ANSM - Mis à jour le : 14/04/2025

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**ESOMEPRAZOLE CRISTERS PHARMA 40 mg, comprimé gastro-résistant**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Esoméprazole..... 40 mg

Sous forme d'ésoméprazole magnésium (amorphe).

Pour un comprimé gastro-résistant.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 54,90 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant.Comprimé pelliculé, de couleur rouge brique à marron, ovale, biconvexe, gravé 'E6' sur une face et sans inscription sur l'autre face.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

**Reflux gastro-œsophagien (RGO)**

- Traitement de l'œsophagite érosive par reflux.
- Traitement à long terme des patients avec une œsophagite cicatrisée dans le but d'éviter des récidives.
- Traitement symptomatique de la maladie du reflux gastro-œsophagien (RGO).

**En association avec une antibiothérapie appropriée pour l'éradication d'*Helicobacter pylori***

- La cicatrisation de l'ulcère duodénal associée à la présence d'*Helicobacter pylori*.
- La prévention de la récidive d'ulcères peptiques chez les patients souffrant d'ulcères associés à la présence d'*Helicobacter pylori.*

**Patients chez lesquels un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) doit être poursuivi :**

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

- Prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risque.

**Traitement de prolongation après la prévention initiée en i.v. d'une récidive hémorragique d'ulcères peptiques**

**Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison**

ESOMEPRAZOLE CRISTERS PHARMA, comprimé gastro-résistant est indiqué chez les adolescents à partir de l'âge de 12 ans dans :

**Reflux gastro-œsophagien (RGO)**

- Traitement de l'œsophagite érosive par reflux.

- Traitement à long terme des patients avec une œsophagite cicatrisée dans le but d'éviter des récidives.

- Traitement symptomatique de la maladie du reflux gastro-œsophagien (RGO).

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

## 4.2. Posologie et mode d'administration

**Posologie**

*Adultes*

**Maladie du reflux gastro-œsophagien (RGO)**

- Traitement de l'œsophagite érosive par reflux

40 mg une fois par jour pendant 4 semaines.

Un traitement supplémentaire de 4 semaines est recommandé chez les patients dont l'œsophagite n'est pas cicatrisée ou dont les symptômes persistent.

- Traitement à long terme des patients avec une œsophagite cicatrisée dans le but d'éviter les récidives

20 mg une fois par jour.

- Traitement symptomatique de la maladie du 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 » (« on demand ») avec 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 duodénaux.

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

- Cicatrisation de l'ulcère duodénal associé à la présence d'*Helicobacter pylori.*

- Prévention de la récidive d'ulcères peptiques chez les patients souffrant d'ulcère associé à la présence d'*Helicobacter pylori*. 20 mg d'ESOMEPRAZOLE CRISTERS PHARMA avec 1 g d'amoxicilline et 500 mg de clarithromycine, chacun 2 fois par jour pendant 7 jours.

**Patients qui ont besoin d'un traitement chronique par AINS**

Cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS : La dose habituelle est de 20 mg 1 fois par jour. La durée du traitement est de 4 à 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 i.v. d'une récidive hémorragique d'ulcères peptiques**

40 mg une fois par jour pendant 4 semaines après la prévention initiée en i.v. d'une récidive hémorragique d'ulcères peptiques.

**Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison**

La dose initiale recommandée est de 40 mg d'ESOMEPRAZOLE CRISTERS PHARMA deux fois par jour. La posologie doit être ajustée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps que nécessaire cliniquement. Sur la base des données cliniques disponibles, la majorité des patients est contrôlée avec des doses entre 80 et 160 mg d'ésoméprazole par jour. Pour des posologies supérieures à 80 mg par jour, la dose journalière devra être divisée et donnée en deux prises.

*Populations spéciales*

**Insuffisants rénaux**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale. En raison de l'expérience limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, l'utilisation d'ESOMEPRAZOLE CRISTERS PHARMA devra être prudente chez ces patients (voir rubrique 5.2).

