ANSM - Mis à jour le : 06/02/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ESOMEPRAZOLE VIATRIS 40 mg, gélule gastro-résistante

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipients à effet notoire : chaque gélule contient 16,08 mg de saccharose et 0.0035 mg d'acide benzoïque.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule gastro-résistante.

Gélule avec une tête jaune opaque et un corps jaune opaque avec une impression en noir « 40 mg » sur tête et corps. La gélule contient des microgranules sphériques de couleur jaunâtre à grisâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Les gélules de ESOMEPRAZOLE VIATRIS sont indiquées dans :

Adultes :

- **Reflux gastro-œsophagien (RGO)**
  - Traitement de l'œsophagite érosive par reflux
  - Traitement d'entretien et prévention des récidives après cicatrisation d'une œsophagite par reflux gastro-œsophagien
  - Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien (RGO)
- **En association à une antibiothérapie appropriée, éradication de *Helicobacter pylori***
  - pour cicatrisation de l'ulcère duodénal en cas d'infection par Helicobacter pylori et
  - prévention de la récidive de l'ulcère gastro-duodénal en cas d'infection par 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 gastro-duodénaux associés à la prise d'AINS, chez les patients à risque.

- **Poursuite du traitement après prévention par voie intraveineuse de la récidive hémorragique d'un ulcère gastro-duodénal.**

- **Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison.**

Adolescents à partir de l'âge de 12 ans

- **Reflux gastro-œsophagien érosif (RGO)**

  - Traitement de l'œsophagite érosive par reflux.

  - Traitement d'entretien et prévention des récidives après cicatrisation d'une œsophagite par reflux gastro-œsophagien.

  - Traitement symptomatique 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

- *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 d'entretien et prévention des récidives après cicatrisation d'une œsophagite par reflux gastro-œsophagien

20 mg une fois par jour.

  - Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien (RGO)

20 mg une fois par jour chez les patients sans œsophagite. Si les symptômes persistent après 4 semaines, des investigations complémentaires peuvent être nécessaires. Après résolution symptomatique, 20 mg une fois par jour administré à la demande, en fonction des besoins, permet d'assurer le contrôle des récidives symptomatiques. Chez les patients traités par un AINS, susceptibles de développer un ulcère gastro-duodénal, l'administration à la demande n'est pas recommandée pour le contrôle ultérieur des symptômes.

- En association à une antibiothérapie appropriée, éradication de Helicobacter pylori pour

  - cicatrisation de l'ulcère duodénal en cas d'infection par *Helicobacter pylori* et

- prévention de la récidive de l'ulcère gastro-duodénal en cas d'infection par *Helicobacter pylori*,

20 mg de ESOMEPRAZOLE VIATRIS associé à amoxicilline 1 g et à clarithromycine 500 mg, le tout deux fois par jour pendant 7 jours.

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

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

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

- *Poursuite du traitement après prévention par voie intraveineuse de la récidive hémorragique d'un ulcère gastro-duodénal*

40 mg une fois par jour pendant 4 semaines après prévention par voie intraveineuse de la récidive hémorragique d'un ulcère gastro-duodénal.

- *Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison*

La dose initiale recommandée est de 40 mg 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 2 prises.

Populations spécifiques

Patients atteints d'une Insuffisance rénale

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

Patients atteints d'une Insuffisance hépatique

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'ésoméprazole chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique chez le sujet âgé.

Population pédiatrique

Adolescents à partir de l'âge de 12 ans

- *Reflux Gastro -Œsophagien (RGO)*

  - Traitement de l'œsophagite érosive par reflux

40 mg une fois par jour pendant 4 semaines.

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

- Traitement d'entretien et prévention des récidives après cicatrisation d'une œsophagite par reflux gastro-œsophagien,

20 mg une fois par jour.

- Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien (RGO)

20 mg une fois par jour chez les patients sans œsophagite. Si les symptômes persistent après 4 semaines, des investigations complémentaires peuvent être nécessaires. Après résolution symptomatique, 20 mg une fois par jour administré à la demande, en fonction des besoins, permet d'assurer le contrôle des récidives symptomatiques.

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

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

La posologie recommandée est la suivante :

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

Enfants de moins de 12 ans

ESOMEPRAZOLE VIATRIS ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans en l'absence de données disponibles.

Mode d'administration

Les gélules doivent être avalées entières avec une boisson. Elles ne doivent pas être mâchées ni croquées.

