

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ESOMEPRAZOLE MYLAN 40 mg, gélule gastro-résistante

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient: chaque gélule contient 16,09 mg de saccharose, 3,65 microgrammes de parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et 1,1 microgrammes de parahydroxybenzoate de propyle (E216).

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 jaune opaque avec une impression en noir « 40 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 MYLAN 40 mg, gélule gastro-résistante sont indiquées dans :

- Reflux gastro-œsophagien (RGO) : traitement de l'œsophagite érosive par reflux.
- Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison.
- Poursuite du traitement après prévention par voie intraveineuse de la récurrence hémorragique d'un ulcère gastro-duodénal.

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 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.

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.

Adultes

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.

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

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

Enfants de moins de 12 ans

ESOMEPRAZOLE MYLAN 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 MYLAN 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 MYLAN 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 composants.

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, hématurie 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.

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

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).

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.

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 (maladies métaboliques rares).

Ce médicament contient des parahydroxybenzoates et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

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

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.

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

Effets de l'ésoméprazole sur la pharmacocinétique des autres médicaments

Médicaments dont l'absorption est dépendante du pH

La diminution de l'acidité intragastrique au cours du traitement avec l'ésoméprazole peut diminuer ou augmenter l'absorption de médicaments si le mécanisme d'absorption est influencé par l'acidité gastrique.

Comme lors de l'administration concomitante avec d'autres anti-sécrétoires gastriques ou avec des antiacides, l'absorption du kétoconazole et de l'itraconazole peut être diminuée au cours du traitement avec l'ésoméprazole.

Des interactions entre l'oméprazole et certains inhibiteurs de protéases ont été rapportées. L'importance clinique et le mécanisme de ces interactions ne sont pas toujours connus. L'augmentation du pH gastrique observée lors d'un traitement par oméprazole peut modifier l'absorption des inhibiteurs de protéases. Il existe d'autres mécanismes d'interactions qui se font via l'inhibition du CYP 2C19. Pour l'atazanavir et le nelfinavir, une diminution des concentrations plasmatiques a été rapportée lorsqu'ils sont associés à l'oméprazole; l'administration concomitante d'oméprazole et de ces médicaments n'est donc pas recommandée. L'oméprazole (40 mg en une prise par jour) administré en association avec 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 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, et une administration concomitante d'ésoméprazole et de nelfinavir est contre-indiquée.

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. Une administration concomitante de 30 mg d'ésoméprazole entraîne une diminution de 45 % de la clairance du diazépam, métabolisé par le CYP2C19. 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. 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 AUC_T augmentés respectivement de 15 et 41 %.

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.

Chez les volontaires sains, l'administration concomitante de 40 mg d'ésoméprazole 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 (t1/2) 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).

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

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

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 Cmax et de l'ASC de l'ésoméprazole.

Le voriconazole, inhibiteur des CYP2C19 et CYP3A4 a entraîné une augmentation de l'AUC_T de l'oméprazole de 280 %.

Un ajustement systématique 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.

4.6. 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 MYLAN doit être prescrit avec précaution au cours de la grossesse.

Allaitement

L'excrétion dans le lait maternel de l'ésoméprazole n'est pas connue. Il n'y a pas d'étude chez la femme allaitante. En conséquence, ESOMEPRAZOLE MYLAN ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement.

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

Aucun effet n'a été observé.

4.8. 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 : fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100), rare (≥ 1/10000 à < 1/1000), très rare (< 1/10000).

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
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
	Peu fréquent	Sécheresse buccale
	Rare	Stomatite et candidose gastro-intestinale
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, syndrome de Lyell
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Rare	Arthralgies, myalgies
	Très rare	Faiblesses musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	Très rare	Néphrite interstitielle
Affections des fonctions reproductives et du sein	Très rare	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rare	Malaise, augmentation de la sudation

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 A 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 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 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.

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 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 récurrence 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 récurrence hémorragique dans le groupe traité par l'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 dans le sérum augmente en réponse à la réduction de la sécrétion gastrique acide.

Une augmentation du nombre de cellules ECL en relation possible avec l'augmentation des concentrations sériques de la gastrine a été observée chez certains patients 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 d'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*.

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.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

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. 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 %.

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.

Métabolisme et élimination

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.

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 heures après administrations répétées d'une prise par jour. 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. 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.

Populations spécifiques

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.

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

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.

Insuffisants hépatiques

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.

Insuffisants rénaux

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.

