fois par jour chez les patients sans œsophagite. Si les symptômes ne sont pas maîtrisés au bout de 4 semaines, le patient doit subir un bilan complémentaire. Une fois que les symptômes ont disparu, l'administration de 20 mg une fois par jour suffit à les maîtriser.

Traitement de l'ulcère duodénal provoqué par *Helicobacter pylori*

Lors de la sélection d'un traitement combiné approprié, il convient de tenir compte des recommandations officielles nationales, régionales et locales en matière de résistance bactérienne, de durée de traitement (généralement 7 jours, mais parfois jusqu'à 14 jours) et d'utilisation appropriée des agents antibactériens. Le traitement doit être placé sous la surveillance d'un médecin spécialiste.

La recommandation posologique est la suivante :

Poids	Posologie
30 - 40 kg	Association avec deux antibiotiques : Esomeprazole Viatris 20 mg, amoxicilline 750 mg et clarithromycine 7,5 mg/kg de poids corporel, sont tous administrés ensemble à raison de deux fois par jour, pendant une semaine.
> 40 kg	Association avec deux antibiotiques : Esomeprazole Viatris 20 mg, amoxicilline 1 g et clarithromycine 500 mg sont tous administrés ensemble à raison de deux fois par jour, pendant une semaine.

Enfants de moins de 12 ans

D'autres formes de ce médicament peuvent être plus adaptées aux enfants.

Mode d'administration

Voie orale. Les gélules doivent être avalées entières avec un liquide. Elles ne peuvent être ni mâchées ni écrasées. Pour les patients qui éprouvent des difficultés à avaler, les gélules peuvent également être ouvertes, et les granulés mélangés dans un demi-verre d'eau non gazeuse. Aucun autre liquide ne peut être utilisé, car l'enrobage gastro-résistant risquerait de se dissoudre. Il convient de boire le liquide contenant les granulés immédiatement ou dans les 30 minutes qui suivent. Il faut ensuite rincer le verre avec un demi-verre d'eau et le boire. Les granulés ne peuvent être ni mâchés ni écrasés.

Pour les patients qui n'arrivent pas à avaler, les gélules peuvent être ouvertes, et les granulés mélangés dans de l'eau non gazeuse avant d'être administrés par une sonde gastrique. Il est important de tester l'adéquation de la seringue et de la sonde choisies. Pour les instructions de préparation et d'administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

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

L'ésoméprazole ne doit pas être utilisé en concomitance avec le nelfinavir (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En présence d'un quelconque symptôme d'alarme (p. ex. importante perte de poids non intentionnelle, vomissements répétés, dysphagie, hématomèse ou méléna) et en cas de suspicion ou de présence d'un ulcère gastrique, il convient d'exclure une malignité, car le traitement par Esomeprazole Viatriis peut soulager les symptômes et retarder le diagnostic.

Utilisation à long terme

Les patients traités à long terme (en particulier depuis plus d'un an) doivent faire l'objet d'une surveillance régulière.

Traitement à la demande

Il faut avertir les patients qui suivent un traitement à la demande qu'ils doivent contacter leur médecin si leurs symptômes changent de nature.

Éradication d'*Helicobacter pylori*

Au moment de prescrire de l'ésoméprazole pour une éradication d'*Helicobacter pylori*, il convient d'envisager les éventuelles interactions des divers composants actifs de la triple thérapie. Comme la clarithromycine est un puissant inhibiteur du CYP3A4, ses contre-indications et interactions doivent être gardées à l'esprit au moment d'utiliser la triple thérapie chez des patients qui prennent en outre d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4, comme le cisapride.

Infections gastro-intestinales

Un traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut entraîner une légère augmentation du risque d'infection gastro-intestinale, à *Salmonella* ou *Campylobacter* par exemple (voir rubrique 5.1).

L'absorption de la vitamine B₁₂

Comme tous les médicaments qui bloquent l'acidité, l'ésoméprazole est susceptible de réduire l'absorption de la vitamine B₁₂ (cyanocobalamine) sous l'effet d'une hypo- ou d'une achlorhydrie. Il faut en tenir compte chez les patients présentant des réserves réduites ou des facteurs de risque de réduction de l'absorption de la vitamine B₁₂ en traitement prolongé.

Hypomagnésiémie

Une hypomagnésiémie sévère a été rapportée chez des patients traités pendant au moins trois mois, et dans la plupart des cas pendant un an, par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tels que l'ésoméprazole. Des manifestations graves d'hypomagnésiémie telles que fatigue, tétanie, délire, convulsions, étourdissements et arythmie ventriculaire peuvent se produire, mais elles peuvent débuter de manière insidieuse et être négligées. Chez la plupart des patients affectés, l'hypomagnésiémie s'est améliorée après la recharge en magnésium et l'arrêt de l'IPP.

