

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Esomeprazole Teva 20 mg gélules gastrorésistantes
Esomeprazole Teva 40 mg gélules gastrorésistantes

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule gastrorésistante contient 20 mg d'ésoméprazole (sous la forme d'ésoméprazole magnésium dihydraté).

Chaque gélule gastrorésistante contient 40 mg d'ésoméprazole (sous la forme d'ésoméprazole magnésium dihydraté).

Excipient à effet notoire:

	Gélules gastrorésistantes 20 mg	Gélules gastrorésistantes 40 mg
saccharose	28,46-32,56 mg	56,93-65,11 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule gastrorésistante

20 mg : le corps et la coiffe sont de couleur légèrement rose ; les gélules contiennent des granulés blancs à presque blancs. Taille de la gélule : no. 3.

40 mg : le corps et la coiffe sont rose pâle ; les gélules contiennent des granulés blancs à presque blancs. Taille de la gélule : no. 1.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Les gélules Esomeprazole Teva sont indiquées chez l'adulte dans :

Le reflux gastro-œsophagien (RGO)

- traitement de l'œsophagite de reflux au stade érosif
- traitement à long terme des patients, après guérison de l'œsophagite, dans le but d'éviter des récurrences
- traitement symptomatique de la maladie du reflux gastro-œsophagien (RGO)

En association avec un traitement antibactérien approprié pour l'éradication d'*Helicobacter pylori* et

- la cicatrisation de l'ulcère duodéal associé à la présence d'*Helicobacter pylori* et

- la prévention de la récurrence d'ulcères peptiques chez les patients souffrant d'ulcères associés à la présence d'*Helicobacter pylori*

Patients requérant un traitement chronique à base d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS.

Prévention des ulcères gastrique et duodéal associés à la prise d'AINS chez les patients à risque.

Traitement de prolongation après la prévention initiée en intraveineuse d'une récurrence hémorragique d'ulcères peptiques

Traitement du syndrome Zollinger-Ellison

Les gélules Esomeprazole Teva sont indiquées chez l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans dans :

Reflux gastro-œsophagien (RGO)

- traitement de l'œsophagite érosive par reflux
- gestion à long terme de patients avec une œsophagite cicatrisée en prévention de récurrences
- traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien (RGO)

En association à des antibiotiques dans le traitement de l'ulcère duodéal dû à l'*Helicobacter pylori*

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Maladie du reflux gastro-œsophagien (RGO)

- Traitement de l'œsophagite de reflux au stade érosif
40 mg une fois par jour pendant 4 semaines.
On recommandera un traitement additionnel de 4 semaines chez les patients dont l'œsophagite n'est pas guérie ou qui présentent des symptômes persistants.
- Traitement à long terme des patients après guérison de l'œsophagite dans le but d'éviter les récurrences
20 mg une fois par jour.
- Traitement symptomatique de la maladie de reflux gastro-œsophagien (RGO)
20 mg une fois par jour en l'absence d'œsophagite. Si les symptômes ne sont pas sous contrôle au bout de 4 semaines, il faudra pousser plus loin les investigations. Une fois les symptômes disparus, on pourra obtenir un contrôle ultérieur des symptômes en prescrivant 20 mg une fois par jour. « Un traitement à la demande » par 20 mg une fois par jour quand c'est nécessaire peut être suivi. Le contrôle ultérieur des symptômes par un traitement à la demande n'est pas conseillé chez les patients traités par des AINS, présentant un risque d'ulcères gastriques et duodéaux.

En association avec un traitement antibactérien approprié pour l'éradication d'*Helicobacter pylori* et

- la cicatrisation de l'ulcère duodéal associé à la présence d'*Helicobacter pylori* et
- la prévention de la récurrence d'ulcères peptiques chez les patients souffrant d'ulcère associé à la présence d'*Helicobacter pylori*.

20 mg d'esomeprazole Teva avec 1 g d'amoxicilline et 500 mg de clarithromycine, chacun deux fois par jour pendant 7 jours.

Patients requérant un traitement chronique par AINS

Cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS : la dose usuelle est de 20 mg une fois par jour. La durée du traitement est de 4-8 semaines.

Prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risque : 20 mg une fois par jour.

Traitement de prolongation après la prévention initiée en intraveineuse d'une récurrence hémorragique d'ulcères peptiques

40 mg une fois par jour pendant 4 semaines après prévention initiée en intraveineuse d'une récurrence hémorragique d'ulcères peptiques.