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 précliniques n'ont pas révélé de risque particulier chez l'homme, à partir des études classiques de toxicité par administration répétée, de génotoxicité, de toxicité sur la reproduction. 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, laurilsulfate 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 (PP) blanc. Le flacon est scellé par une feuille en aluminium:

Boîtes de 28, 30 ou 90 gélules.

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

Boîtes de 14, 15, 28, 30, 50, 60 ou 90 gélules.

Toutes les tailles 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.

Précautions particulières d'élimination : pas d'exigence particulière.

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

MYLAN SAS

117 ALLEE DES PARCS

69800 – SAINT PRIEST

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

- 497 194-7 ou 34009 497 194 7 1 : 14 gélules gastro-résistantes sous plaquettes thermoformées (PA-Aluminium-PVC/Aluminium).
- 497 195-3 ou 34009 497 195 3 2 : 28 gélules gastro-résistantes sous plaquettes thermoformées (PA-Aluminium-PVC/Aluminium).
- 579 056-7 ou 34009 579 056 7 5 : 50 gélules gastro-résistantes sous plaquettes thermoformées (PA-Aluminium-PVC/Aluminium).

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

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II.

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Emballage extérieur et flacon

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ESOMEPRAZOLE MYLAN 40 mg, gélule gastro-résistante

Esoméprazole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du saccharose et des parahydroxybenzoates (E216 et E218). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Flacon de :

28, 30 ou 90 gélules gastro-résistantes

Plaquettes thermoformées de :

14, 15, 28, 30, 50, 60 ou 90 gélules gastro-résistantes

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

Flacon : après ouverture du flacon, les gélules doivent être utilisées dans les 3 mois.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Titulaire

MYLAN SAS
117 ALLEE DES PARCS
69800 – SAINT PRIEST

Exploitant

MYLAN SAS
117 ALLEE DES PARCS
69800 – SAINT PRIEST

Fabricant

Sans objet

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

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Plaquettes thermoformées

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ESOMEPRAZOLE MYLAN 40 mg, gélule gastro-résistante

Esoméprazole

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

MYLAN SAS

Exploitant

MYLAN SAS

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Sans objet

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Sans objet

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet

4. NUMERO DE LOT

Sans objet

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Sans objet

6. AUTRES

Sans objet

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

ESOMEPRAZOLE MYLAN 40 mg, gélule gastro-résistante

Esomeprazole

Encadré

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Sommaire notice

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que ESOMEPRAZOLE MYLAN 40 mg, gélule gastro-résistante et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ESOMEPRAZOLE MYLAN 40 mg, gélule gastro-résistante ?
3. Comment prendre ESOMEPRAZOLE MYLAN 40 mg, gélule gastro-résistante ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ESOMEPRAZOLE MYLAN 40 mg, gélule gastro-résistante ?
6. Informations supplémentaires.

1. QU'EST-CE QUE ESOMEPRAZOLE MYLAN 40 mg, gélule gastro-résistante ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Classe pharmacothérapeutique

ESOMEPRAZOLE MYLAN contient une substance appelée ésomeprazole. C'est un médicament de la classe des inhibiteurs de la pompe à protons. Il diminue la sécrétion acide au niveau de l'estomac.

Indications thérapeutiques

ESOMEPRAZOLE MYLAN 40 mg, gélule gastro-résistante est utilisé dans le traitement des maladies suivantes :

- L'œsophagite érosive par reflux lorsque l'acide de l'estomac remonte au niveau de l'œsophage et entraîne une douleur, une inflammation et des brûlures.
- Un excès d'acide dans l'estomac dû à un syndrome de Zollinger-Ellison.
- La poursuite du traitement après prévention par voie intraveineuse de la récurrence hémorragique d'un ulcère gastro-duodéal.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ESOMEPRAZOLE MYLAN 40 mg, gélule gastro-résistante ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

Contre-indications

Ne prenez jamais ESOMEPRAZOLE MYLAN 40 mg, gélule gastro-résistante :

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à l'ésomeprazole ou l'un des autres composants contenus dans ESOMEPRAZOLE MYLAN (listés en Section 6 : Informations supplémentaires).

- Si vous êtes allergique à un autre inhibiteur de la pompe à protons.
 - Si vous prenez un médicament contenant du nelfinavir (utilisé dans le traitement du VIH).
- Si vous avez des doutes, si vous êtes dans une des situations décrites ci-dessus, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant toute administration d'ESOMEPRAZOLE MYLAN.

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec ESOMEPRAZOLE MYLAN 40 mg, gélule gastro-résistante :

- si vous avez des problèmes hépatiques sévères,
- si vous avez des problèmes rénaux sévères.

Parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant toute administration d'ESOMEPRAZOLE MYLAN.