Pour les patients dont on prévoit qu'ils seront sous traitement prolongé ou qui prennent des IPP avec de la digoxine ou des médicaments susceptibles de provoquer une hypomagnésiémie (par ex., les diurétiques), les professionnels de la santé doivent envisager de mesurer les taux de magnésium avant de commencer le traitement par IPP et périodiquement pendant le traitement.

Risque de fracture

Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à doses élevées et pendant des périodes prolongées (> 1 an), peuvent augmenter modérément le risque de fracture de la hanche, du poignet et de la colonne vertébrale, surtout chez les sujets âgés ou en présence d'autres facteurs de risque reconnus. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40%. Une partie de cette augmentation peut être due à d'autres facteurs de risque. Les patients à risque d'ostéoporose doivent recevoir des soins conformes aux directives cliniques actuelles et ils doivent prendre une quantité appropriée de vitamine D et de calcium.

Association avec d'autres médicaments

La coadministration d'ésoméprazole et d'atazanavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). Si on juge que l'utilisation de l'atazanavir avec un inhibiteur de la pompe à protons est inévitable, une étroite surveillance clinique est recommandée, ainsi qu'une augmentation de la posologie de l'atazanavir à 400 mg, à compléter par 100 mg de ritonavir ; ne pas dépasser la posologie de 20 mg d'ésoméprazole par jour.

L'ésoméprazole est un inhibiteur du CYP2C19. Lors de l'instauration ou de l'arrêt d'un traitement par ésoméprazole, il convient d'envisager le risque d'interactions avec les médicaments métabolisés par le CYP2C19. Une interaction est observée entre le clopidogrel et l'oméprazole (voir rubrique 4.5). La pertinence clinique de cette interaction n'est pas établie. Par mesure de précaution, l'utilisation concomitante d'ésoméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée.

Au moment de prescrire de l'ésoméprazole pour une thérapie à la demande, il convient d'envisager les implications des interactions avec d'autres produits pharmaceutiques liées à des fluctuations des concentrations plasmatiques d'ésoméprazole (voir rubrique 4.5).

Saccharose

Ce médicament contient du saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

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

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 Esomeprazole Viatrix. 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.

Interférence avec les tests de laboratoire

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

initiale, les mesures doivent être répétées 14 jours après l'arrêt du traitement par inhibiteur de la pompe à protons.

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

Effets de l'ésoméprazole sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Inhibiteurs de la protéase

On a signalé que l'oméprazole interagissait avec certains inhibiteurs de la protéase. L'importance clinique et les mécanismes derrière ces interactions ne sont pas toujours connus. Une élévation du pH gastrique pendant un traitement par oméprazole peut modifier l'absorption des inhibiteurs de la protéase. D'autres mécanismes possibles d'interactions font intervenir l'inhibition du CYP 2C19.

En ce qui concerne l'atazanavir et le nelfinavir, des baisses des taux sériques ont été signalées lors de leur utilisation avec l'oméprazole, et cette administration concomitante n'est donc pas recommandée. L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) et d'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg à des volontaires sains a induit une réduction considérable de l'exposition à l'atazanavir (diminution d'environ 75 % de l'ASC, de la C_{max} et de la C_{min}). Une augmentation de la dose d'atazanavir à 400 mg n'a pas permis de neutraliser l'effet de l'oméprazole sur l'exposition à l'atazanavir. L'administration simultanée d'oméprazole (20 mg une fois par jour) et d'atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg à des volontaires en bonne santé a provoqué une diminution d'environ 30 % de l'exposition à l'atazanavir par comparaison à l'exposition observée sous atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg une fois par jour sans administration d'oméprazole 20 mg une fois par jour. La coadministration d'oméprazole (40 mg une fois par jour) réduisait les valeurs moyennes de l'ASC, de la C_{max} et la C_{min} du nelfinavir de 36 à 39 %, tandis qu'elle diminuait de 75 à 92 % les valeurs moyennes de l'ASC, de la C_{max} et la C_{min} du métabolite M8 pharmacologiquement actif. Étant donné le caractère similaire des effets pharmacodynamiques et des propriétés pharmacocinétiques de l'oméprazole et de l'ésoméprazole, l'administration concomitante d'ésoméprazole et d'atazanavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4), tandis que l'administration concomitante d'ésoméprazole et de nelfinavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Quant au saquinavir (administré en concomitance avec le ritonavir), des hausses des taux sériques (de 80 à 100 %) ont été signalées lors d'un traitement concomitant par oméprazole (40 mg une fois par jour). Le traitement par oméprazole, 20 mg une fois par jour, n'exerçait aucun effet sur l'exposition au darunavir (associé au ritonavir) ou à l'amprénavir (associé au ritonavir). Un traitement par ésoméprazole, 20 mg une fois par jour, n'avait pas d'effet sur l'exposition à l'amprénavir (avec ou sans administration simultanée de ritonavir). Un traitement par oméprazole, 40 mg une fois par jour, n'avait aucun effet sur l'exposition au lopinavir (administré en concomitance avec le ritonavir).