Traitement du syndrome Zollinger-Ellison

La dose de départ recommandée est de 40 mg d'esomeprazole Teva deux fois par jour. La dose devra ensuite être adaptée individuellement et le traitement devra être poursuivi aussi longtemps que la situation clinique l'exige. Sur base des données cliniques disponibles, la plupart des patients peut être contrôlée avec des doses d'ésoméprazole allant de 80 mg à 160 mg par jour. Avec des doses supérieures à 80 mg par jour, la dose doit être divisée et donnée deux fois par jour.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

En cas d'insuffisance rénale sévère, vu l'expérience limitée dont on dispose, la prudence s'impose lors du traitement (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée.

En cas d'insuffisance hépatique sévère, une dose maximale de 20 mg d'esomeprazole Teva ne peut pas être dépassée (voir rubrique 5.2).

Patients âgés

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés.

Population pédiatrique

Adolescents à partir de l'âge de 12 ans

Maladie du reflux gastro-œsophagien (RGO)

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

On recommandera un traitement additionnel de 4 semaines chez les patients dont l'œsophagite n'est pas guérie ou qui présentent des symptômes persistants.

- Traitement à long terme des patients après guérison de l'œsophagite dans le but d'éviter les récurrences
20 mg une fois par jour.

- Traitement symptomatique de la maladie de reflux gastro-œsophagien (RGO)
20 mg une fois par jour en l'absence d'œsophagite. Si les symptômes ne sont pas sous contrôle au bout de 4 semaines, il faudra pousser plus loin les investigations. Une fois les symptômes disparus, on pourra obtenir un contrôle ultérieur des symptômes en prescrivant 20 mg une fois par jour.

Traitement de l'ulcère duodénal dû à l'*Helicobacter pylori*

Lors du choix de la combinaison thérapeutique appropriée, il convient de tenir compte des recommandations officielles nationales, régionales et locales, concernant la résistance bactérienne, la durée du traitement (le plus souvent 7 jours, mais cette durée peut atteindre parfois 14 jours), et l'utilisation adéquate d'antibiotiques. Le traitement doit être surveillé par un spécialiste.

La posologie recommandée est la suivante :

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

Enfants âgés de moins de 12 ans

Esomeprazole Teva ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans vu que l'on ne dispose pas de données.

Mode d'administration

Les gélules doivent être avalées en entier avec un peu d'eau. Les gélules ne doivent être ni mâchées ni croquées. Elles ne peuvent également pas être écrasées.

Pour les patients éprouvant des difficultés pour avaler, les gélules peuvent également être ouvertes et les granulés mélangés dans un demi-verre d'eau non gazeuse. Aucun autre liquide ne doit être utilisé, car cela peut dissoudre l'enrobage entérique. Buvez l'eau avec les granulés immédiatement ou certainement endéans les 30 minutes. Rincez le verre avec un demi-verre d'eau et buvez. Les granulés ne doivent être ni mâchés ni croqués ; ils ne peuvent également pas être écrasés.

Chez les patients incapables d'avaler, les gélules peuvent être ouvertes et les granulés mélangés dans une eau non gazeuse et administrés par une sonde gastrique. Pour éviter le colmatage des trompes, des sondes gastriques d'au moins 16 Charrière (≥ 16 CH) sont recommandées (voir la rubrique 6.6).

N'avez pas la capsule desséchante fournie dans le pilulier.

4.3 Contre-indications

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En cas de symptôme alarmant (p. ex. perte de poids significative et involontaire, vomissements récurrents, dysphagie, hématurie ou méléna) et en cas de suspicion ou de présence d'ulcère gastrique, on écartera au préalable la possibilité d'une malignité, car le traitement par Esomeprazole Teva peut en atténuer les symptômes et en retarder ainsi le diagnostic.

Utilisation à long terme

On surveillera régulièrement les patients traités à long terme (plus particulièrement lorsque le traitement dépasse un an).

Traitement à la demande

Il faut donner aux patients qui suivent « un traitement à la demande » l'instruction de consulter leur médecin au cas où la nature de leurs symptômes changerait.

