

# RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 14/11/2022

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**ESOMEPRAZOLE ARROW 20 mg, gélule gastro-résistante**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Esoméprazole..... 20 mg  
sous forme d'ésoméprazole magnésium dihydraté

Pour une gélule gastro-résistante.

Excipients à effet notoire : chaque gélule contient 8,05 mg de saccharose, 1,85 microgrammes de parahydroxybenzoate de méthyle (E218), 0,56 microgrammes de parahydroxybenzoate de propyle (E216) et 1,85 microgrammes de benzoate de sodium (E211).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule gastro-résistante.

Gélule avec une tête jaune opaque et un corps blanc opaque avec une impression en noir « 20 mg » sur tête et corps. La gélule contient des microgranules sphériques jaunâtre à grisâtre.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Les gélules d'ESOMEPRAZOLE ARROW 20 mg, gélule gastro-résistante sont indiquées dans :

#### Adultes

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

- Traitement de l'œsophagite érosive par reflux.
- Traitement d'entretien et prévention des récurrences après cicatrisation d'une œsophagite par reflux gastro-œsophagien.
- Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien (RGO).

En association à une antibiothérapie appropriée, éradication d'*Helicobacter pylori* pour cicatrisation de l'ulcère duodénal en cas d'infection par *Helicobacter pylori* et prévention de la récurrence 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.

**Un traitement prolongé par voie intraveineuse après la prévention de récurrence hémorragique induit des ulcères gastro-duodénaux.**

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

#### Adolescents à partir de l'âge de 12 ans

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

- Traitement de l'œsophagite érosive par reflux.
- Traitement d'entretien et prévention des récurrences 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

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. 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 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.

#### **Adultes et enfants à partir 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 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 récurrences 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. Chez l'adulte, après résolution symptomatique, 20 mg une fois par jour administré à la demande, en fonction des besoins, permet d'assurer le contrôle des récurrences 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.

#### **Adultes**

##### 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 récurrence de l'ulcère gastro-duodénal en cas d'infection par *Helicobacter pylori* : 20 mg d'ESOMEPRAZOLE ARROW 20 mg, gélule gastro-résistante 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.

##### Un traitement prolongé par voie intraveineuse après la prévention de récurrence hémorragique induit des ulcères gastro-duodénaux.

40 mg une fois par jour pendant 4 semaines par voie intraveineuse, la prévention de récurrence hémorragique induit des ulcères gastro-duodénaux.

##### Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison

La dose initiale recommandée d'ESOMEPRAZOLE ARROW 20 mg, gélule gastro-résistante 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.

#### **Adolescents à partir de l'âge de 12 ans**

Traitement de l'ulcère duodéal 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 ESOMEPRAZOLE ARROW 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 : ESOMEPRAZOLE ARROW 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 ARROW 20 mg, gélule gastro-résistante ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans en l'absence de données disponibles.

**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 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 ARROW 20 mg, gélule gastro-résistante chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

**Sujets âgés**

Aucune adaptation posologique chez le sujet âgé.

**4.3. Contre-indications**

Hypersensibilité connue à l'ésoméprazole, 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, hématurie ou méléna) et en cas de suspicion ou de présence d'un ulcère gastrique, l'éventualité d'une lésion maligne doit être exclue car l'ésoméprazole peut atténuer les symptômes et retarder le diagnostic.

**Utilisation au long cours**

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. En cas de prescription d'un traitement d'ésoméprazole à la demande, l'impact sur les interactions avec d'autres médicaments doit être pris en considération en raison des fluctuations des concentrations plasmatiques de l'ésoméprazole (voir rubrique 4.5).

**Eradication d'*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 des inhibiteurs de la pompe à protons pourrait légèrement augmenter le risque d'infections gastro-intestinales, dues à des germes tels que *Salmonella* et *Campylobacter* (voir rubrique 5.1).

## **Association avec d'autres médicaments**

L'administration de l'ésoméprazole avec l'atazanavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). Si l'association de l'atazanavir avec un inhibiteur de la pompe à protons est jugée indispensable, une surveillance clinique étroite est recommandée en association à 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 ou à la fin d'un traitement avec l'ésoméprazole, le risque d'interactions avec les médicaments métabolisés par le CYP2C19 doit être envisagé. Une interaction entre le clopidogrel et l'ésoméprazole a été observée (voir rubrique 4.5). La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. Par précaution, l'utilisation concomitante d'ésoméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée.

## **Réactions indésirables cutanées graves**

Des réactions indésirables cutanées graves telles que l'érythème polymorphe (EP), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET ou syndrome de Lyell), et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (ou DRESS), pouvant mettre en jeu le pronostic vital ont été très rarement rapportées en association avec un traitement par ésoméprazole.