Méthotrexate

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

Tacrolimus

Il a été signalé que l'administration concomitante d'ésoméprazole augmente les taux sériques de tacrolimus. Une surveillance plus étroite des concentrations de tacrolimus et de la fonction

rénale (clairance de la créatinine) doit être mise en place, et la posologie de tacrolimus sera ajustée si nécessaire.

Médicaments dont l'absorption dépend du pH

L'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique au cours d'un traitement avec l'ésoméprazole et d'autres IPPs pourrait diminuer ou augmenter l'absorption de médicaments dont l'absorption dépend du pH gastrique. Comme avec les autres médicaments qui diminuent l'acidité intragastrique, l'absorption de médicaments tels que le kétoconazole, l'itraconazole et l'erlotinib peut diminuer et l'absorption de la digoxine peut augmenter au cours d'un traitement par l'ésoméprazole. Un traitement concomitant par oméprazole (20 mg par jour) et digoxine administré à des sujets en bonne santé a augmenté de 10 % la biodisponibilité de la digoxine (jusqu'à 30 % chez deux sujets sur dix). De rares cas de toxicité à la digoxine ont été signalés. Il convient toutefois d'être prudent quand on administre des doses élevées d'ésoméprazole à des patients âgés. La surveillance du traitement par digoxine doit alors être renforcée.

Médicaments métabolisés par le CYP2C19

L'ésoméprazole inhibe le CYP2C19, principale enzyme métabolisant l'ésoméprazole. Dès lors, l'association d'ésoméprazole avec des médicaments métabolisés par le CYP2C19, comme le diazépam, le citalopram, l'imipramine, la clomipramine, la phénytoïne, etc., est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de ces médicaments, et une réduction posologique pourrait s'imposer. Il faut tout particulièrement y songer au moment de prescrire l'ésoméprazole pour une thérapie à la demande.

Diazépam

L'administration concomitante de 30 mg d'ésoméprazole entraîne un ralentissement de 45 % de la clairance du diazépam, substrat du CYP2C19.

Phénytoïne

La prescription simultanée de 40 mg d'ésoméprazole provoquait une hausse de 13 % des taux plasmatiques minimaux de phénytoïne chez des patients épileptiques. Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques de phénytoïne quand un traitement par ésoméprazole est instauré ou arrêté.

Voriconazole

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

Cilostazol

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

Cisapride

Chez des volontaires en bonne santé, l'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole entraîne un accroissement de 32 % de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) et un allongement de 31 % de la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$), mais sans élévation significative des taux plasmatiques maximaux du cisapride. Le léger allongement de l'espace QTc observé après l'administration isolée de cisapride ne s'accroît pas lors de l'association de ce médicament avec l'ésoméprazole (voir également rubrique 4.4).

Warfarine

L'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole à des patients traités par warfarine dans un essai clinique a révélé que les temps de coagulation restaient dans la fourchette acceptée. Depuis la mise sur le marché, quelques cas isolés d'élévation cliniquement significative du RNI ont toutefois été signalés lors de traitements concomitants. Une surveillance est donc recommandée au moment d'instaurer ou de terminer un traitement concomitant par ésoméprazole au cours d'une thérapie par la warfarine ou un autre dérivé coumarinique.

Clopidogrel

Les résultats des études menées chez des sujets en bonne santé ont mis au jour une interaction pharmacocinétique (PK) / pharmacodynamique (PD) entre le clopidogrel (dose d'attaque de 300 mg, suivie d'une dose d'entretien de 75 mg par jour) et l'ésoméprazole (dose orale de 40 mg par jour), entraînant une diminution de l'exposition au métabolite actif de clopidogrel de 40 % en moyenne et une diminution de l'inhibition maximale de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP) de 14 % en moyenne.