Chez les patients ayant des difficultés pour avaler, les gélules peuvent aussi être ouvertes et leur contenu dispersé dans un demi-verre d'eau non gazeuse. Aucun autre liquide ne doit être utilisé car l'enrobage entérique peut être dissous. Remuer et boire le liquide avec les granules immédiatement ou dans les 30 minutes qui suivent. 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, le contenu des gélules peut être dispersé dans de l'eau non gazeuse et administré 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 administré de façon concomitante avec le nelfinavir (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En présence de tout symptôme alarmant suivant (tel que perte de poids importante et involontaire, vomissements répétés, dysphagie, hématémèse ou méléna) et en cas de suspicion ou de présence d'un ulcère gastrique, l'éventualité d'une lésion maligne doit être écartée car la prise d'ésoméprazole peut atténuer les symptômes et retarder le diagnostic.

Traitement 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 *Helicobacter pylori*

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

Infections gastro-intestinales

Un traitement par des inhibiteurs de la pompe à protons peut conduire à une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales, telles que *Salmonella* et *Campylobacter* (voir rubrique 5.1).

Absorption de la vitamine B12

L'ésoméprazole, comme tous médicaments anti-acides, peut diminuer l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) en raison d'une hypo- ou achlorhydrie. Ceci doit être pris en compte chez les patients ayant de faibles réserves ou un facteur de risque d'absorption réduite en vitamine B12 lors de thérapies à long terme.

Hypomagnésémie

Des cas d'hypomagnésémie sévères ont été rapportés chez les patients traités par des Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPPs) comme l'ésoméprazole. Des symptômes graves d'hypomagnésémie, tels que fatigue, tétanie, délires, convulsions, vertiges et trouble ventriculaire du rythme cardiaque peuvent survenir mais leur survenue peut aussi être progressive et ils peuvent passer inaperçus. Chez la plupart des patients concernés l'hypomagnésémie peut être améliorée par une supplémentation en magnésium et l'arrêt de l'IPP.

Pour les patients nécessitant un traitement prolongé avec un IPP ou prenant un IPP et de la digoxine ou un d'autre médicament pouvant provoquer une hypomagnésémie (par exemple un diurétique), le professionnel de santé doit prévoir de doser le magnésium avant d'initier le traitement par IPP et ensuite de façon régulière pendant toute la durée du traitement.

Risque de fracture

Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier lorsqu'ils sont administrés à des doses élevées et sur une longue période (> 1 an), peuvent augmenter légèrement le risque de fracture de la hanche, du poignet et du rachis, principalement chez les personnes âgées ou chez les personnes présentant des facteurs de risque connus. Des études observationnelles suggèrent une augmentation du risque global de fracture de 10 à 40 % en lien avec les IPP. D'autres

facteurs de risque pourraient toutefois intervenir dans cette augmentation. Les patients présentant un risque d'ostéoporose doivent être traités selon les recommandations officielles en vigueur et doivent 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 ésoméprazole. 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.

Associations avec d'autres médicaments

L'administration concomitante d'ésoméprazole avec l'atazanavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). Si l'association de l'atazanavir avec un inhibiteur de la pompe à protons est jugée indispensable, une surveillance clinique étroite est recommandée en association avec une augmentation de la dose d'atazanavir à 400 mg avec 100 mg de ritonavir; la dose de 20 mg d'ésoméprazole ne doit pas être dépassée.

L'ésoméprazole est un inhibiteur du CYP2C19. Au début et 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.

Lors de la prescription d'ésoméprazole pour un traitement de la demande, les interactions avec les autres médicaments doivent être envisagées, en raison des fluctuations des concentrations plasmatiques de l'ésoméprazole. Voir section 4.5.

Réactions indésirables cutanées sévères

Des réactions indésirables cutanées sévères 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 ésoméprazole.

Les patients doivent être informés des signes cliniques 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.

Interférence avec les tests de laboratoire

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

Excipients

Saccharose

Ce médicament 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.

Acide benzoïque

Ce médicament contient 0,0035 mg d’acide benzoïque dans chaque gélule de 40 mg.