**Insuffisants hépatiques**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Il convient de ne pas dépasser la dose maximale de 20 mg d'ESOMEPRAZOLE CRISTERS PHARMA chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

**Sujets âgés**

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

*Population pédiatrique*

Adolescents à partir de l'âge de 12 ans

**Maladie du reflux gastro-œsophagien (RGO)**

- Traitement de l'œsophagite érosive par reflux :

40 mg une fois par jour pendant 4 semaines.

Un traitement supplémentaire de 4 semaines est recommandé chez les patients dont l'œsophagite n'est pas cicatrisée ou dont les symptômes persistent.

- Traitement à long terme des patients avec une œsophagite cicatrisée dans le but d'éviter les récidives.

20 mg une fois par jour.

- Traitement symptomatique de la maladie du 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 une infection par *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 CRISTERS PHARMA 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 CRISTERS PHARMA 20 mg, amoxicilline 1 g et clarithromycine 500 mg sont tous administrés ensemble deux fois par jour pendant 1 semaine. |

*Enfants de moins de 12 ans*

Pour la posologie chez les patients âgés de 1 à 11 ans, il est fait référence au RCP d'autres formes pharmaceutiques, par ex. sachet.

**Mode d'administration**

Les comprimés doivent être avalés entiers avec une boisson. Ils ne doivent pas être mâchés ni croqués.

Chez les patients ayant des difficultés pour avaler, les comprimés peuvent aussi être dispersés dans un demi-verre d'eau non gazeuse. Aucun autre liquide ne doit être utilisé car l'enrobage entérique peut être dissous. Remuer jusqu'à délitement des comprimés et boire la solution avec les granules immédiatement ou dans les 30 minutes. Rincer le verre avec un demi-verre d'eau et le boire. Les granules ne doivent pas être mâchés ni croqués.

Pour les patients ne pouvant pas avaler, les comprimés peuvent être dispersés dans de l'eau non gazeuse et administrés par sonde gastrique. Il est important de s'assurer préalablement et minutieusement que la sonde et la seringue choisies sont appropriées.

Pour la préparation et l'administration par sonde gastrique, se reporter à la rubrique 6.6.

## 4.3. Contre-indications

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

L'ésoméprazole ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec le nelfinavir (voir rubrique 4.5).

## 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En présence de l'un des symptômes d'alarme suivants (tels que perte de poids importante et involontaire, vomissements répétés, dysphagie, hématémèse ou méléna) ou en cas de suspicion ou de présence d'un ulcère gastrique, l'éventualité d'une lésion maligne doit être exclue car ESOMEPRAZOLE CRISTERS PHARMA peut atténuer les symptômes et retarder le diagnostic.

*Utilisation à long terme*

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

*Traitement à la demande*

Les patients ayant un traitement à la demande doivent être avertis de la nécessité de contacter leur médecin en cas de modification de leur symptomatologie.

*Eradication de l'Helicobacter pylori*

En cas de prescription de l'ésoméprazole pour une éradication d'*Helicobacter pylori*, les interactions médicamenteuses possibles de tous les composants du traitement d'éradication doivent être prises en considération. La clarithromycine est un puissant inhibiteur du CYP3A4 et donc les contre-indications et les interactions de la clarithromycine doivent être prises en compte lorsqu'un traitement d'éradication est pris concomitamment avec des médicaments métabolisés par le CYP3A4, tel que le cisapride.

*Infections gastro-intestinales*

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

*Absorption de vitamine B12*

L'ésoméprazole, comme tous les médicaments bloquant la sécrétion d'acide, peut réduire l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) par hypo- ou achlorhydrie. Ce risque devrait être envisagé chez les patients disposant de réserves réduites ou présentant des facteurs de risque de diminution de l'absorption de la vitamine B12, lors de traitements au long cours.