Éradication de l'*Helicobacter pylori*

Quand on prescrit de l'ésoméprazole pour l'éradication de l'*Helicobacter pylori*, il faut tenir compte des interactions médicamenteuses possibles pour tous les composants du traitement triple. La clarithromycine est un inhibiteur puissant du CYP3A4 et il faut donc prendre en considération les contre-indications et les interactions de la clarithromycine lorsque le traitement triple est prescrit à des patients qui prennent en même temps d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4, tels que le cisapride.

Infections gastro-intestinales

Le traitement aux inhibiteurs de la pompe à protons peut entraîner un risque quelque peu accru d'infections gastro-intestinales provoquées par les bactéries *Salmonella* et *Campylobacter* (consultez la rubrique 5.1).

Absorption de la vitamine B12

L'ésoméprazole, comme tous les médicaments bloquant l'acidité, peut réduire l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) en raison d'une hypo- ou achlorhydrie. Ce risque doit être envisagé chez les patients disposant de réserves réduites ou présentant des facteurs de risque entraînant la réduction de l'absorption de la vitamine B12 lors d'un traitement à long terme.

Hypomagnésémie

Une hypomagnésémie sévère a été signalée chez des patients traités par des IPP tels que l'ésoméprazole pendant au moins trois mois, et dans la majorité des cas pendant un an. D'intenses manifestations d'hypomagnésémie de type fatigue, tétanie, délire, convulsions, étourdissements et arythmie ventriculaire peuvent survenir, mais elles peuvent commencer de façon insidieuse et passer inaperçues. Chez la plupart des patients concernés, l'hypomagnésémie s'améliorait sous l'effet de compléments de magnésium et de l'arrêt de l'IPP.

Chez les patients dont on suppose qu'ils resteront longtemps sous traitement ou qui prennent des IPP en même temps que de la digoxine ou des médicaments susceptibles de provoquer une hypomagnésémie (p. ex., des diurétiques), les professionnels des soins de santé doivent envisager de mesurer les taux de magnésium avant de commencer le traitement par IPP, puis périodiquement au cours du traitement.

Risque de fracture

Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier en cas d'utilisation prolongée (> 1 an) et à posologies élevées, peuvent modestement augmenter le risque de fracture de la hanche, du poignet et de la colonne vertébrale, principalement chez les personnes âgées ou en présence d'autres facteurs de

risque reconnu. Les études observationnelles laissent penser que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40 %. Il est possible qu'une partie de cette augmentation soit due à d'autres facteurs de risque. Les patients à risque d'ostéoporose doivent être traités conformément aux dernières lignes directrices cliniques et prendre une quantité adéquate de vitamine D et de calcium.

Combinaison avec d'autres médicaments

L'administration concomitante d'ésoméprazole et d'atazanavir est déconseillée (consultez la rubrique 4.5). Si la combinaison d'atazanavir et d'un inhibiteur de la pompe à protons est inévitable, un suivi médical strict est recommandé avec une augmentation de la dose d'atazanavir à 400 mg, avec 100 mg de ritonavir ; la posologie de 20 mg d'ésoméprazole ne peut être dépassée.

L'ésoméprazole est un inhibiteur du CYP2C19. Au début et à la fin d'un traitement par ésoméprazole, il convient de prendre en compte le risque d'interactions avec des médicaments métabolisés par le CYP2C19. Une interaction a été observée entre le clopidogrel et l'ésoméprazole (voir rubrique 4.5). La pertinence clinique de cette interaction n'est pas clairement établie. Par précaution, l'utilisation concomitante d'ésoméprazole et de clopidogrel doit donc être déconseillée.

Quand on prescrit de l'ésoméprazole pour un traitement à la demande, il faut prendre en considération les implications des interactions avec d'autres médicaments, suite aux concentrations plasmatiques fluctuantes de l'ésoméprazole. (Voir rubrique 4.5).

Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR - Serious cutaneous adverse reactions)

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) tels que l'érythème polymorphe (EP), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET), la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital ou être mortelles, ont été rapportés dans de très rares cas en association avec un traitement par ésoméprazole.

Les patients doivent être informés des signes et symptômes des réactions cutanées sévères EP/SSJ/NET/DRESS et consulter leur médecin s'ils les observent.

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

Le traitement ne doit pas être repris chez les patients atteints d'EP/SSJ/NET/DRESS.

Perturbation d'examens 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 Esomeprazole Teva 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.