Sodium

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

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

Effets de l'ésoméprazole sur la pharmacocinétique des autres médicaments

Inhibiteurs de la protéase

Des interactions entre l’oméprazole et certains inhibiteurs de la protéase ont été rapportées. L’importance clinique et les mécanismes de ces interactions ne sont pas toujours connus. L’augmentation du pH gastrique durant le traitement avec l’oméprazole pourrait modifier l’absorption des inhibiteurs de la protéase. D’autres mécanismes d’interactions potentiels pourraient impliquer une inhibition du CYP2C19. Pour l’atazanavir et le nelfinavir, des diminutions des taux plasmatiques ont été rapportées lors de l’administration concomitante avec l’oméprazole et la co-administration n’est donc pas recommandée. L'administration concomitante d’oméprazole (40 mg une fois par jour) et d'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg, chez des volontaires sains, a entraîné une diminution substantielle des concentrations plasmatiques d'atazanavir (approximativement une diminution de 75 % de l'ASC C_{max} et C_{min}). L'augmentation de la dose d’atazanavir à 400 mg n'a pas compensé l'effet de l'oméprazole sur les concentrations plasmatiques d'atazanavir. L'administration concomitante d’oméprazole (20 mg une prise par jour) et d'atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg, chez des volontaires sains, a entraîné une diminution de 30% de l’exposition d’atazanavir en comparaison de l’exposition observée après administration de l'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg (une prise par jour) sans oméprazole 20 mg. La co-administration d’oméprazole (40 mg une prise par jour) a entraîné une diminution de 36-39% des ASC, C_{max} et C_{min} moyens du nelfinavir et de 75-92% des ASC, C_{max} et C_{min} moyens de son métabolite actif M8. Du fait de la similarité des effets pharmacodynamiques et des propriétés pharmacocinétiques de l'oméprazole et de l'ésoméprazole, une administration concomitante d'ésoméprazole et d'atazanavir n'est pas recommandée (voir section 4.4), et une administration concomitante d'ésoméprazole et de nelfinavir est contre-indiquée (voir section 4.3).

Pour le saquinavir (associé au ritonavir), une augmentation des taux plasmatiques (80-100%) a été rapportée lors de l’administration concomitante avec l’oméprazole (40 mg une prise par jour). Un traitement par oméprazole (20 mg une prise par jour) n’a pas eu d’effet sur l’exposition de darunavir (associé au ritonavir), ni sur l’exposition d’amprénavir (associé au ritonavir). Un traitement par ésoméprazole 20 mg une prise par jour n’a pas eu d’effet sur l’exposition d’amprénavir (associé ou non au ritonavir). Un traitement par oméprazole 40 mg en une prise par jour n’a pas eu d’effet sur l’exposition de lopinavir (associé au ritonavir).

Méthotrexate

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

Tacrolimus

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

Médicaments dont l’absorption est dépendante du pH

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

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

Médicaments métabolisés par le CYP2C19

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

Diazépam

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

Phénytoïne

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

Voriconazole

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

Cilostazol

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

Cisapride

Chez les volontaires sains, l’administration concomitante de 40 mg d’ésoméprazole et de cisapride conduit à une augmentation de 32 % de l’aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) et à une prolongation de 31 % de la demi-vie d’élimination ($t_{1/2}$) sans augmentation significative du pic plasmatique du cisapride. Le léger allongement de l’espace QTc observé après administration du cisapride seul n’est pas majorée lors de l’administration concomitante du cisapride avec l’ésoméprazole (voir rubrique 4.4).

Warfarine

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

Clopidogrel

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

Dans une étude chez des sujets sains, une diminution de l'exposition d'environ 40% du métabolite actif du clopidogrel a été observée lors de la prise d'une association fixe d'ésoméprazole 20 mg et d'acide acétylsalicylique (AAS) 81 mg avec du clopidogrel en comparaison avec le clopidogrel seul. Cependant, les niveaux maximum d'inhibition de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP) chez ces patients étaient identiques dans le groupe clopidogrel et le groupe clopidogrel + association fixe (ésoméprazole + acide acétylsalicylique).

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

Médicaments étudiés sans interaction cliniquement significative

Amoxicilline et quinidine

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

Naproxène ou rofécoxib

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

Effets des autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'ésoméprazole

Médicaments qui inhibent le CYP2C19 et/ou le CYP3A4

L'ésoméprazole est métabolisé par le CYP2C19 et le CYP3A4. L'administration concomitante d'ésoméprazole avec un inhibiteur du CYP3A4, la clarithromycine (500 mg deux fois par jour) conduit à un doublement de l'exposition (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'AUC? de l'oméprazole de 280 %. Un ajustement systématique régulier de la dose d'ésoméprazole n'est pas nécessaire dans l'une ou l'autre de ces situations. Cependant, un ajustement de la dose doit être envisagé chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, et si un traitement au long cours est indiqué.

Médicaments qui induisent le CYP2C19 et/ou le CYP3A4

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

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. ESOMEPRAZOLE VIATRIS doit être prescrit avec précaution au cours de la grossesse.

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

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

Allaitement

L'excrétion dans le lait maternel de l'ésoméprazole n'est pas connue. Il n'y pas d'étude chez la femme allaitante. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de l'ésoméprazole chez le nouveau-né/nourrisson. En conséquence, ESOMEPRAZOLE VIATRIS ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

Fertilité

Des études conduites chez l'animal avec un mélange racémique d'oméprazole, administré par voie orale, n'indiquent pas d'effets sur la fertilité.