Lorsque, dans une étude chez des sujets en bonne santé, le clopidogrel était administré en même temps qu'une association à doses fixes de 20 mg d'ésoméprazole + 81 mg d'AAS, l'exposition au métabolite actif du clopidogrel était réduite de près de 40 % en comparaison à l'administration du clopidogrel seul. Cependant, les niveaux maximum d'inhibition de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP) observés chez ces sujets étaient identiques dans le groupe clopidogrel seul et dans le groupe clopidogrel + association fixe (ésoméprazole + AAS).

Les répercussions cliniques d'une interaction PK/PD de l'ésoméprazole en termes d'événements cardiovasculaires majeurs ont fait l'objet de données contradictoires, rapportées dans le cadre tant d'études observationnelles que d'études cliniques. Par précaution, l'utilisation concomitante de clopidogrel doit être déconseillée.

Médicaments étudiés sans interactions cliniquement pertinentes

Amoxicilline et quinidine

L'ésoméprazole s'est avéré n'exercer aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de l'amoxicilline et de la quinidine.

Naproxène ou Rofécoxib

Les études évaluant l'administration concomitante d'ésoméprazole avec le naproxène ou le rofécoxib n'ont pas révélé d'interactions pharmacocinétiques cliniquement pertinentes à court terme.

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'ésoméprazole

Médicaments inhibant le CYP2C19 et/ou le CYP3A4

L'ésoméprazole est métabolisé par les CYP2C19 et CYP3A4. L'administration concomitante d'ésoméprazole et d'un inhibiteur du CYP3A4, à savoir la clarithromycine (500 mg 2 fois par jour), doublait l'exposition (ASC) à l'ésoméprazole. Celle-ci peut même plus que doubler en cas d'administration simultanée d'ésoméprazole et d'un produit inhibant à la fois les CYP2C19 et CYP3A4. Le voriconazole, inhibiteur des CYP2C19 et CYP3A4, augmentait l'ASC_r de l'oméprazole de 280 %. Un ajustement de la dose d'ésoméprazole ne s'impose pas systématiquement dans ces situations. En revanche, il faut envisager une adaptation en cas d'insuffisance hépatique grave et si un traitement à long terme est indiqué.

Médicaments induisant le CYP2C19 et/ou le CYP3A4

Il est possible que les médicaments connus pour induire le CYP2C19 ou le CYP3A4 ou les deux (comme la rifampicine et le millepertuis) diminuent les taux sériques d'ésoméprazole en accélérant son métabolisme.

Population pédiatrique

Les études d'interaction ont uniquement été réalisées chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données cliniques concernant les grossesses exposées à l'ésoméprazole sont insuffisantes. Les résultats d'études épidémiologiques portant sur un plus grand nombre de grossesses exposées au mélange racémique, l'oméprazole, ne mettent en évidence aucun effet malformatif ni toxique pour le fœtus. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects de l'ésoméprazole sur le développement embryonnaire et fœtal. Il en est de même en ce qui concerne les effets du mélange racémique sur la grossesse, la parturition ou le développement postnatal. La prudence est de rigueur en cas de prescription chez la femme enceinte.

Dans une quantité modérée de données portant sur les femmes enceintes (entre 300 et 1 000 grossesses), l'ésoméprazole n'a été associé à aucune toxicité responsable de malformations et à aucune toxicité fœtale/néonatale.

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

Allaitement

On ignore si l'ésoméprazole est excrété dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de l'ésoméprazole chez les nouveau-nés/nourrissons. Esomeprazole Viatris ne doit donc pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal avec le mélange racémique oméprazole, administré par voie orale, n'ont pas mis en évidence d'effets sur la fertilité.

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

L'ésoméprazole n'a qu'une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables tels que des étourdissements (peu fréquents) et une vision floue (rare) ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Si les patients présentent de tels symptômes, ils doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le cadre des études cliniques (mais aussi durant la surveillance post-commercialisation) sont les céphalées, les douleurs abdominales, les diarrhées et les nausées. En outre, le profil de sécurité est comparable pour les différents groupes d'âge, formulations, indications thérapeutiques et populations de patients. Aucun effet indésirable lié à la dose n'a été identifié.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables médicamenteux suivants ont été identifiés ou soupçonnés dans le programme d'essais cliniques de l'ésoméprazole et depuis la mise sur le marché. Aucun ne s'est avéré lié à la dose.