Lupus érythémateux cutané subaiguë

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés à des cas peu fréquents de lupus érythémateux cutané subaiguë. Si des lésions se manifestent, particulièrement aux endroits exposés au soleil, et si elles sont accompagnées d'arthralgie, le patient devrait chercher de l'aide médicale dès que possible et les professionnels de la santé devraient envisager d'arrêter l'Esomeprazole Teva. La survenue de lupus érythémateux cutané subaiguë après un traitement antérieur d'un inhibiteur de la pompe à protons peut

augmenter le risque de lupus érythémateux cutané subaiguë avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.

Informations spéciales sur certains des ingrédients

Esomeprazole Teva 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.

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

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

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

Inhibiteurs de protéase

Il y a eu des rapports d'interactions entre l'oméprazole et certains inhibiteurs de protéase. L'importance clinique et les mécanismes sous-jacents à ces interactions rapportées ne sont pas toujours connus. Un pH gastrique élevé pendant le traitement par oméprazole peut altérer l'absorption des inhibiteurs de protéase. D'autres mécanismes d'interaction potentiels passent par l'inhibition de l'enzyme CYP 2C19.

Pour l'atazanavir et le nelfinavir, une baisse des taux sériques a été rapportée lorsqu'ils sont administrés avec l'oméprazole ; L'administration concomitante est dès lors déconseillée. L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) et d'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg à des volontaires sains a entraîné une réduction significative de l'exposition à l'atazanavir (une baisse de 75% environ de l'AUC, des C_{max} et C_{min}). L'augmentation de la dose d'atazanavir à 400 mg n'a pas compensé l'impact de l'oméprazole sur l'exposition à l'atazanavir. L'administration simultanée d'oméprazole (20 mg une fois par jour) et de l'atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg à des volontaires sains a entraîné une réduction d'environ 30 % de l'exposition à l'atazanavir par rapport à l'exposition observée avec 300 mg d'atazanavir/100 mg de ritonavir une fois par jour sans oméprazole 20 mg une fois par jour. L'administration simultanée d'oméprazole (40 mg une fois par jour) a réduit l'AUC, les C_{max} et C_{min} moyens de nelfinavir de 36-39 % et les AUC, C_{max} and C_{min} moyens pour le métabolite M8 pharmacologiquement actif ont connu une baisse de 75-92 %. En raison des effets pharmacodynamiques et des propriétés pharmacocinétiques similaires de l'oméprazole et de l'ésoméprazole, l'administration concomitante d'ésoméprazole et d'atazanavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4) et l'administration concomitante d'ésoméprazole et de nelfinavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Pour le saquinavir (avec ritonavir concomitant), une hausse des taux sériques (80-100 %) a été rapportée lors du traitement avec l'oméprazole (40 mg une fois par jour). Le traitement par oméprazole 20 mg une fois par jour n'a pas eu d'effet sur l'exposition au darunavir (avec ritonavir concomitant) et l'amprénavir (avec ritonavir concomitant). Le traitement par ésoméprazole 20 mg une fois par jour n'a pas eu d'effet sur l'exposition à l'amprénavir (avec et sans ritonavir concomitant). Le traitement par oméprazole 40 mg une fois par jour n'a eu aucun effet sur l'exposition au lopinavir (avec ritonavir concomitant).

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 du tacrolimus a été rapportée en cas d'administration concomitante de tacrolimus et d'ésoméprazole. Une surveillance renforcée des concentrations du tacrolimus et de la fonction rénale (clairance de la créatinine) doit être effectuée et la posologie du tacrolimus doit être adaptée si besoin.

Médicaments avec une absorption dépendante 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. Chez des personnes en bonne santé, un traitement concomitant par ésoméprazole (20 mg par jour) et digoxine a augmenté de 10 % la biodisponibilité de la digoxine (jusque 30 % chez deux sujets sur dix). De rares cas de toxicité de la digoxine ont été rapportés. La prudence est cependant de mise lorsque l'ésoméprazole est administré à des doses élevées chez des patients âgés. La surveillance du traitement par digoxine doit alors être renforcée.

Médicaments métabolisés par l'enzyme CYP2C19

L'ésoméprazole inhibe le CYP2C19, enzyme principale de métabolisation de l'ésoméprazole. Donc, lorsque l'ésoméprazole est associé à d'autres médicaments également 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 de la posologie sera peut-être nécessaire. Ceci doit être particulièrement pris en considération quand on prescrit de l'ésoméprazole pour un « traitement à la demande ».