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

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

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés ou suspectés au cours des essais cliniques de l'ésoméprazole et depuis sa mise sur le marché. Aucun des effets n'a été dose-dépendant. Les effets indésirables sont classés par fréquence (très fréquent >1/10, fréquent ? 1/100, 1/10), peu fréquent (? 1/1 000, 1/100), rare (? 1/10 000, 1/1 000, très rare 1/10 000, fréquence non déterminée (ne peut pas être estimée d'après les 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, angio-œdème, réaction/choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	œdème périphérique
	Rare	Hyponatrémie
	Fréquence non déterminée	Hypomagnésémie, Hypomagnésémie aiguë pouvant être corrélée à une hypocalcémie (voir rubrique 4.4).
		L'hypomagnésémie peut aussi être associée à une hypokaliémie.
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Insomnie
	Rare	Agitation, confusion, dépression
	Très rare	Agressivité, hallucinations
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées
	Peu fréquent	Etourdissements, 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 de glandes fundiques (bénins)
	Peu fréquent	Sécheresse buccale
	Rare	Stomatite et candidose gastro-intestinale
	Fréquence indéterminée	Colite microscopique
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques
	Rare	Hépatite avec ou sans ictère
	Très rare	Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère préexistante
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Dermatite, prurit, rash, urticaire
	Rare	Alopécie, photosensibilisation

	Très rare	Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (NET), réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
	Fréquence indéterminée	Lupus érythémateux cutané subaigu (voir rubrique 4.4)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Fracture de la hanche, du poignet et du rachis
	Rare	Arthralgies, myalgies
	Très rare	Faiblesses musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	Très rare	Néphrite interstitielle ; dans certains cas une insuffisance rénale concomitante a été rapportée.
Affections des organes de reproduction 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 d’ésoméprazole de 80 mg par jour ont été bien tolérées. Il n'existe pas d'antidote spécifique connu. L'ésoméprazole est fortement lié aux protéines plasmatiques et donc n'est pas aisément dialysable. En cas de surdosage, le traitement sera symptomatique et

visera à préserver les fonctions vitales.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour les troubles liés à l'acidité, 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 de sécrétion gastrique obtenu après stimulation par la pentagastrine est réduit en moyenne de 90 % au 5ème jour, 6 à 7 heures après la prise.

Après 5 jours de prises orales de 20 mg et 40 mg d'ésoméprazole, un pH intragastrique supérieur à 4 était maintenu respectivement pendant en moyenne 13 et 17 heures sur 24 heures chez les patients ayant un reflux gastro-œsophagien (RGO) 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'aire sous la courbe (ASC) a été démontrée.

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

Une semaine de traitement avec ésoméprazole 20 mg deux fois par jour associé à des antibiotiques appropriés, aboutit à une éradication d'*Helicobacter 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 d'un ulcère gastro-duodénal 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 en perfusion (n=375) ou un placebo (n=389). Après hémostase endoscopique, les patients recevaient soit 80 mg d'ésoméprazole en perfusion intraveineuse de 30 minutes suivi par une perfusion continue de 8 mg/h pendant 72 heures, soit un placebo. Après la période initiale de 72 heures, tous les patients recevaient de

l'ésoméprazole 40 mg *per os* en ouvert pendant 27 jours pour supprimer la sécrétion acide. La survenue d'une récidive hémorragique dans les 3 jours était de 5,9% dans le groupe traité par l'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 l'ésoméprazole était de 7,7% versus 13,6% dans le groupe placebo.

Pendant le traitement par des médicaments anti-sécrétoires, la concentration sérique de gastrine augmente en réaction à la diminution de la sécrétion gastrique acide. De même, le taux de CgA augmente à cause de la diminution de l'acide 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.

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 inhibiteurs de la pompe à protons, augmente la quantité de bactéries gastriques normalement présentes dans le tube digestif. Le traitement par les inhibiteurs de la pompe à protons pourrait légèrement augmenter le risque d'infections gastro-intestinales dues à des germes tels que *Salmonella* et *Campylobacter*, et chez les patients hospitalisés, une éventuelle infection par le *Clostridium difficile* également.

Efficacité clinique

Dans deux études versus ranitidine, utilisée comme comparateur actif, une meilleure efficacité avec 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 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. 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 de poids corporel. La liaison de l'ésoméprazole aux protéines plasmatiques est de 97 %.

Biotransformation

L'ésoméprazole est totalement métabolisé par le complexe du 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 d'ésoméprazole, principal métabolite plasmatique.