Les effets sont classés par ordre de fréquence :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$)

Très rare ($< 1/10000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Résumé des caractéristiques du produit

	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique			Leucopénie, thrombocytopénie	Agranulocytose, pancytopenie	
Affections du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité, p. ex. fièvre, angioœdème et réaction/choc anaphylactique		
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Œdème périphérique	Hyponatrémie		Hypomagnésémie (voir rubrique 4.4), une hypomagnésémie sévère peut être corrélée avec une hypocalcémie. L'hypomagnésémie peut aussi être associée à une hypokaliémie
Affections psychiatriques		Insomnies	Agitation, confusion, dépression	Agressivité, hallucinations	
Affections du système nerveux	Céphalées	Étourdissements, paresthésie, somnolence	Troubles du goût		
Affections oculaires			Vision floue		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertige			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Bronchospasme		
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, constipation, diarrhée, flatulence, nausées/vomissements, polypes des glandes fundiques (bénins)	Sécheresse buccale	Stomatite, candidose gastro-intestinale		Colite microscopique

Affections hépatobiliaires		Augmentation du taux d'enzymes hépatiques	Hépatite avec ou sans ictère	Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients déjà atteints d'une maladie hépatique	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Dermatite, prurit, éruption cutanée, urticaire	Alopécie, photosensibilité	Érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (NET)	Lupus érythémateux cutané subaigu (voir rubrique 4.4)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale (voir rubrique 4.4)	Arthralgies, myalgies	Faiblesse musculaire	
Affections du rein et des voies urinaires				Néphrite interstitielle ; chez certains patients, une défaillance rénale a été rapportée concomitamment	
Affections des organes de reproduction et du sein				Gynécomastie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Malaise, augmentation de la transpiration		

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 :

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
 Division Vigilance
 Boîte Postale 97
 1000 Bruxelles
 Madou
 Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
 e-mail : adr@afmps.be

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

L'expérience disponible à ce jour en matière de surdosage délibéré est très limitée. Les symptômes décrits lors d'une prise de 280 mg consistaient en symptômes gastro-intestinaux et faiblesse. Les doses uniques de 80 mg d'ésoméprazole se sont révélées sans conséquence. Aucun antidote spécifique n'est connu. L'ésoméprazole est largement lié aux protéines plasmatiques et n'est donc pas facilement dialysable. Comme dans tout cas de surdosage, il faut instaurer un traitement symptomatique et mettre en place des mesures de soutien générales.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les troubles liés à l'acide gastrique, Inhibiteurs de la pompe à protons, code ATC : A02B C05.

L'ésoméprazole, S-isomère de l'oméprazole, réduit la sécrétion d'acide gastrique par un mécanisme d'action spécifique et ciblé. Il s'agit d'un inhibiteur spécifique de la pompe à protons de la cellule pariétale. Les deux isomères R et S de l'oméprazole présentent une activité pharmacodynamique similaire.

Mécanisme d'action

L'ésoméprazole est une base faible qui est concentrée et convertie en la forme active dans le milieu hautement acide des canalicules sécrétoires de la cellule pariétale, où il inhibe l'enzyme H⁺K⁺-ATPase de la pompe à protons et par conséquent la sécrétion d'acide tant basale que stimulée.

Effets pharmacodynamiques

Après l'administration orale d'ésoméprazole 20 mg et 40 mg, l'effet commence dans l'heure. En cas d'administration répétée de doses de 20 mg d'ésoméprazole une fois par jour pendant cinq jours, le taux maximal moyen de production d'acide observé après une stimulation à la pentagastrine quand on le mesure 6 à 7 heures après l'administration du jour cinq se révèle réduit de 90%.

Après cinq jours d'administration orale de 20 mg et 40 mg d'ésoméprazole, le pH intragastrique reste supérieur à 4 pendant une période moyenne de 13 et 17 heures, respectivement, sur une période de 24 heures chez les patients qui présentent un RGO symptomatique. La proportion de patients conservant un pH intragastrique supérieur à 4 pendant au moins 8, 12 et 16 heures atteignait respectivement 76%, 54% et 24% parmi les personnes traitées par ésoméprazole 20 mg. Les proportions correspondantes observées sous ésoméprazole 40 mg étaient de 97%, 92% et 56%.

L'utilisation de l'ASC comme paramètre de substitution à la concentration plasmatique a révélé une relation entre l'inhibition de la sécrétion d'acide et l'exposition.

La guérison de l'œsophagite de reflux par l'ésoméprazole 40 mg survient chez environ 78% des patients après quatre semaines, et chez 93% après huit semaines.

Une semaine de traitement par l'ésoméprazole, 20 mg 2 fois par jour associé aux antibiotiques appropriés permet d'éradiquer *H. pylori* avec succès chez environ 90 % des patients.

Après un traitement d'éradication d'une semaine, il est inutile de passer à une monothérapie par des médicaments antisécrétoires pour obtenir une guérison efficace d'ulcère et une résolution des symptômes en cas d'ulcères duodénaux non compliqués.