Diazépam

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

Phénytoïne

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

Voriconazole

L'oméprazole (40 mg une fois par jour) a augmenté la C_{max} et l' ASC_t du voriconazole (substrat du CYP2C19) de respectivement 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 C_{max} et l' ASC du cilostazol de 18 et 26% respectivement, et de l'un de ses métabolites actifs de 29 et 69% respectivement.

Cisapride

Chez les volontaires sains, l'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole a entraîné 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 ($t_{1/2}$) sans augmentation significative du pic plasmatique du cisapride. La légère prolongation de l'intervalle QTc observée après administration du cisapride seul n'est pas majorée lors de l'administration concomitante du cisapride avec l'ésoméprazole.

Warfarine

Au cours d'une étude clinique, en cas d'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole à des patients traités par de la warfarine, on a constaté que les temps de coagulation se situaient dans les limites recommandées. En utilisation post-marketing, on a cependant relevé quelques cas isolés d'augmentations cliniquement significatives des INR lors de traitement concomitant. Une surveillance est recommandée au début et à la fin d'un traitement concomitant par l'ésoméprazole durant un traitement avec la warfarine ou d'autres dérivés de la coumarine.

Clopidogrel

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

Une diminution de près de 40% du métabolite actif du clopidogrel a été observée dans une étude chez des sujets sains comparant l'administration de clopidogrel avec une association fixe ésoméprazole 20 mg/ acide acétylsalicylique 81 mg à l'administration de clopidogrel seul. Toutefois, le maximum d'inhibition de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP) observé chez ces sujets était identique 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 sans interaction cliniquement significative

Amoxicilline et quinidine

L'ésoméprazole n'exerce aucun effet cliniquement significatif sur le profil pharmacocinétique de l'amoxicilline ou de la quinidine.

Naproxène ou de rofécoxib

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

Effets des autres médicaments sur le profil 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 et de l'inhibiteur du CYP3A4, la clarithromycine (500 mg 2x/jour) a doublé l'exposition à l'ésoméprazole (AUC). L'administration concomitante de l'ésoméprazole et d'un inhibiteur combiné du CYP2C19 et du CYP3A4 peut résulter en une exposition à l'ésoméprazole plus que doublée. Le voriconazole, inhibiteur du CYP2C19 et du CYP3A4, a augmenté l'ASC_t de l'oméprazole de 280%. Un ajustement de la posologie de l'ésoméprazole n'est pas régulièrement nécessaire dans ces deux situations. Cependant, un ajustement de la posologie doit être envisagé chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère et si un traitement à long terme est indiqué.

Médicaments qui induisent le CYP2C19 et/ou le CYP3A4

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 été réalisées uniquement chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données cliniques lors de grossesses exposées à Esomeprazole Teva sont insuffisantes. Les résultats provenant d'études épidémiologiques portant sur l'exposition d'un grand nombre de grossesses au mélange racémique de l'oméprazole n'ont pas mis en évidence de malformations ou d'effets fœtotoxiques. Les études sur animaux avec l'ésoméprazole ne révèlent aucun effet nocif direct ou indirect sur le développement de l'embryon et du fœtus. Les études sur animaux réalisées avec le mélange racémique n'ont révélé aucun effet nocif direct ou indirect sur la grossesse, l'accouchement ou le développement post-natal. La prudence s'impose en cas de prescription à une femme enceinte.

Un nombre modéré de données chez la femme enceinte (entre 300-1000 résultats de grossesse) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né avec l'ésoméprazole.

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

Allaitement

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

Fertilité

Des études sur les animaux avec le mélange racémique oméprazole, donné en administration orale, n'indiquent pas d'effet au niveau de la fertilité.

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

Esomeprazole Teva a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables tels qu'étourdissements (peu fréquent) et troubles visuels (rare) peuvent se produire (voir rubrique 4.8). Si cela est le cas, les patients ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Céphalées, douleurs abdominales, diarrhées et nausées sont parmi les effets indésirables qui ont été les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques (ainsi que dans l'utilisation post-commercialisation). En outre, le profil de sécurité est similaire pour les différentes formulations, les indications de traitement, groupes d'âge et populations de patients. Pas de réactions indésirables dose-dépendants ont été identifiés.

Liste tabulée des effets indésirables

Les réactions indésirables suivantes ont été identifiées ou suspectées au cours du programme d'essais cliniques et post-marketing réalisés avec l'ésooméprazole. On n'a mis en évidence aucune relation avec la dose administrée.