*Hypomagnésémie*

Une hypomagnésémie sévère a été rapportée chez des patients traités par IPP comme l'ésoméprazole pendant au moins trois mois et dans la plupart des cas pendant un an. Des manifestations graves d'hypomagnésémie, comme une fatigue, une tétanie, des délires, des convulsions, des vertiges et une arythmie ventriculaire peuvent se produire, mais elles peuvent commencer de façon insidieuse et être négligées. Chez les patients les plus touchés, l'hypomagnésémie s'est améliorée après une supplémentation en magnésium et l'arrêt du traitement par l'IPP.

Les professionnels de santé doivent envisager de mesurer les taux de magnésium avant de commencer un traitement par IPP et ensuite périodiquement, chez les patients qui devraient être traités de façon prolongée ou qui prennent des IPP avec de la digoxine ou des médicaments qui peuvent causer une hypomagnésémie (par exemple des diurétiques).

*Risque de fractures*

Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à des doses élevées et pendant une longue durée (> 1 an), peuvent augmenter modestement le risque de fracture de la hanche, du poignet et des vertèbres, principalement chez les personnes âgées ou en présence d'autres facteurs de risque connus. Les études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10-40 %. Une partie de cette augmentation peut être due à d'autres facteurs de risque. Les patients à risque d'ostéoporose doivent recevoir des soins en fonction des recommandations cliniques actuelles et ces patients devraient recevoir un apport adéquat en vitamine D et en calcium.

*Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS)*

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés à des cas très occasionnels de LECS. Si des lésions se développent, notamment sur les zones cutanées exposées au soleil, et si elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient doit consulter un médecin rapidement et le professionnel de santé doit envisager d'arrêter ESOMEPRAZOLE CRISTERS PHARMA.

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.

*Combinaison avec d'autres médicaments*

L'administration concomitante d'ésoméprazole et d'atazanavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). Si l'on ne peut éviter l'association d'atazanavir et d'un inhibiteur de la pompe à protons, il est recommandé d'assurer un suivi clinique étroit et d'augmenter la dose d'atazanavir à 400 mg associée à 100 mg de ritonavir ; on ne dépassera pas 20 mg d'ésoméprazole.

L'ésoméprazole est un inhibiteur du CYP2C19. Au début ou à la fin d'un traitement avec l'ésoméprazole, le risque d'interactions avec les produits métabolisés par le CYP2C19 doit être envisagé. Une interaction entre le clopidogrel et l'ésoméprazole a été observée (voir rubrique 4.5). La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. Par précaution, l'utilisation concomitante d'ésoméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée.

Lorsque l'ésoméprazole est prescrit selon un traitement à la demande, les implications pour les interactions avec d'autres médicaments doivent être considérées en raison des concentrations plasmatiques fluctuantes d'ésoméprazole (voir rubrique 4.5).

*Réactions indésirables cutanées graves (SCAR)*

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) telles 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 rapportées dans de très rares cas en association avec un traitement par l'ésoméprazole.

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

L'ésoméprazole doit être immédiatement arrêté en cas de signes et 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.

*Saccharose*

ESOMEPRAZOLE CRISTERS PHARMA contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

*Sodium*

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

*Interférence avec les 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 [nom du médicament] 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 des autres médicaments**

*Inhibiteurs de protéase*

Des interactions entre l'oméprazole et certains inhibiteurs de protéases ont été rapportées. L'importance clinique et le mécanisme de ces interactions ne sont pas toujours connus. L'augmentation du pH gastrique observée lors d'un traitement par oméprazole peut modifier l'absorption des inhibiteurs de protéases. Il existe d'autres mécanismes d'interactions qui se font *via* l'inhibition du CYP 2C19.

Pour l'atazanavir et le nelfinavir, une diminution des concentrations plasmatiques a été rapportée lorsqu'ils sont associés à l'oméprazole ; l'administration concomitante d'oméprazole et de ces médicaments n'est donc pas recommandée.