Dans une étude clinique randomisée, à double insu et contrôlée par placebo, des patients présentant des saignements provenant d'ulcères peptiques de grade Forrest Ia, Ib, IIa ou IIb (9%, 43%, 38% et 10% respectivement) et confirmés par endoscopie ont été randomisés pour recevoir soit une solution pour perfusion d'ésoméprazole (n = 375) soit un placebo (n = 389). Après une hémostase endoscopique, ces personnes ont reçu 80 mg d'ésoméprazole par une perfusion intraveineuse de 30 minutes suivie d'une perfusion continue de 8 mg par heure ou un placebo pendant 72 heures. Après la période initiale de 72 heures, tous les patients ont reçu en ouvert 40 mg d'ésoméprazole oral pendant 27 jours pour obtenir une inhibition de la production d'acide. Des récurrences de saignements dans les 3 jours ont été observées chez 5,9% des patients dans le groupe ésoméprazole et chez 10,3% des patients dans le groupe placebo. Trente jours après le traitement, ces taux atteignaient respectivement 7,7% pour le groupe ésoméprazole et 13,6% pour le groupe placebo.

Pendant le traitement par des médicaments antisécrétoires, la concentration sérique de gastrine augmente en réaction à la diminution de la sécrétion d'acide. De même, le taux de CgA augmente à cause de la diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation du taux de CgA peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines.

D'après des données publiées, la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons devrait être interrompue entre 5 jours et 2 semaines avant de mesurer le taux de CgA. Le but est de permettre un retour à la normale des taux de CgA qui auraient été artificiellement augmentés par la prise d'IPP.

Une élévation du nombre de cellules ECL, éventuellement liée à la hausse des taux sériques de gastrine, était observée à la fois chez les adultes et chez les enfants traités à long terme par ésoméprazole. Ces observations sont considérées comme étant dénuées de signification clinique.

Une légère augmentation de la fréquence d'apparition de kystes glandulaires gastriques a été décrite à l'occasion de traitements prolongés par des médicaments antisécrétoires. Ces variations, qui sont la conséquence physiologique de la puissante inhibition de la sécrétion d'acide, sont bénignes et semblent réversibles.

Tous les moyens de réduction de l'acidité gastrique, y compris les inhibiteurs de la pompe à protons, augmentent la population dans l'estomac des bactéries normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Le traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut légèrement augmenter le risque d'infection gastro-intestinale, p. ex. à *Salmonella* et *Campylobacter* et, chez les patients hospitalisés, peut-être aussi à *Clostridium difficile*.

Efficacité clinique

Dans deux études utilisant la ranitidine comme comparateur actif, l'effet de l'ésoméprazole s'est avéré guérir plus efficacement les ulcères gastriques des patients traités par AINS, y compris les AINS COX-2 sélectifs.

Dans deux études utilisant un placebo comme comparateur, l'ésoméprazole prévenait plus efficacement l'apparition d'ulcères gastriques et duodénaux chez les patients recevant des AINS (âge supérieur à 60 ans et/ou antécédent d'ulcère), y compris les AINS COX-2 sélectifs.

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'ésoméprazole est acidolabile et s'administre par voie orale sous la forme de granulés à enrobage entérique. La conversion en R-isomère est négligeable *in vivo*. L'absorption de l'ésoméprazole est rapide, les taux plasmatiques maximaux étant observés 1 à 2 heures environ après la prise. La biodisponibilité absolue atteint 64% après une administration unique de 40 mg et passe à 89% en cas d'administration unique répétée. Pour l'ésoméprazole 20 mg, les valeurs correspondantes sont de respectivement 50% et 68%. La prise de nourriture a pour double conséquence de retarder et de réduire l'absorption de l'ésoméprazole, mais ce phénomène n'influence pas de façon significative l'effet de l'ésoméprazole sur l'acidité intragastrique.

Distribution

Le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre chez les sujets en bonne santé est d'environ 0,22 l/kg de poids corporel. L'ésoméprazole est lié à 97 % aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

L'ésoméprazole est complètement métabolisé par le système du cytochrome P450 (CYP). La majeure partie du métabolisme de l'ésoméprazole dépend du CYP2C19 polymorphe, responsable de la formation des métabolites hydroxylés et déméthylés de l'ésoméprazole. La partie restante est traitée par un autre isoforme spécifique, à savoir le CYP3A4, responsable de la formation d'ésoméprazole sulfone, principal métabolite plasmatique.

