

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Omeprazol Viatris 10 mg gélules gastro-résistantes

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule de gélatine dure contient des granules gastro-résistants contenant eux-mêmes 10 mg d'oméprazole.

### Excipients à effet notoire :

Chaque gélule contient 19 à 22 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule gastro-résistante.

Chaque gélule contient des granules gastro-résistants.

Gélules blanches opaques No.4 contenant des granulés sphériques de couleur blanche à beige clair et portant l'inscription « OM-10 » écrite à l'encre noire.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Omeprazol Viatris est indiqué dans les situations suivantes :

#### Chez l'adulte

- Traitement de l'ulcère duodéal
- Prévention d'une récurrence de l'ulcère duodéal
- Traitement de l'ulcère gastrique
- Prévention d'une récurrence de l'ulcère gastrique
- Eradication d'*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) dans l'ulcère gastroduodéal, en association avec les antibiotiques appropriés
- Traitement des ulcères gastriques et duodénaux associés aux AINS
- Prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés aux AINS chez les patients à risque
- Traitement de l'œsophagite par reflux
- Prise en charge de longue durée des patients après la guérison d'une œsophagite par reflux
- Traitement du reflux gastro-œsophagien symptomatique
- Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison

#### Utilisation pédiatrique

Enfants de plus d'un an et de poids  $\geq 10$  kg

- Traitement de l'œsophagite par reflux
- Traitement symptomatique des sensations de brûlure et des régurgitations acides liées au reflux gastro-œsophagien

Enfants et adolescents de plus de 4 ans

- Traitement de l'ulcère duodéal causé par *H. pylori*, en association avec des antibiotiques.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Posologie

#### Adultes

##### *Traitement de l'ulcère duodéal*

La posologie recommandée chez les patients présentant un ulcère duodéal évolutif est de 20 mg d'oméprazole une fois par jour. Chez la plupart des patients, la guérison intervient dans les deux semaines. Chez les patients dont l'ulcère n'est pas encore complètement guéri après la première cure, la guérison intervient généralement au cours d'une période de traitement supplémentaire de deux semaines. Chez les patients dont l'ulcère duodéal est peu sensible au traitement, il est recommandé d'utiliser 40 mg d'oméprazole une fois par jour ; la guérison intervient alors généralement dans les quatre semaines.

##### *Prévention d'une récurrence de l'ulcère duodéal*

Pour prévenir une récurrence de l'ulcère duodéal chez les patients non porteurs d'*H. pylori* ou quand l'éradication d'*H. pylori* n'est pas possible, la posologie recommandée est de 20 mg d'oméprazole une fois par jour. Chez certains patients, une dose quotidienne de 10 mg peut s'avérer suffisante. En cas d'échec thérapeutique, la dose peut être augmentée à 40 mg.

##### *Traitement de l'ulcère gastrique*

La posologie recommandée est de 20 mg d'oméprazole une fois par jour. Chez la plupart des patients, la guérison intervient dans les quatre semaines. Chez les patients dont l'ulcère n'est pas encore complètement guéri après la première cure, la guérison intervient généralement au cours d'une période de traitement supplémentaire de quatre semaines. Chez les patients dont l'ulcère gastrique est peu sensible au traitement, il est recommandé d'utiliser 40 mg d'oméprazole une fois par jour ; la guérison intervient alors généralement dans les huit semaines.

##### *Prévention d'une récurrence de l'ulcère gastrique*

Pour prévenir une récurrence chez les patients dont l'ulcère gastrique est peu sensible au traitement, la posologie recommandée est de 20 mg d'oméprazole une fois par jour. Si nécessaire, la posologie peut être portée à 40 mg d'oméprazole une fois par jour.

##### *Eradication d'*H. pylori* dans l'ulcère peptique*

Pour éradiquer *H. pylori* le choix des antibiotiques doit tenir compte de la tolérance médicamenteuse de chaque patient et se faire en fonction des lignes directrices de traitement et des profils de résistance nationaux, régionaux et locaux.

- Oméprazole 20 mg + clarithromycine 500 mg + amoxicilline 1 000 mg, tous trois administrés deux fois par jour pendant une semaine, ou
- Oméprazole 20 mg + clarithromycine 250 mg (ou 500 mg) + métronidazole 400 mg (ou 500 mg, ou encore tinidazole 500 mg), tous trois administrés deux fois par jour pendant une semaine, ou
- Oméprazole 40 mg une fois par jour + amoxicilline 500 mg et métronidazole 400 mg (ou 500 mg, ou encore tinidazole 500 mg), tous deux administrés trois fois par jour pendant une semaine.

Pour chacun de ces schémas, si le patient reste porteur d'*H. pylori*, le traitement peut être répété.

#### *Traitement des ulcères gastriques et duodénaux associés aux AINS*

Pour traiter les ulcères gastriques et duodénaux associés aux AINS, la posologie recommandée est de 20 mg d'oméprazole une fois par jour. Chez la plupart des patients, la guérison intervient dans les quatre semaines. Chez les patients dont l'ulcère n'est pas encore complètement guéri après la première cure, la guérison intervient généralement au cours d'une période de traitement supplémentaire de quatre semaines.

#### *Prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés aux AINS chez les patients à risque*

Pour prévenir les ulcères gastriques et duodénaux associés aux AINS chez les patients à risque (âge > 60 ans, antécédents d'ulcères gastriques et duodénaux, antécédents d'hémorragie digestive haute), la posologie recommandée est de 20 mg d'oméprazole une fois par jour.