L'oméprazole (40 mg en une prise par jour) administré en association avec atazanavir 300 mg associé au ritonavir 100 mg, chez des volontaires sains, a entraîné une diminution substantielle de l'exposition à l'atazanavir (approximativement une diminution de 75 % de l'ASC, $C_{max}$ et $C_{min}$ ). L'augmentation de la posologie de l'atazanavir à 400 mg n'a pas compensé l'effet de l'oméprazole sur l'exposition à l'atazanavir. L'association d'oméprazole (20 mg une fois par jour) avec atazanavir 400 mg / ritonavir 100 mg chez des volontaires sains a diminué approximativement de 30 % l'exposition à l'atazanavir en comparaison à l'exposition observée avec atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg une fois par jour administré seul. L'association d'oméprazole (40 mg une fois par jour) a diminué de 36-39 % les moyennes des ASC, $C_{max}$ et $C_{min}$ du nelfinavir et de 75-92 % les moyennes des ASC, $C_{max}$ et $C_{min}$ de son métabolite pharmacologiquement actif M8. Étant donné la similarité des effets pharmacodynamiques et des propriétés pharmacocinétiques de l'oméprazole et de l'ésoméprazole, l'administration concomitante d'ésoméprazole et d'atazanavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4) ; l'administration concomitante d'ésoméprazole et de nelfinavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

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

*Méthotrexate*

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, il peut être nécessaire d'envisager un arrêt temporaire de l'ésoméprazole.

*Tacrolimus*

Il a été rapporté que l'administration concomitante d'ésoméprazole augmentait les niveaux de tacrolimus sérique. Une surveillance renforcée des concentrations du tacrolimus et de la fonction rénale (clairance de la créatinine) doit être réalisée ainsi qu'un ajustement du dosage du tacrolimus si nécessaire.

*Médicaments avec une absorption dépendant 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 avec l'oméprazole (20 mg par jour) et la digoxine chez des sujets sains a augmenté la biodisponibilité de la digoxine de 10 % (jusqu'à 30 % chez 2 sujets sur 10). Une toxicité de la digoxine a rarement été rapportée. Cependant, la prudence s'impose lorsque l'ésoméprazole est donné à hautes doses chez des patients âgés. La surveillance du traitement par la digoxine doit dès lors être renforcée.

*Médicaments métabolisés par le CYP2C19*

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

*Diazépam*

Une administration concomitante de 30 mg d'ésoméprazole avec le diazepam 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 et la phénytoïne a provoqué une augmentation de 13 % des taux plasmatiques minima de phénytoïne chez les patients épileptiques. On recommandera de surveiller les concentrations 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'$AUC_t$ du voriconazole (un substrat du CYP2C19) de respectivement 15 % et 41 %.

*Cilostazole*

L'oméprazole ainsi que l'ésoméprazole agissent comme 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'AUC du cilostazol de respectivement 18 % et 26 % et d'un de ses métabolites actifs de respectivement 29 % et 69 %.

*Cisapride*

Chez des volontaires sains, la prise concomitante de 40 mg d'ésoméprazole et de cisapride a provoqué une augmentation de 32 % de l'AUC par rapport au temps, et a prolongé de 31 % la demi-vie d'élimination (t1/2), mais on n'a constaté aucune augmentation significative des pics de concentration plasmatique du cisapride. Après l'administration de cisapride seul, on a observé une légère prolongation de l'intervalle QTc qui n'a pas été prolongé davantage lors d'administration concomitante d'ésoméprazole (voir également la rubrique 4.4).

*Warfarine*

Un essai clinique a montré que lors de l'administration de 40 mg d'ésoméprazole chez les patients traités par warfarine, les temps de coagulation restent dans les valeurs normales.

Cependant, depuis la mise sur le marché, quelques cas d'élévation de l'INR cliniquement significatifs ont été rapportés lors d'un traitement concomitant. Une surveillance est recommandée à l'initiation et à la fin du traitement concomitant de l'ésoméprazole avec la warfarine ou d'autres dérivés coumariniques.