ESOMEPRAZOLE MYLAN peut masquer des symptômes d'autres maladies. Si vous prenez ESOMEPRAZOLE MYLAN, vous devez informer immédiatement votre médecin si :

- vous perdez du poids sans raison et vous avez des problèmes pour avaler,
- vous avez des douleurs à l'estomac ou une indigestion,
- vous vomissez de la nourriture ou du sang,
- vous avez des selles noires teintées de sang ou si vous avez la diarrhée.

En cas de prescription d'un traitement « à la demande » en fonction des besoins, vous devez contacter votre médecin si les symptômes persistent ou se modifient.

Interactions avec d'autres médicaments

Prise ou utilisation d'autres médicaments :

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou pharmacien. ESOMEPRAZOLE MYLAN peut interagir sur le fonctionnement d'autres médicaments et réciproquement.

Vous ne devez pas prendre ESOMEPRAZOLE MYLAN si vous prenez le médicament suivant :

- nelfinavir (utilisé dans le traitement du VIH).

Vous devez informer votre médecin ou pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- Atazanavir (utilisé dans le traitement du VIH).
- Kétoconazole, itraconazole ou voriconazole, (utilisés dans le traitement des infections fongiques).
- Citalopram, imipramine ou clomipramine (utilisés dans le traitement de la dépression).
- Diazépam (utilisé dans le traitement de l'anxiété, de l'épilepsie ou comme relaxant musculaire).
- Phénytoïne (utilisé dans l'épilepsie). Si vous prenez de la phénytoïne, une surveillance par votre médecin sera nécessaire au début et à l'arrêt de l'administration d'ESOMEPRAZOLE MYLAN.
- Médicaments anti-coagulants pour fluidifier le sang tel que la warfarine. Une surveillance par votre médecin pourrait être nécessaire au début et à l'arrêt de l'administration d'ESOMEPRAZOLE MYLAN.
- Cisapride (utilisé en cas d'indigestion ou de brûlures d'estomac).

Interactions avec les aliments et les boissons

Aliments et boissons

ESOMEPRAZOLE MYLAN peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou susceptible de l'être dites-le à votre médecin avant de prendre ESOMEPRAZOLE MYLAN.

Votre médecin vous dira si vous pouvez prendre ESOMEPRAZOLE MYLAN pendant cette période.

On ne sait pas si ESOMEPRAZOLE MYLAN passe dans le lait maternel. En conséquence, vous ne devez pas utiliser ESOMEPRAZOLE MYLAN, lorsque vous allaitez.

Demander conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Sans objet.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Conduite de véhicules et utilisation de machines

ESOMEPRAZOLE MYLAN n'est pas susceptible d'entraîner des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Liste des excipients à effet notoire

Informations importantes concernant certains composants d'ESOMEPRAZOLE MYLAN 40 mg, gélule gastro-résistante :

ESOMEPRAZOLE MYLAN contient du saccharose, qui est un type de sucre, du parahydroxybenzoate de propyle (E216) et du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) :

- Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.
- Les parahydroxybenzoates peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

3. COMMENT PRENDRE ESOMEPRAZOLE MYLAN 40 mg, gélule gastro-résistante ?

Instructions pour un bon usage

Prenez toujours ESOMEPRAZOLE MYLAN exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien si besoin.

- ESOMEPRAZOLE MYLAN n'est pas recommandé pour les enfants de moins de 12 ans.
- Si vous prenez ce médicament depuis longtemps (en particulier depuis plus d'un an), votre médecin sera amené à vous surveiller.

Si votre médecin vous a dit de prendre ce médicament « à la demande » en fonction des besoins, vous devez l'informer si les symptômes se modifient.

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Mode d'administration

- Vous pouvez prendre vos gélules à n'importe quel moment de la journée.
- Vous pouvez prendre vos gélules pendant ou en dehors des repas.
- Avalez vos gélules entières avec un verre d'eau. Les gélules comme leur contenu ne doivent pas être mâchés ni croqués. En effet, les gélules contiennent des granules dont l'enrobage protège le médicament de l'acidité de l'estomac. Il est important de ne pas endommager les granules.

Que faire si vous avez des difficultés pour avaler les gélules

- si vous avez des difficultés pour avaler les gélules :
 - 1) Ouvrir soigneusement les gélules au dessus d'un verre d'eau (non gazeuse) et vider le contenu des gélules (granules) dans le verre. Aucun autre liquide ne doit être utilisé.
 - 2) Remuez. Puis buvez le mélange immédiatement ou dans les 30 minutes. Remuez toujours le mélange avant de le boire.
 - 3) Afin de prendre la totalité du médicament, rincez ensuite le verre en ajoutant le contenu d'un demi-verre d'eau et le boire. Tous les granules doivent être avalés sans être mâchés ni croqués.