Les patients doivent être informés des signes cliniques ou symptômes évocateurs de telles réactions cutanées graves et immédiatement consulter leur médecin si ces signes ou symptômes sont observés.

En cas de signes cliniques évocateurs, le traitement par ésoméprazole doit être immédiatement arrêté et un traitement médical approprié et une surveillance étroite doivent être mis en place.

Les patients ayant connu un tel épisode de réaction cutanée grave ne doivent plus jamais être exposés à l'ésoméprazole.

## **Interférence avec les tests de laboratoire**

Une augmentation de la concentration en Chromogranine A (CgA) peut interférer lors des tests réalisés pour des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement avec l'ésoméprazole doit être arrêté pendant au moins cinq jours avant le dosage de la CgA (voir rubrique 5.1). Si les taux de CgA et gastrine ne sont pas normalisés après la mesure initiale, les mesures doivent être répétées 14 jours après l'arrêt du traitement par inhibiteur de la pompe à protons.

## **Absorption de la vitamine B12**

Comme tous les médicaments visant à diminuer la sécrétion d'acides gastriques, l'ésoméprazole peut diminuer l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) en raison de l'hypo- ou de l'achlorhydrie. Cela devra être pris en compte lors d'un traitement au long cours chez des patients ayant une réserve en vitamine B12 diminuée ou des facteurs de risque entraînant la diminution de l'absorption de la vitamine B12.

## **Hypomagnésémie**

Des cas d'hypomagnésémies sévères ont été rapportés chez des patients traités par des IPPs tels que l'ésoméprazole pendant au moins trois mois, et dans la plupart des cas pendant un an. L'hypomagnésémie peut se manifester par des signes cliniques graves tels que fatigue, tétanie, bouffées délirantes, convulsions, sensations vertigineuses et arythmie ventriculaire mais elle peut débuter de façon insidieuse et passer inaperçue. Chez la plupart des patients affectés, l'hypomagnésémie s'est améliorée après supplémentation en magnésium et arrêt de l'IPP.

Chez les patients nécessitant un traitement prolongé ou en cas d'association des IPP avec de la digoxine ou avec des médicaments pouvant induire une hypomagnésémie (par exemple les diurétiques), un dosage du taux de magnésium doit être envisagé par les professionnels de santé avant de commencer le traitement par l'IPP puis régulièrement pendant le traitement.

## **Risque de fractures**

Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à fortes doses et sur une durée prolongée (> 1 an), peuvent augmenter modérément le risque de fracture de la hanche, du poignet et des vertèbres, principalement chez les patients âgés ou en présence d'autres facteurs de risque identifiés. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40 %. Cette augmentation peut être en partie due à d'autres facteurs de risque. Les patients présentant un risque d'ostéoporose doivent être pris en charge conformément aux recommandations en vigueur et recevoir un apport approprié en vitamine D et en calcium.

## **Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS)**

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

### **Saccharose**

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

### **Sodium**

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

### **Parahydroxybenzoates**

Ce médicament contient des parahydroxybenzoates, qui peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

### **Benzoate de sodium**

Ce médicament contient 1,85 microgrammes de benzoate de sodium (E211) dans chaque dose contenant 20 mg d'ésoméprazole.

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

### **Population pédiatrique**

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

### **Effets de l'ésoméprazole sur la pharmacocinétique des autres médicaments**

#### **Médicaments dont l'absorption est dépendante du pH**

L'inhibition de l'acide 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.

#### **Inhibiteurs de protéases**

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 CYP2C19. Pour l'atazanavir et le nelfinavir, une diminution des concentrations plasmatiques a été rapportée lorsqu'ils sont associés à l'oméprazole ; l'administration concomitante d'oméprazole et de ces médicaments n'est donc pas recommandée.

L'oméprazole (40 mg en une prise par jour) administré en association avec l'atazanavir 300 mg associé au ritonavir 100 mg, chez des volontaires sains, a entraîné une diminution substantielle des concentrations plasmatiques d'atazanavir (approximativement une diminution de 75 % de l'ASC,  $C_{max}$  et  $C_{min}$ ). L'augmentation de la posologie de l'atazanavir à 400 mg n'a pas compensé l'effet de l'oméprazole sur les concentrations plasmatiques de l'atazanavir.

L'association d'oméprazole (20 mg une fois par jour) avec l'atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg chez des volontaires sains a diminué approximativement de 30 % l'exposition à l'atazanavir en comparaison à l'exposition observée avec l'atazanavir 300 mg/ ritonavir 100 mg une fois par jour administré seul. L'association d'oméprazole (40 mg une fois par jour), a diminué de 36-39 % les moyennes des ASC,  $C_{max}$  et  $C_{min}$  du nelfinavir et de 75-92 % les moyennes des ASC,  $C_{max}$  et  $C_{min}$  de son métabolite pharmacologiquement actif M8.