Élimination

Les paramètres ci-dessous reflètent principalement la pharmacocinétique chez les individus ayant un enzyme CYP2C19 fonctionnel ou des « 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 augmente avec des administrations répétées d'ésoméprazole. Cette augmentation est dose-dépendante et résulte en une augmentation supérieure à la dose-proportionnalité de l'aire sous la courbe après administrations répétées. Cet effet temps-dépendant et dose-dépendant est dû à une diminution du métabolisme de premier passage et de la clairance systémique probablement causée par une inhibition de l'enzyme CYP2C19 par l'ésoméprazole et /ou son métabolite sulfone.

Populations spécifiques

Métaboliseurs lents

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

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

Genre

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

Insuffisance hépatique

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

Les études non cliniques n'ont pas révélé de risque particulier chez l'homme, à partir des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité par administration réitérée, de génotoxicité, potentiel carcinogène, de toxicité sur la reproduction et sur le développement. Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique détaillée ci-après.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu de la gélule :

Sphères de sucre (contenant du saccharose et de l'amidon de maïs)

Hypromellose

Siméticone émulsion 30 % (contenant de la siméticone, du polysorbate 65, de la méthylcellulose, de l’acide sorbique, de l’acide benzoïque (E210), du stéarate de polyéthylène glycol, des glycérides, de la gomme xanthane, de l’eau purifiée et de l’acide sulfurique)

Polysorbate 80

Mannitol

Monoglycérides diacétylés

Talc

Dispersion à 30% de copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1) (copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle, lauryl sulfate de sodium et polysorbate 80)

Citrate de triéthyle

Macrogolglycérides stéariques

Enveloppe de la gélule :

Oxyde de fer jaune (E172)

Dioxyde de titane (E171)

Gélatine

Encre noire :

Gomme laque

Oxyde de fer noir (E172)

Ammoniac,

Propylène glycol

Hydroxyde de potassium

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Plaquettes : 2 ans

Flacons :

Avant ouverture du flacon : 2 ans

Après ouverture du flacon : 3 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Flacon : Conserver le flacon soigneusement fermé à l’abri de l’humidité.

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon (PEHD) muni d’un dessicant (gel de silice) et d’un bouchon (PP) blanc. Le flacon est scellé par une feuille en aluminium. Boîtes de 28, 30 ou 90 gélules.

Flacon (HDPE) muni d’un bouchon à visser avec un dessicant intégré dans le bouchon. Boîtes de 28 ou 30 gélules

Plaquette (PA-Aluminium-PVC/Aluminium). Boîtes de 14, 15, 28, 30, 50, 60 ou 90 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Administration par sonde gastrique.

1. Placer le contenu d’une gélule dans environ 25 ml ou 50 ml d’eau. (Pour certaines sondes, un volume de 50 ml d'eau est nécessaire pour disperser les granules afin d'éviter l'obstruction de la sonde).

2. Prélever la suspension dans une seringue et ajouter environ 5 ml d'air.

3. Remuer immédiatement la seringue pendant environ 2 minutes pour disperser les granules.

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

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

6. 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).

7. 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.

8. Remplir de nouveau la seringue avec 25 ml d'eau et 5 ml d'air et répéter l'étape 6, si nécessaire, afin de ne laisser aucun résidu dans la seringue. Pour certaines sondes, un volume de 50 ml d'eau est nécessaire.

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

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

VIATRIS SANTE

1 RUE DE TURIN

69007 LYON

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

- 34009 497 194 7 1 : 14 gélules gastro-résistantes sous plaquettes (PA-Aluminium-PVC/Aluminium).

- 34009 497 195 3 2 : 28 gélules gastro-résistantes sous plaquettes (PA-Aluminium-PVC/Aluminium).

- 34009 273 666 2 8 : 30 gélules gastro-résistantes sous plaquettes (PA-Aluminium-PVC/Aluminium).

- 34009 579 056 7 5 : 50 gélules gastro-résistantes sous plaquettes (PA-Aluminium-PVC/Aluminium)

- 34009 273 667 9 6 : 28 gélules gastro-résistantes en flacon (PEHD).

- 34009 273 668 5 7 : 30 gélules gastro-résistantes en flacon (PEHD).

- 34009 301 424 8 6 : 28 gélules gastro-résistantes en flacon (PEHD) munis d’un bouchon à visser avec un dessicant intégré dans le bouchon.

- 34009 301 424 9 3 : 30 gélules gastro-résistantes en flacon (PEHD) munis d’un bouchon à visser avec un dessicant intégré dans le bouchon.

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