Les effets sont classés selon leur fréquence :

- Très fréquents ($\geq 1/10$)
- Fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
- Peu fréquents (de $\geq 1/1.000$ à $< 1/100$)
- Rares ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$)
- Très rares ($< 1/10.000$)
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Système Organe Classe	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	leucopénie, thrombocytopénie
	Très rare	agranulocytose, pancytopenie
Affections du système immunitaire	Rare	réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angio-œdème et réaction/choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	œdème périphérique
	Rare	hyponatrémie
	Fréquence indéterminée	hypomagnésémie (voir rubrique 4.4), une hypomagnésémie sévère peut être associée à une hypocalcémie. Une hypomagnésémie peut également être associée à une hypokaliémie.
Affections psychiatriques	Peu fréquent	insomnies
	Rare	agitation, confusion, dépression
	Très rare	agressivité, hallucinations
Affections du système nerveux	Fréquent	maux de tête
	Peu fréquent	vertiges, paresthésie, somnolence
	Rare	altération du goût
Affections oculaires	Rare	vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare	bronchospasmes
Affections gastro-intestinales	Fréquent	douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées/vomissements, polypes des glandes fundiques (bénins)
	Peu fréquent	bouche sèche
	Rare	stomatite, candidose gastro-intestinale
	Fréquence indéterminée	colite microscopique
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	augmentation des enzymes hépatiques

	Rare	hépatite avec ou sans jaunisse
	Très rare	insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients atteints d'une maladie du foie préexistante
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	dermatite, prurit, rash, urticaire
	Rare	alopécie, photosensibilité
	Très rare	érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (NET), réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
	Fréquence indéterminée	lupus érythémateux cutané subaiguë (voir rubrique 4.4)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale (voir rubrique 4.4)
	Rare	arthralgie, myalgie
	Très rare	faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	Très rare	néphrite interstitielle; chez certains patients, une insuffisance rénale a été rapportée de manière concomitante.
Affections des organes de reproduction et du sein	Très rare	gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rare	malaise, augmentation de la transpiration

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

4.9 Surdosage

On ne dispose que d'une expérience très limitée relative à un surdosage délibéré. Les symptômes décrits pour une dose de 280 mg d'ésoméprazole consistent en symptômes gastro-intestinaux et faiblesse. Des doses isolées de 80 mg d'ésoméprazole n'ont provoqué aucun effet indésirable.

On ne connaît aucun antidote spécifique. L'ésoméprazole est fortement lié aux protéines plasmatiques, et n'est donc pas facilement dialysable. Comme pour n'importe quel cas de surdosage, le traitement sera symptomatique et l'on prendra des mesures générales de soutien.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicament pour maladies liées à l'acidité gastro-intestinale, inhibiteurs de la pompe à proton
Code ATC : A02BC05

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

Mécanisme d'action

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

Effets pharmacodynamiques

Après administration orale de 20 mg et 40 mg d'ésoméprazole, l'effet se manifeste dans l'heure. Au cours d'administrations répétées pendant 5 jours d'une dose quotidienne de 20 mg d'ésoméprazole, la moyenne du pic d'acide obtenu après stimulation par la pentagastrine diminue de 90% quand on le mesure 6-7 heures après la prise au 5ème jour.

Après 5 jours, une dose orale de 20 mg et 40 mg d'ésoméprazole assure un pH intragastrique supérieur à 4 pendant en moyenne respectivement 13 heures et 17 heures sur une période de 24 heures chez les patients souffrant de reflux gastro-œsophagien symptomatique. La proportion de patients dont le pH intragastrique s'est maintenu au-dessus de 4 pendant au moins 8, 12 et 16 heures après une prise de 20 mg d'ésoméprazole est respectivement de 76%, 54% et 24%. Avec une dose de 40 mg, les proportions correspondantes étaient de 97%, 92% et 56%.

En prenant l'aire sous la courbe comme paramètre supposé de la concentration plasmatique, on peut établir une relation entre l'inhibition de la sécrétion acide et l'exposition.

La guérison d'une œsophagite de reflux par 40 mg d'ésoméprazole se produit approximativement chez 78% des patients après 4 semaines de traitement et chez 93% des patients après 8 semaines.

Une semaine de traitement par 2x 20 mg d'ésoméprazole/jour et des antibiotiques appropriés éradique avec succès l'*Helicobacter pylori* dans 90% des cas.