*Clopidogrel*

Les résultats d'études cliniques chez des volontaires sains ont mis en évidence une interaction PK/PD entre le clopidogrel (dose de charge de 300 mg suivie de 75 mg/jour) et l'ésoméprazole (40 mg per os par jour) à l'origine d'une diminution de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel de 40 % en moyenne et d'une diminution de l'inhibition maximum de l'aggrégation plaquettaire (induite par l'ADP) de 14 % en moyenne.

Dans une étude réalisée sur des volontaires sains, lorsque le clopidogrel a été administré en même temps qu'une association fixe d'ésoméprazole 20 mg + 81 mg d'ASA, l'exposition au métabolite actif du clopidogrel a été réduite de presque 40 % par rapport à l'administration de clopidogrel seul. Cependant, les niveaux maximums d'inhibition de l'aggrégation plaquettaire (induite par l'ADP) chez ces sujets étaient les mêmes dans le groupe clopidogrel que dans le groupe clopidogrel + association (ésoméprazole + ASA).

Des données inconsistantes sur les implications cliniques d'une interaction PK/PD de l'ésoméprazole en termes d'événements cardiovasculaires majeurs ont été rapportées à la fois dans des études observationnelles et cliniques. Par mesure de précaution, il est recommandé d'éviter l'utilisation concomitante de clopidogrel.

*Médicaments étudiés 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 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 la pharmacocinétique de l'ésoméprazole**

*Médicaments qui inhibent le CYP2C19 et/ou le CYP3A4*

L'ésoméprazole est métabolisé par le CYP2C19 et le CYP3A4. L'administration concomitante d'ésoméprazole avec un inhibiteur du CYP3A4, la clarithromycine (500 mg deux fois par jour), conduit à un doublement de l'aire sous la courbe (ASC) de l'ésoméprazole. L'administration concomitante d'ésoméprazole et d'un inhibiteur combiné du CYP2C19 et du CYP3A4 peut entraîner une augmentation de plus du double de l'exposition à l'ésoméprazole. Le voriconazole, inhibiteur des CYP2C19 et CYP3A4 a entraîné une augmentation de l'$ASC_?$ de l'oméprazole de 280 %. Un ajustement systématique de la dose de l'ésoméprazole n'est pas nécessaire dans l'une ou l'autre de ces situations. Cependant, un ajustement de la dose doit être envisagé chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, et si un traitement au long cours est indiqué.

*Médicaments qui induisent le CYP2C19 et/ou le CYP3A4*

Les médicaments connus comme étant des inducteurs du CYP2C19, du CYP3A4, ou des deux (comme la rifampine et le millepertuis), peuvent entraîner une baisse des concentrations sériques d'ésoméprazole en accélérant le métabolisme de ce dernier.

**Population pédiatrique**

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

## 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

**Grossesse**

Les données cliniques lors de grossesses exposées à l'ésoméprazole sont insuffisantes. Les données issues d'études épidémiologiques sur un nombre élevé de grossesses exposées à l'oméprazole, mélange racémique, n'ont révélé aucun effet malformatif ni fœtotoxique.

Les études chez l'animal avec l'ésoméprazole n'ont révélé aucun effet direct ou indirect malformatif ou fœtotoxique. Les études chez l'animal avec le mélange racémique n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects quant à la grossesse, l'accouchement ou le développement postnatal.

L'ésoméprazole doit être prescrit avec précaution au cours de la grossesse.

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

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

**Allaitement**

L'excrétion dans le lait maternel de l'ésoméprazole n'est pas connue. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de l'ésoméprazole chez le nouveau-né/nourrisson. L'ésomeprazole ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

**Fertilité**

Des études effectuées chez l'animal avec le mélange racémique d'oméprazole, administré oralement, n'indiquent pas d'effets sur la fertilité.

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

L'ésoméprazole a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables tels que des vertiges (peu fréquents) et une vision trouble (rare) ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Si affectés, les patients ne doivent pas conduire des véhicules ou utiliser des machines.