Pour le saquinavir (en association avec le ritonavir), une augmentation de la concentration plasmatique (80-100 %) a été rapportée en association avec l'oméprazole (40 mg une fois par jour). Un traitement avec l'oméprazole 20 mg

une fois par jour n'a pas modifié l'exposition au darunavir (associé au ritonavir), ni celle à l'amprenavir (associé au ritonavir).

Un traitement avec l'ésoméprazole 20 mg une fois par jour n'a pas modifié l'exposition à l'amprenavir (associé ou non au ritonavir). Un traitement avec l'oméprazole 40 mg une fois par jour n'a pas modifié l'exposition au lopinavir (associé au ritonavir).

Du fait de la similarité des effets pharmacodynamiques et des propriétés pharmacocinétiques de l'oméprazole et de l'ésoméprazole, une administration concomitante d'ésoméprazole et d'atazanavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4), et une administration concomitante d'ésoméprazole et de nelfinavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

#### 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  $C_{max}$  et  $ASC_T$  augmentés respectivement de 15 et 41 %.

#### 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.

#### Cilostazol

Comme l'oméprazole, l'ésoméprazole est un inhibiteur du CYP2C19. Dans une étude en cross over, l'oméprazole, administré à la dose de 40 mg à des sujets sains a augmenté la  $C_{max}$  et l'ASC du cilostazol de 18 % et 26 % respectivement, et de l'un de ses métabolites actifs de 29 % et 69 % respectivement.

#### Cisapride

Chez les volontaires sains, l'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole 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. La légère prolongation de l'espace QTc observée après administration du cisapride seul n'est pas majorée lors de l'administration concomitante du cisapride avec l'ésoméprazole (voir rubrique 4.4).

#### Médicaments étudiés sans interaction cliniquement pertinente

##### *Amoxicilline ou de la quinidine*

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

##### *Naproxène ou du 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.

##### *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 de 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'aspirine 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 + les groupes de produits combinés (ésoméprazole + aspirine).

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.

#### *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 la fonction rénale (clairance de la créatinine) doit être effectuée, et la posologie du tacrolimus doit être ajustée si nécessaire.

#### *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.

### **Effets des autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'ésoméprazole**

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

L'ésoméprazole est métabolisé par le CYP2C19 et le CYP3A4. L'administration concomitante d'ésoméprazole avec un inhibiteur du CYP3A4, la clarithromycine (500 mg deux fois par jour) conduit à un doublement de l'aire sous la courbe (ASC) de l'ésoméprazole. L'administration concomitante d'ésoméprazole et d'un inhibiteur combiné du CYP2C19 et du CYP3A4, peut entraîner une augmentation de plus du double du  $C_{max}$  et l'ASC de l'ésoméprazole.

Le voriconazole, inhibiteur des CYP2C19 et CYP3A4 a entraîné une augmentation de l'ASC<sub>T</sub> de l'ésoméprazole 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 CYP3A4

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

### **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'ésoméprazole, mélange racémique, n'ont révélé aucun effet malformatif ni embryonnaire/fœtal. 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 ARROW doit être prescrit avec précaution au cours de la grossesse.

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

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

#### **Allaitement**

L'excrétion dans le lait maternel de l'ésoméprazole n'est pas connue. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de l'ésoméprazole chez le nouveau-né/nourrisson. Il n'y a pas d'étude chez la femme allaitante. En conséquence, ESOMEPRAZOLE ARROW 20 mg, gélule gastro-résistante 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 rapportés dans les études cliniques (et également lors de son utilisation post-commercialisation). De plus, le profil de sécurité est similaire pour les différentes formulations, les indications de traitement, les groupes d'âge 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 ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), indéterminée (ne peut pas être estimée à partir de données disponibles).

Système Organe Classe	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Leucopénie, thrombocytopénie
	Très rare	Agranulocytose, pancytopenie
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angioedème, réaction/choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Œdème périphérique
	Rare	Hyponatrémie
	Fréquence indéterminée	Hypomagnésémie (voir rubrique 4.4). Hypomagnésémie sévère peut être associée à une hypocalcémie. Une hypomagnésémie peut également être associée à une hypokaliémie
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Insomnie
	Rare	Agitation, confusion, dépression
	Très rare	Agressivité, hallucinations
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées
	Peu fréquent	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 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 (ou syndrome de Lyell), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (ou DRESS)
	Fréquence indéterminée	Lupus érythémateux cutané subaigu (voir rubrique 4.4)
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Peu fréquent	Fracture de la hanche, du poignet et des vertèbres (voir rubrique 4.4).
	Rare	Arthralgies, myalgies
	Très rare	Faiblesses musculaires
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	Très rare	Néphrite interstitielle ; chez quelques patients présentant une insuffisance rénale ont été rapportés de façon concomitante
<b>Affections des fonctions reproductives et du sein</b>	Très rare	Gynécomastie
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	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 : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-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 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 : inhibiteur 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.