Après le traitement d'éradication d'une semaine, il n'est pas nécessaire de prescrire une monothérapie par antisécrétoires pour guérir efficacement l'ulcère et pour faire disparaître les symptômes en cas d'ulcères duodénaux non compliqués.

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

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

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

Un nombre élevé de cellules ECL, susceptibles d'avoir un rapport avec les niveaux élevés de gastrine sérique, a été observé chez les adultes et les enfants lors d'un traitement à long terme avec l'ésomeprazole. Les résultats sont considérés comme n'ayant aucune signification clinique.

Au cours de traitements prolongés par des antisécrétoires, on a rapporté une légère augmentation des cas de kystes glandulaires gastriques. Ces modifications sont une conséquence physiologique de la forte inhibition de la sécrétion acide. Elles sont bénignes et semblent être réversibles.

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

Efficacité clinique

Dans deux études versus ranitidine comme comparateur actif, l'ésomeprazole s'est révélé meilleur dans la cicatrisation des ulcères gastriques chez les patients utilisant des AINS, y compris les AINS COX-2 sélectifs.

Dans deux études versus placebo comme comparateur, l'ésomeprazole s'est montré meilleur dans la prévention des ulcères gastriques et duodénaux chez les patients traités par des AINS (âgés de plus de 60 ans et/ou souffrant d'un ulcère antérieur), 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'ésomeprazole est labile en milieu acide, il devra être administré par voie orale sous forme de granules à enrobage entérique. *In vivo*, la conversion en isomère R est négligeable. L'absorption de l'ésomeprazole est rapide, le pic plasmatique apparaît approximativement 1-2 heures après la prise. La biodisponibilité absolue est de 64% après une seule dose de 40 mg et augmente jusqu'à 89% après des administrations répétées d'une dose unique journalière. Les valeurs correspondantes pour 20 mg d'ésomeprazole sont respectivement 50% et 68%.

La prise de nourriture retarde et diminue en même temps la résorption d'ésomeprazole bien que ceci n'ait aucun effet significatif sur l'activité de l'ésomeprazole sur l'acidité intragastrique.

Distribution

Le volume apparent de distribution est à l'équilibre d'environ 0,22 l/kg de poids corporel chez des sujets sains. Le taux de liaison aux protéines est de 97%.

Biotransformation

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

Elimination

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

La clairance totale plasmatique est de 17 l/h après une dose unique et de 9 l/h après des administrations répétées. La demi-vie plasmatique d'élimination est d'environ 1,3 h après administration répétée d'une dose unique journalière. L'ésoméprazole est complètement éliminé du plasma entre les différentes prises.

Les métabolites principaux de l'ésoméprazole sont sans effet sur la sécrétion d'acide gastrique. A peu près 80% d'une dose orale d'ésoméprazole sont excrétés sous forme métabolisée dans l'urine, le reste est éliminé dans les fèces. Dans les urines, on retrouve moins de 1% du produit d'origine.

Linéarité/non-linéarité

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

Populations spéciales de patients

Métaboliseurs lents

Environ $2,9 \pm 1,5\%$ de la population sont déficients en enzyme fonctionnel CYP2C19 et sont appelés « métaboliseurs lents ». Chez ces individus, le métabolisme de l'ésoméprazole est probablement principalement catalysé par le CYP3A4. Après administrations répétées d'une prise par jour de 40 mg d'ésoméprazole, la moyenne de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques en fonction du temps est environ 100% plus élevée chez les métaboliseurs lents que chez les sujets ayant un enzyme CYP2C19 fonctionnel (métaboliseurs rapides). Le pic plasmatique est augmenté d'environ 60%.

Ces observations n'ont pas de conséquence sur la posologie de l'ésoméprazole.

Sexe

Après une dose unique de 40 mg d'ésoméprazole, la moyenne de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps est d'environ 30% supérieure chez la femme que chez l'homme. Aucune différence entre les sexes n'a été observée après administrations répétées quotidiennes d'ésoméprazole. Ces observations n'ont aucune influence sur la posologie de l'ésoméprazole.

Insuffisance hépatique

En cas de dysfonctionnement hépatique léger à modéré, le métabolisme de l'ésoméprazole peut être perturbé. La vitesse de métabolisation est diminuée en cas d'affection hépatique sévère, l'aire sous la courbe (AUC) des concentrations plasmatiques en fonction du temps d'ésoméprazole est alors doublée. Il ne faut donc pas dépasser une dose maximale de 20 mg chez les patients atteints d'une affection hépatique sévère. On ne constate aucune tendance à l'accumulation de l'ésoméprazole ou de ses métabolites principaux suite à une administration unique journalière.