## 4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Maux de tête, douleur abdominale, diarrhée et nausées sont, entre autres, les réactions indésirables qui ont été le plus fréquemment rapportés dans les études cliniques (et également lors de l'usage après commercialisation). De plus, le profil de sécurité est similaire pour les différentes formulations, les indications de traitement, les groupes d'âges et les populations de patient. Aucune réaction indésirable liée à la dose n'a été identifiée.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés ou suspectés au cours des essais cliniques de l'ésoméprazole et depuis sa mise sur le marché. Aucun des effets n'a été dose-dépendant. Les effets indésirables sont classés par fréquence : très fréquent (?1/10), fréquent (? 1/100 à 1/10), peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100), rare (? 1/10 000 à 1/1 000), très rare ( 1/10 000), inconnu (ne peut pas être estimé sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare : leucopénie, thrombocytopénie.

Très rare : agranulocytose, pancytopénie.

Affections du système immunitaire

Rare : réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angiœdème, réaction/choc anaphylactique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent : œdème périphérique.

Rare : hyponatrémie.

Fréquence inconnue : hypomagnésémie (voir rubrique 4.4), l'hypomagnésémie sévère peut être corrélée avec une hypocalcémie. Une hypomagnésie peut également être associée à une hypokaliémie.

Affections psychiatriques

Peu fréquent : insomnie.

Rare : agitation, confusion, dépression.

Très rare : agressivité, hallucinations.

Affections du système nerveux

Fréquent : céphalées.

Peu fréquent : étourdissements, paresthésie, somnolence.

Rare : troubles du goût.

Affections oculaires

Rare : vision trouble.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : vertiges.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Rare : bronchospasme.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées /vomissements.

Polypes des glandes fundiques (bénins).

Peu fréquent : sécheresse buccale.

Rare : stomatite, candidose gastro-intestinale.

Fréquence inconnue : colite microscopique.

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : augmentation des enzymes hépatiques.

Rare hépatite avec ou sans ictère.

Très rare : Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère préexistante.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : dermatite, prurit, rash, urticaire.

Rare : alopécie, photosensibilisation.

Très rare : érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell. Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)

Fréquence inconnue : Lupus érythémateux cutané subaigu (voir rubrique 4.4).

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent : fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres (voir rubrique 4.4).

Rare : 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 façon concomitante.

Affections des fonctions reproductives et du sein

Très rare : gynécomastie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Rare : malaise, augmentation de la sudation.

**Déclaration des effets indésirables suspectés**

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

### 4.9. Surdosage

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

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les troubles de l’acidité / inhibiteurs de la pompe à protons, Code ATC : A02BC05.**

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

**Mécanisme d'action**

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

**Effets pharmacodynamiques**

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

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

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

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

Une semaine de traitement avec ésoméprazole 20 mg deux fois par jour associé à des antibiotiques appropriés aboutit à une éradication d'*H. pylori* chez environ 90 % des patients.

Après un traitement d'éradication d'une semaine, il n'est pas nécessaire de poursuivre une monothérapie par anti-sécrétoire pour obtenir la cicatrisation et la disparition des symptômes en cas d'ulcère duodénal non compliqué.

Dans une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, des patients avec une hémorragie ulcéreuse gastroduodénale confirmée par endoscopie (Forrest Ia, Ib, IIa ou IIb, pour respectivement 9 %, 43 %, 38 % et 10 % des patients) ont été randomisés pour recevoir une solution d'ésoméprazole pour perfusion (n=375) ou un placebo (n=389). Après hémostase endoscopique, les patients recevaient soit 80 mg d'ésoméprazole en perfusion intraveineuse de 30 minutes suivi par une perfusion continue de 8 mg/h pendant 72 heures, soit un placebo. Après la période initiale de 72 heures, tous les patients recevaient de 40 mg d'ésoméprazole per os en ouvert pendant 27 jours pour réduire la sécrétion acide. La survenue d'une récidive hémorragique dans les 3 jours était de 5,9 % dans le groupe traité par ésoméprazole, comparé à 10,3 % dans le groupe placebo. Après 30 jours de traitement, la survenue d'une récidive hémorragique dans le groupe traité par ésoméprazole était de 7,7 % *versus* 13,6 % dans le groupe placebo.