Élimination

Les paramètres repris ci-dessous reflètent principalement la pharmacocinétique telle qu'elle se présente chez les individus possédant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle, c'est-à-dire les métaboliseurs rapides.

La clairance plasmatique totale avoisine les 17 l/h après une dose unique et les 9 l/h en cas d'administration répétée. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 1,3 heure environ après une administration unique répétée. L'ésoméprazole est complètement éliminé du plasma entre les administrations, et on ne remarque aucune tendance à l'accumulation en cas d'administration unique répétée.

Les principaux métabolites de l'ésoméprazole n'exercent aucun effet sur la sécrétion d'acide gastrique. Près de 80% d'une dose orale d'ésoméprazole sont excrétés sous la forme de

métabolites dans l'urine, le reste passe dans les fèces. Moins de 1% de la substance mère se retrouve dans l'urine.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique de l'ésoméprazole a été étudiée à des posologies allant jusqu'à 40 mg 2 fois par jour. L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps s'accroît en cas d'administration répétée d'ésoméprazole. Cette augmentation dépend de la dose et entraîne une augmentation plus que proportionnelle de l'ASC en cas d'administration répétée. Cette dépendance vis-à-vis du temps et de la posologie est due à une diminution du métabolisme de premier passage et de la clairance systémique sous l'effet probable d'une inhibition de l'enzyme CYP2C19 par l'ésoméprazole et/ou son métabolite sulfone.

Populations particulières de patients

Métaboliseurs lents

Environ $2,9 \pm 1,5\%$ de la population ne possèdent pas d'enzyme CYP2C19 fonctionnelle et sont appelés métaboliseurs lents. Chez ces individus, il est probable que l'ésoméprazole soit principalement catalysé par le CYP3A4. Après l'administration unique répétée de 40 mg d'ésoméprazole, la valeur moyenne de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps était environ 100% plus élevée chez les métaboliseurs lents que chez les sujets disposant d'une enzyme CYP2C19 fonctionnelle (métaboliseurs rapides). Les concentrations plasmatiques maximales moyennes étaient augmentées de 60% environ. Ces données n'ont aucune implication sur la posologie de l'ésoméprazole.

Sexe

Après l'administration d'une dose unique de 40 mg d'ésoméprazole, la valeur moyenne de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps est près de 30% plus élevée chez les femmes que chez les hommes. En revanche, aucune différence liée au sexe n'est observée en cas d'administration unique répétée. Ces données n'ont aucune implication sur la posologie de l'ésoméprazole.

Insuffisance hépatique

Le métabolisme de l'ésoméprazole chez les patients atteints de dysfonction hépatique légère à modérée peut être altéré. La vitesse du métabolisme est réduite chez les patients qui présentent une dysfonction hépatique grave, avec pour résultat un doublement de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique de l'ésoméprazole en fonction du temps. Il convient donc de ne pas administrer plus de 20 mg aux patients atteints d'une dysfonction grave. L'ésoméprazole et ses principaux métabolites ne montrent aucune tendance à l'accumulation en cas d'administration unique.

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été menée sur les patients atteints d'insuffisance rénale. Comme le rein est responsable de l'excrétion des métabolites de l'ésoméprazole, mais pas de l'élimination de la substance mère, on ne s'attend à aucun changement du métabolisme de l'ésoméprazole chez les patients insuffisants rénaux.

Patients âgés

Le métabolisme de l'ésoméprazole n'est pas significativement modifié chez les personnes âgées (71 à 80 ans).

Population pédiatrique

Adolescents de 12 à 18 ans :

Après l'administration répétée de doses de 20 mg et 40 mg d'ésoméprazole, l'exposition totale (ASC) et le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale du médicament (t_{max}) étaient similaires chez les personnes âgées de 12 à 18 ans et chez les adultes pour ces deux doses d'ésoméprazole.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique :

Les études de carcinogénicité portant sur l'administration du mélange racémique à des rats ont révélé une hyperplasie des cellules ECL gastriques et des carcinoïdes. Ces effets gastriques chez le rat résultent de l'hypergastrinémie continue et prononcée, secondaire à la réduction de la production d'acide gastrique, et s'observent lorsque les rats sont traités à long terme par des inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau

Sphères de sucre (contenant du saccharose et de l'amidon de maïs)
Crospovidone
Hydroxypropylcellulose
Hydroxyde de sodium

Sous-enrobage

Mannitol
Saccharose

Enrobage entérique

Polymère d'acide méthacrylique – éthylacrylate (1:1) en dispersion à 30 %
Citrate de triéthyle
Monostéarate de glycérol
Polysorbate 80

Lubrification

Talc

Capuchon et corps de la gélule

Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172) (uniquement le dosage de 40 mg)
Dioxyde de titane (E171)
Gélatine
Eau purifiée

Laurylsulfate de sodium

Encre d'impression

Gomme-laque

Propylène glycol

Solution d'ammoniac concentrée

Oxyde de fer noir E172

Hydroxyde de potassium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquettes : 18 mois.