### **Site et 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.

### **Activité anti-sécrétoire**

Après une prise orale de 20 mg 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<sup>ème</sup> 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'aire sous la courbe (ASC) a été démontrée.

### **Effets thérapeutiques de l'action anti-sécrétoire**

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 l'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 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 ésoméprazole solution pour perfusion (n=375) ou un placebo (n=389). Après hémostase endoscopique, les patients recevaient soit 80 mg d'ésoméprazole en perfusion intraveineuse de 30 minutes suivi par une perfusion continue de 8 mg/h pendant 72 heures, soit un placebo. Après la période initiale de 72 heures, tous les patients recevaient de l'ésoméprazole 40 mg *per os* en ouvert pendant 27 jours pour réduire la sécrétion acide. La survenue d'une récurrence 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 récurrence hémorragique dans le groupe traité par ésoméprazole était de 7,7 % versus 13,6 % dans le groupe placebo.

### **Autres effets de l'action anti-sécrétoire**

Au cours du traitement par les anti-sécrétoires, la concentration de gastrine augmente en réponse à la réduction de la sécrétion gastrique acide. La CgA augmente également à cause de la diminution de l'acidité gastrique.

L'augmentation du taux de CgA peut interférer avec les résultats des examens pour les tumeurs neuroendocrines.

D'après des données publiées, la prise d'inhibiteurs de la pompe à 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 à la fois chez les enfants et les adultes traités au long cours avec l'ésoméprazole.

Les résultats sont considérés comme n'ayant pas signification clinique.

Lors d'un traitement au long cours par les médicaments 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 d'acide gastrique, quelle qu'en soit la cause notamment celle induite par les inhibiteurs de la pompe à protons, augmente dans l'estomac la quantité de bactéries normalement présentes dans le tube digestif. Le traitement par les inhibiteurs de la pompe à protons pourrait augmenter légèrement le risque d'infections gastro-intestinales dues à des germes tels que *Salmonella* et *Campylobacter* et possiblement dues au *Clostridium difficile* chez les patients hospitalisés.

### **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 développé 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. La liaison de l'ésoméprazole aux protéines plasmatiques est de 97 %.

### **Biotransformation**

L'ésoméprazole est totalement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP).

La majeure partie de son métabolisme est dépendante de l'enzyme polymorphe CYP2C19, responsable de la formation des métabolites hydroxy et déméthyl de l'ésoméprazole. La partie restante est dépendante d'un autre isoenzyme spécifique, le CYP3A4, responsable de la formation de sulfone ésoméprazole, principal métabolite plasmatique.

### **Élimination**

Les paramètres ci-dessous reflètent principalement la pharmacocinétique chez les individus ayant un enzyme CYP2C19 fonctionnel ou 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 d'acide gastrique. 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 retrouvée 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  $2,9 \pm 1,5$  % 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.

#### **Sujet âgé**

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

#### **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.

## **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 répétée, 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 similaires 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 (saccharose, amidon de maïs)

Hypromellose

Diméticone émulsion 35 % (diméticone, parahydroxybenzoate de propyle (E216), parahydroxybenzoate de méthyle (E218), acide sorbique, benzoate de sodium, monolaurate de sorbitan de polyéthylène glycol, octylphénoxy-polyéthoxy-éthanol et propylène glycol)

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, laurylsulfate de sodium et polysorbate 80)

Citrate de triéthyle

Macroglycérides stéariques

#### Enveloppe de la gélule :

Oxyde de fer noir (E172)

Gomme laque

Oxyde de fer jaune (E172)

Dioxyde de titane (E171)

Gélatine.

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

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

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

Flacon (PEHD) muni d'un dessiccant (gel de silice) et d'un bouchon sécurité enfant (PP) blanc. Le flacon est scellé par une feuille en aluminium.

Boîtes de 28, 30, 90 ou 98 gélules.

Plaquette thermoformée (PA-Aluminium-PVC/Aluminium) :

Boîtes de 3, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 ou 140 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 produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

### Précautions particulières d'élimination :

Pas d'exigence particulière.

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

### **ARROW GENERIQUES**

26 AVENUE TONY GARNIER

69007 LYON

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

- 34009 497 213 1 3 : 7 gélules gastro-résistantes sous plaquettes (PA-Aluminium-PVC/Aluminium).
- 34009 497 214 8 1 : 14 gélules gastro-résistantes sous plaquettes (PA-Aluminium-PVC/Aluminium).
- 34009 497 215 4 2 : 28 gélules gastro-résistantes sous plaquettes (PA-Aluminium-PVC/Aluminium).
- 34009 579 060 4 7 : 50 gélules gastro-résistantes sous plaquettes (PA-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