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.

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

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

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

**Efficacité clinique**

Dans deux études *versus* ranitidine, utilisée comme comparateur actif, une meilleure efficacité avec l'ésoméprazole a été démontrée dans la cicatrisation des ulcères gastriques chez les patients traités par AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de COX-2.

Dans deux études *versus* placebo, utilisé comme comparateur, une meilleure efficacité avec l'ésoméprazole a été démontrée dans la prévention des ulcères gastroduodénaux chez les patients traités par AINS (âge > 60 ans et/ou antécédents d'ulcère), y compris les inhibiteurs sélectifs de COX-2.

**Population pédiatrique**

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

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

**Absorption**

L'ésoméprazole est instable en milieu acide. Il s'administre par voie orale sous forme de granules gastro-résistants dans un comprimé. *In vivo*, la conversion en isomère R est négligeable. L'absorption de l'ésoméprazole est rapide, avec un pic plasmatique survenant environ 1 à 2 heures après la prise. La biodisponibilité absolue est de 64 % après administration unique de 40 mg et augmente à 89 % après administrations répétées d'une prise par jour. Les valeurs correspondantes pour 20 mg d'ésoméprazole sont 50 % et 68 % respectivement.

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

**Distribution**

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

**Biotransformation**

L'ésoméprazole est totalement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP). La majeure partie de son métabolisme est dépendante de l'enzyme polymorphe CYP2C19, responsable de la formation des métabolites hydroxy et déméthyl de l'ésoméprazole. La partie restante est dépendante d'une autre isoenzyme spécifique, le CYP3A4, responsable de la formation de sulfone ésoméprazole, principal métabolite plasmatique.

**Elimination**

Les paramètres ci-dessous reflètent principalement la pharmacocinétique chez les individus ayant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle ou métaboliseurs rapides. La clairance plasmatique totale est d'environ 17 l/h après une dose unique et d'environ 9 l/h après administrations répétées. La demi-vie plasmatique d'élimination est d'environ 1,3 heure après administrations répétées d'une prise par jour. L'ésoméprazole est éliminé totalement du plasma entre deux administrations sans tendance à l'accumulation lors d'une prise par jour.

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

mère est retrouvé dans les urines.

**Linéarité/non-linéarité**

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

**Populations spéciales de patients**

*Métaboliseurs lents*

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

*Genre*

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

*Insuffisance hépatique*

Le métabolisme de l'ésoméprazole des patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée peut être altéré. Le taux de métabolisation est diminué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, résultant en un doublement de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de l'ésoméprazole. Par conséquent, une dose maximale de 20 mg ne doit pas être dépassée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. L'ésoméprazole et ses principaux métabolites ne montrent pas de tendance à l'accumulation avec une seule prise par jour.

*Insuffisance rénale*

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

*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 administration de doses répétées de 20 mg et 40 mg d'ésoméprazole, l'exposition totale (ASC) et le temps d'atteinte des concentrations plasmatiques maximales ($t_{max}$) chez les enfants de 12 à 18 ans sont similaires à ceux observés chez les adultes avec les deux doses d'ésoméprazole.

### 5.3. Données de sécurité préclinique

Des études non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, 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 (oméprazole) ont montré une hyperplasie des cellules ECL gastriques et des tumeurs carcinoïdes. Chez le rat, ces modifications gastriques sont le résultat d'une hypergastrinémie prolongée et importante, secondaire à la réduction de la sécrétion gastrique acide et sont observées chez cet animal lors de traitement au long cours avec des inhibiteurs de la sécrétion acide.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Comprimé : Sphères de sucre (saccharose et amidon de maïs), Hydroxypropyl cellulose (E463), Crospovidone (Type A), Crospovidone (Type B), Povidone (K30), Macrogol-400, Talc, Phtalate d'hypromellose (HP-55S), Phtalate d'hypromellose (HP-50), Phtalate de diéthyle, Macrogol 6000, Cellulose microcristalline (PH 101), Cellulose microcristalline (PH 112), Fumarate de stéaryle sodique.