Insuffisance rénale

On n'a réalisé aucune étude chez les patients dont la fonction rénale est diminuée. On ne s'attend à aucune modification du métabolisme de l'ésoméprazole chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, étant donné que le rein est responsable de l'excrétion des métabolites d'ésoméprazole, mais non de celle du composé d'origine.

Personnes âgées

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

Population pédiatrique

Adolescents 12-18 ans :

Après l'administration répétée de doses de 20 mg et 40 mg d'ésoméprazole, l'exposition totale (AUC) et le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale en médicaments (t_{max}) chez les personnes âgées de 12 à 18 ans étaient comparables à ceux observés chez les adultes pour les deux doses d'ésoméprazole.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Granulés dans le noyau de la gélule :

Sphères de sucre (saccharose et amidon de maïs)

Povidone K30

Laurylsulfate de sodium

Alcool de (poly)vinyle

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol 6000

Macrogol 3000

Talc (E553b)

Carbonate de magnésium lourd
Polysorbate 80 (E433)
Copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1) dispersion à 30 %

Enveloppe de la gélule :

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Pas d'application.

6.3 Durée de conservation

Plaquette / Pilulier HDPE : 2 ans.

Pilulier HDPE : après avoir ouvert le pilulier pour la première fois, le produit doit être utilisé endéans les 6 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquette consistant en un film OPA/Al/PE + film avec siccatif et en une feuille d'aluminium :

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Plaquette consistant en un film OPA/Al/PVC/feuille d'Al

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Pilulier HDPE

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Conserver le pilulier soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes composées d'OPA/Al/PE moulé à froid + film avec siccatif et d'une feuille d'aluminium : 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 90, 98 et 100 gélules gastrorésistantes dans une boîte.

Plaquettes consistant en un film OPA/Al/PVC/feuille d'Al : 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 90, 98 et 100 gélules gastrorésistantes dans une boîte.

Pilulier HDPE, muni d'une fermeture en PP avec siccatif : 98 gélules gastrorésistantes et un siccatif dans une boîte. N'avez pas le siccatif fourni dans le pilulier.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas de besoins spéciaux pour le traitement des déchets.

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

Administration par sonde gastrique (les sondes gastriques avec minimum 16 Charrière (≥ 16 CH) sont recommandées)

1. Ouvrez la gélule et videz les granulés dans une seringue appropriée. Remplissez la seringue de 25 ml d'eau environ et laissez approximativement 5 ml d'air.
Avec certaines sondes, il sera nécessaire de disperser les granulés dans 50 ml d'eau afin d'éviter le colmatage de la sonde par les particules.
2. Agitez aussitôt la seringue afin de répartir les granulés de façon homogène à travers la suspension.
3. Tenez la seringue avec la pointe vers le haut et vérifiez si la pointe n'est pas bouchée.
4. Fixez la seringue à la sonde tout en maintenant la position ci-dessus.
5. Agitez la seringue et placez-la avec la pointe vers le bas. Injectez immédiatement 5 – 10 ml dans la sonde. Retournez la seringue après injection et agitez (la seringue doit être tenue avec la pointe vers le haut afin d'éviter l'obstruction de la pointe).
6. Tournez la seringue avec la pointe vers le bas et injectez immédiatement 5 – 10 ml de plus dans la sonde. Répétez la procédure jusqu'à ce que la seringue soit vide.
7. Remplissez la seringue avec 25 ml d'eau et laissez 5 ml d'air, répétez, au besoin, l'étape 5 pour éliminer tout dépôt dans la seringue. Pour certaines sondes, 50 ml d'eau sont nécessaires.

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

Teva GmbH, Graf-Arco-Straße 3, 89079 Ulm, Allemagne

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

20 mg (plaquette) : BE376031

20 mg (pilulier) : BE376047

40 mg (plaquette) : BE376056

40 mg (pilulier) : BE376065

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

Date de première autorisation : 24/08/2010.

Date de dernier renouvellement : 15/01/2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE.

Date de dernière mise à jour du RCP : 01/2026.

Date d'approbation du RCP : 01/2026.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet d'AFMPS.