Pour les patients ne pouvant pas avaler : le contenu des gélules peut être mélangé dans de l'eau et prélevé dans une seringue. Il peut alors être administré par sonde gastrique.

Posologie

- Votre médecin vous dira le nombre de gélules à prendre et la durée du traitement. Ceci dépendra de votre état de santé et du fonctionnement de votre foie.
- Les doses usuelles sont mentionnées ci-dessous.

Traitement des symptômes du reflux gastro-œsophagien (brûlures et remontées acides)

Adultes et enfants à partir de 12 ans :

- Si votre médecin diagnostique une inflammation de l'œsophage, la dose usuelle est de 40 mg d'ESOMEPRAZOLE MYLAN une fois par jour pendant 4 semaines. Un traitement supplémentaire de 4 semaines peut être nécessaire pour obtenir une guérison complète.
- Si vous avez des problèmes hépatiques sévères, votre médecin peut vous donner une dose moindre.

Traitement de l'excès d'acide dans l'estomac dû au syndrome de Zollinger-Ellison.

- Adultes âgés de plus de 18 ans: la dose usuelle est d'une gélule de ESOMEPRAZOLE MYLAN 40 mg deux fois par jour.
- Votre médecin vous indiquera la dose et la durée de traitement en fonction de vos besoins. La dose maximale est de 80 mg deux fois par jour.

Poursuite du traitement après prévention par voie intraveineuse de la récurrence hémorragique d'un ulcère gastro-duodéal :

- La dose usuelle est d'une gélule à 40 mg une fois par jour pendant 4 semaines.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous avez pris plus d'ESOMEPRAZOLE MYLAN 40 mg, gélule gastro-résistante que vous n'auriez dû :

Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Si vous oubliez de prendre ESOMEPRAZOLE MYLAN 40 mg, gélule gastro-résistante :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en apercevez à moins qu'il ne soit presque temps de prendre la dose suivante. Si tel est le cas, ne prenez pas la dose oubliée, et poursuivez normalement votre traitement.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Risque de syndrome de sevrage

Sans objet.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, ESOMEPRAZOLE MYLAN est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Si vous remarquez l'un de ces effets indésirables graves, arrêtez de prendre ESOMEPRAZOLE MYLAN et contactez un médecin immédiatement :

- Apparition soudaine d'une respiration sifflante, gonflement des lèvres, de la langue, de la gorge ou du corps, éruptions cutanées, perte de connaissance ou difficultés à avaler (réactions allergiques graves).
- Rougeurs de la peau avec des bulles ou une desquamation. Parfois, les bulles peuvent être importantes et s'accompagner d'un saignement au niveau des lèvres, des yeux, de la bouche, du nez ou des parties génitales. Ceci peut correspondre à un syndrome de Stevens-Johnson ou à une destruction toxique de la peau.
- Jaunisse, urines foncées et fatigue peuvent être des symptômes d'une maladie du foie.

Ces effets sont rares et affectent 1 à 10 utilisateurs sur 10 000.

Les autres effets indésirables sont :

Effets indésirables fréquents (affectent 1 à 10 utilisateurs sur 100)

- Maux de tête.
- Effets sur l'estomac ou l'intestin: diarrhée, douleurs à l'estomac, constipation, flatulence.
- Nausées, vomissements.

Effets indésirables peu fréquents (affectent 1 à 10 utilisateurs sur 1000)

- Gonflement des pieds et des chevilles.
- Troubles du sommeil (insomnie).
- Etourdissements, fourmillements, somnolence.
- Vertiges.
- Sécheresse de la bouche.
- Augmentation dans le sang des enzymes du foie.
- Eruptions cutanées, urticaire et démangeaisons.

Effets indésirables rares (affectent 1 à 10 utilisateurs sur 10 000)

- Troubles sanguins tels qu'une diminution du nombre de globules blancs ou de plaquettes. Ces effets peuvent provoquer une faiblesse, des ecchymoses et faciliter la survenue d'infections.
- Diminution du taux de sodium dans le sang. Celle-ci peut provoquer une faiblesse, des nausées, des vomissements et des crampes.
- Agitation, confusion ou dépression.
- Troubles du goût.
- Troubles de la vue, tels que vision trouble.
- Respiration sifflante ou souffle court (bronchospasme).
- Inflammation de l'intérieur de la bouche.
- Infection de l'intestin lié à un champignon (candidose gastro-intestinale).
- Troubles hépatiques incluant la jaunisse, pouvant entraîner une peau colorée en jaune, des urines sombres et de la fatigue.
- Perte de cheveux (alopécie).
- Eruption cutanée lors d'exposition au soleil.
- Douleurs articulaires (arthralgie) ou musculaires (myalgie).
- Sensation de faiblesse et manque d'énergie.
- Augmentation de la sueur.