Pelliculage : Macrogol-4000, Opadry 03B86651 marron (HMPC 2910/Hypromellose 6cP, Dioxyde de titane (E171), Macrogol/PEG 400, Oxyde de fer rouge (E172), Talc (E553b)).

### 6.2. Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3. Durée de conservation

Boîte sous plaquettes (OPA/Aluminium/PE/déshydratant/HDPE/Aluminium) : 36 mois.

Boîte sous plaquettes formées à froid (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium) : 36 mois.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

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

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

### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 et 100 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PE/déshydratant/HDPE/Aluminium).

Boîtes de 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 et 100 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale.

Administration par sonde gastrique.

1. Placer le comprimé dans une seringue adaptée et remplir la seringue avec environ 25 ml d'eau et environ 5 ml d'air. Pour certaines sondes, un volume de 50 ml d'eau est nécessaire pour disperser le comprimé afin d'éviter l'obstruction de la sonde.

2. Remuer immédiatement la seringue pendant environ 2 minutes pour disperser le comprimé.

3. Maintenir la seringue embout en l'air et vérifier que l'embout n'est pas obstrué par la dispersion.

4. Raccorder la sonde sur la seringue en maintenant la position décrite ci-dessus.

5. Agiter la seringue, puis la positionner embout vers le bas. Injecter immédiatement 5-10 ml dans la sonde.

Puis, repositionner la seringue embout vers le haut et l'agiter (la seringue doit être maintenue position embout vers le haut afin d'empêcher l'obstruction de l'embout).

6. Retourner la seringue embout vers le bas et injecter immédiatement à nouveau 5-10 ml dans la sonde.

Répéter cette opération jusqu'à ce que la seringue soit vide.

7. Remplir de nouveau la seringue avec 25 ml d'eau et 5 ml d'air et répéter l'étape 5, si nécessaire, afin de ne laisser aucun résidu dans la seringue. Pour certaines sondes, un volume de 50 ml d'eau est nécessaire.

#### 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

**SUN PHARMA FRANCE**

31 RUE DES POISSONNIERS

92200 NEUILLY SUR SEINE

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

- 34009 418 892 8 8 : 7 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PE/déshydratant/HDPE/

  Aluminium).

- 34009 418 893 4 9 : 14 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PE/déshydratant/HDPE/

  Aluminium).

- 34009 418 894 0 0 : 15 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PE/déshydratant/HDPE/

  Aluminium).

- 34009 418 895 7 8 : 28 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PE/déshydratant/HDPE/

  Aluminium).

- 34009 418 896 3 9 : 30 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PE/déshydratant/HDPE/

  Aluminium).

- 34009 418 898 6 8 : 50 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PE/déshydratant/HDPE/

Aluminium).

- 34009 418 899 2 9 : 56 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PE/déshydratant/HDPE/

Aluminium).

- 34009 418 900 0 0 : 60 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PE/déshydratant/HDPE/

Aluminium).

- 34009 418 901 7 8 : 90 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PE/déshydratant/HDPE/

Aluminium).

- 34009 418 902 3 9 : 98 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PE/déshydratant/HDPE/

Aluminium).

- 34009 418 904 6 8 : 100 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PE/déshydratant/HDPE/

Aluminium).

- 34009 300 116 2 1 : 7 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

- 34009 300 116 3 8 : 14 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

- 34009 300 116 5 2 : 15 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

- 34009 300 116 6 9 : 28 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

- 34009 300 116 7 6 : 30 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

- 34009 300 116 8 3 : 50 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

- 34009 300 116 9 0 : 56 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

- 34009 300 117 1 3 : 60 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

- 34009 300 117 2 0 : 90 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

- 34009 300 117 3 7 : 98 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

- 34009 300 117 4 4 : 100 comprimés sous plaquettes (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

#### 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

#### 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

#### 11. DOSIMETRIE

Sans objet.

#### 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

# CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II