Flacons : 18 mois. À utiliser dans les 3 mois après première ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquette : À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Flacon : À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en OPA-Al-PVC/Al contenant 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 ou 100 gélules.

Flacon en HDPE avec bouchon blanc opaque en PP contenant 7, 14, 28, 30, 56, 98 ou 100 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Administration par sonde gastrique :

- Ouvrir la gélule et verser les granulés dans une seringue adéquate, puis remplir la seringue d'environ 25 ml d'eau et d'environ 5 ml d'air. Pour certaines sondes, une dispersion dans 50 ml d'eau s'impose pour empêcher les granulés d'obstruer la sonde.
- Agiter immédiatement la seringue pour distribuer les granulés de façon égale dans la suspension.
- Tenir la seringue, pointe vers le haut, et vérifier que cette pointe n'est pas bouchée.
- Fixer la seringue à la sonde tout en conservant la position décrite ci-dessus.
- Agiter la seringue et l'orienter avec la pointe vers le bas. Injecter immédiatement 5 à 10 ml dans la sonde. Retourner la seringue après l'injection et la secouer (la seringue doit rester pointée vers le haut pour éviter que son extrémité ne se bouche).
- Tourner la seringue pointe vers le bas et injecter immédiatement une nouvelle quantité de 5 à 10 ml dans la sonde. Répéter cette procédure jusqu'à ce que la seringue soit vide.

- Remplir la seringue de 25 ml d'eau et 5 ml d'air et répéter l'étape 5 si nécessaire pour rincer tout sédiment éventuel laissé dans la seringue. Pour certaines sondes, il faut utiliser 50 ml d'eau.

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

Viatrix GX
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE :

20 mg :

Plaquette : BE391142

Flacon : BE391151

40 mg :

Plaquette : BE391167

Flacon : BE391176

LU :

20 mg : 2011110014

- 0629869: 1*7 GELUL.SS BLIST.
- 0629872: 1*14 GELUL.SS BLIST.
- 0629886: 1*15 GELUL.SS BLIST.
- 0629905: 1*28 GELUL.SS BLIST.
- 0629919: 1*30 GELUL.SS BLIST.
- 0629922: 1*50 GELUL.SS BLIST.
- 0629936: 1*60 GELUL.SS BLIST.
- 0629953: 1*90 GELUL.SS BLIST.
- 0629967: 1*98 GELUL.SS BLIST.
- 0629971: 1*100 GELUL.SS BLIST.
- 0629984: 1*7 GELUL.(FL.)
- 0629998: 1*14 GELUL.(FL.)
- 0630002: 1*28 GELUL.(FL.)
- 0630016: 1*30 GELUL.(FL.)
- 0630033: 1*56 GELUL.(FL.)
- 0630047: 1*98 GELUL.(FL.)
- 0630051: 1*100 GELUL.(FL.)
- 0642391: 1*56 GELUL.SS BLIST.

40 mg : 2011110015

- 0630064: 1*7 GELUL.SS BLIST.
- 0630078: 1*14 GELUL.SS BLIST.
- 0630081: 1*15 GELUL.SS BLIST.
- 0630095: 1*28 GELUL.SS BLIST.

Résumé des caractéristiques du produit

- 0630101: 1*30 GELUL.SS BLIST.
- 0630114: 1*50 GELUL.SS BLIST.
- 0630128: 1*60 GELUL.SS BLIST.
- 0630131: 1*90 GELUL.SS BLIST.
- 0630145: 1*98 GELUL.SS BLIST.
- 0630159: 1*100 GELUL.SS BLIST.
- 0630162: 1*7 GELUL.(FL.)
- 0630176: 1*14 GELUL.(FL.)
- 0630193: 1*28 GELUL.(FL.)
- 0630209: 1*30 GELUL.(FL.)
- 0630212: 1*56 GELUL.(FL.)
- 0630226: 1*98 GELUL.(FL.)
- 0630243: 1*100 GELUL.(FL.)
- 0642406: 1*56 GELUL.SS BLIST.

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

Date de première autorisation : 05/05/2011
Date de dernier renouvellement : 21/12/2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

06/2023
Date d'approbation : 06/2023