Effets indésirables très rares (affectent moins de 1 utilisateur sur 10 000)

- Modification du nombre de cellules du sang incluant l'agranulocytose (déficit en globules blancs).
- Agressivité.
- Hallucinations visuelles, sensorielles ou auditives.
- Troubles hépatiques sévères entraînant une insuffisance hépatique et une inflammation du cerveau.
- Apparition soudaine d'éruptions cutanées sévères, bulles ou desquamations importantes (réactions bulleuses) pouvant être associées à une fièvre et à des douleurs articulaires (érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell).
- Faiblesse musculaire.
- Troubles rénaux sévères.
- Gonflement des seins chez l'homme.

ESOMEPRAZOLE MYLAN peut dans de très rares cas affecter les globules blancs entraînant un déficit immunitaire. Vous devez consulter votre médecin dès que possible si vous avez une infection avec des symptômes tels que de la fièvre avec une fatigue générale très importante, ou de la fièvre avec des symptômes d'infection locale tels que des douleurs dans le cou, la gorge, la bouche, ou des difficultés à uriner. Si vous avez ces symptômes, un déficit de globules blancs (agranulocytose) pourra être éliminé par un test sanguin. Il est important que vous donniez des informations sur vos médicaments dans ce cas.

Ne soyez pas inquiet par cette liste d'effets indésirables possibles, vous pouvez n'en avoir aucun.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER ESOMEPRAZOLE MYLAN 40 mg, gélule gastro-résistante ?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Date de péremption

Ne pas utiliser ESOMEPRAZOLE MYLAN après la date de péremption mentionnée sur la boîte, le flacon ou la plaquette thermoformée. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Conditions de conservation

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

Pour les flacons :

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

Après ouverture du flacon, les gélules doivent être utilisées dans les 3 mois.

Pour les plaquettes thermoformées :

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

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Que contient ESOMEPRAZOLE MYLAN 40 mg, gélule gastro-résistante ?

La substance active est :

l'ésoméprazole.

Les gélules d'ESOMEPRAZOLE MYLAN existent sous deux dosages contenant 20 mg ou 40 mg d'ésoméprazole (sous forme d'ésoméprazole magnésium dihydraté).

Les autres composants sont :

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, laurilsulfate de sodium et polysorbate 80), citrate de triéthyle, macrogolglycérides stéariques.

Enveloppe de la gélule :

Gélatine, gomme laque, oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171).

Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est ce que ESOMEPRAZOLE MYLAN 40 mg, gélule gastro-résistante et contenu de l'emballage extérieur ?

Les gélules ESOMEPRAZOLE MYLAN 40 mg ont une tête jaune opaque et un corps jaune opaque. « 40 mg » est imprimé en noir sur la tête et le corps.

Ce médicament se présente sous forme de gélules en :

- flacons de 28, 30 ou 90 gélules.
- plaquettes thermoformées de 14, 15, 28, 30, 50, 60 ou 90 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

MYLAN SAS
117 ALLEE DES PARCS
69800 – SAINT PRIEST

Exploitant

MYLAN SAS

117 ALLEE DES PARCS
69800 – SAINT PRIEST

Fabricant

ETHYPHARM

Z.I. DE SAINT-ARNOULT
28170 - CHATEAUNEUF-EN-THYMERAIS - FRANCE

ou

ETHYPHARM

CHEMIN DE LA POUDRIERE
76120 - GRAND-QUEVILLY - FRANCE

ou

FAMAR L'AIGLE

ZONE INDUSTRIELLE N°1, ROUTE DE CRULAI
61300 - L'AIGLE - FRANCE

ou

LAPHAL INDUSTRIES

248 AVENUE DE LA VICTOIRE
13106 - ROUSSET - FRANCE

ou

ROTTENDORF PHARMA

ZONE INDUSTRIELLE N°2 DE PROUVY - ROUVIGNIES
1, RUE DE NUNGESSER
59121 – PROUVY - FRANCE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Conformément à la réglementation en vigueur.

Date d'approbation de la notice

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.

AMM sous circonstances exceptionnelles

Sans objet.

Informations Internet

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps (France).

Informations réservées aux professionnels de santé

Sans objet.

Autres

Sans objet.