#### *Traitement de l'œsophagite par reflux*

La posologie recommandée est de 20 mg d'oméprazole une fois par jour. Chez la plupart des patients, la guérison intervient dans les quatre semaines. Chez les patients dont l'ulcère n'est pas encore complètement guéri après la première cure, la guérison intervient généralement au cours d'une période de traitement supplémentaire de quatre semaines. Chez les patients présentant une œsophagite sévère, il est recommandé d'utiliser 40 mg d'oméprazole une fois par jour ; la guérison intervient alors généralement dans les huit semaines.

#### *Prise en charge de longue durée des patients après la guérison d'une œsophagite par reflux*

Dans le contexte de la prise en charge de longue durée des patients après une œsophagite par reflux résorbée, la posologie recommandée est de 10 mg d'oméprazole une fois par jour. Si nécessaire, la posologie peut être portée à 20 à 40 mg d'oméprazole une fois par jour.

#### *Traitement du reflux gastro-œsophagien symptomatique*

La posologie recommandée est de 20 mg d'oméprazole par jour. Certains patients peuvent présenter une réponse appropriée à une dose quotidienne de 10 mg. Par conséquent, un ajustement individuel de la posologie doit être envisagé.

Si les symptômes ne sont pas maîtrisés après quatre semaines de traitement par 20 mg d'oméprazole par jour, de nouveaux examens doivent être réalisés.

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

Chez les patients présentant un syndrome de Zollinger-Ellison, la posologie sera ajustée au cas par cas et le traitement sera poursuivi aussi longtemps que l'état clinique l'impose. La dose initiale recommandée est de 60 mg d'oméprazole par jour. Le traitement a permis de maîtriser efficacement les symptômes de tous les patients sévèrement touchés et présentant une réponse inadéquate aux autres traitements et plus de 90 % d'entre eux sont passés à une dose d'entretien de 20 à 120 mg d'oméprazole par jour. Si la dose quotidienne dépasse les 80 mg d'oméprazole, elle doit être répartie en deux prises.

#### Population pédiatrique

##### Enfants de plus d'un an et de poids $\geq 10$ kg

#### *Traitement de l'œsophagite par reflux*

*Traitement symptomatique des sensations de brûlure et des régurgitations acides liées au reflux gastro-œsophagien*

Recommandations posologiques :

Âge	Poids	Posologie
$\geq 1$ an	10 – 20 kg	10 mg une fois par jour. La posologie peut être

		portée à 20 mg une fois par jour si nécessaire
≥ 2 ans	> 20 kg	20 mg une fois par jour. La posologie peut être portée à 40 mg une fois par jour si nécessaire

*Œsophagite par reflux* : La durée du traitement est de 4 à 8 semaines.

*Traitement symptomatique des sensations de brûlure et des régurgitations acides liées au reflux gastro-œsophagien* : La durée du traitement est de 2 à 4 semaines. Si les symptômes ne sont pas maîtrisés après 2 à 4 semaines, de nouveaux examens doivent être réalisés.

*Enfants et adolescents de plus de 4 ans*

*En association avec des antibiotiques dans le traitement de l'ulcère duodéal dû à H. pylori*  
 Au moment de choisir la thérapie combinée adéquate, il faut prendre en considération les lignes directrices officielles nationales, régionales et locales relatives à la résistance bactérienne, à la durée du traitement (de 7 jours la plupart du temps, mais pouvant aller jusqu'à 14 jours) et à l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

Le traitement doit être supervisé par un spécialiste.

Recommandations posologiques :

Poids	Posologie
15 – 30 kg	Association à deux antibiotiques : oméprazole 10 mg, amoxicilline 25 mg/kg de poids corporel et clarithromycine 7,5 mg/kg de poids corporel sont administrés concomitamment deux fois par jour pendant une semaine.
31 – 40 kg	Association à deux antibiotiques : oméprazole 20 mg, amoxicilline 750 mg et clarithromycine 7,5 mg/kg de poids corporel sont administrés concomitamment deux fois par jour pendant une semaine.
> 40 kg	Association à deux antibiotiques : oméprazole 20 mg, amoxicilline 1 g et clarithromycine 500 mg sont administrés concomitamment deux fois par jour pendant une semaine.

Populations particulières

*Insuffisance rénale*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une fonction rénale altérée (voir rubrique 5.2).

*Insuffisance hépatique*

Chez les patients dont la fonction hépatique est altérée, une dose quotidienne de 10 à 20 mg peut s'avérer suffisante (voir rubrique 5.2).

*Personnes âgées (> 65 ans)*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Il est recommandé de prendre oméprazole gélules le matin, de préférence sans aliments, en avalant les gélules telles quelles avec un demi-verre d'eau sans les croquer ni les mâcher.

*Patients éprouvant des difficultés à avaler et enfants capables de boire ou d'avalier des aliments semi-solides*

Ces patients peuvent ouvrir la gélule et avaler son contenu avec un demi-verre d'eau ou après l'avoir mélangé à un liquide légèrement acide, p. ex. du jus de fruit ou de la compote

de pomme, ou encore à de l'eau non gazeuse. Il conviendra d'informer les patients que la dispersion obtenue doit être consommée immédiatement (ou dans les 30 minutes) et toujours être bien mélangée et rincée à l'aide d'un demi-verre d'eau. NE PAS utiliser du lait, ni de l'eau gazeuse.

Les patients peuvent aussi sucer la gélule et avaler les granulés avec un demi-verre d'eau. Les granulés enrobés gastrorésistants ne doivent pas être mâchés.

### 4.3 Contre-indications

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

Comme les autres inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), l'oméprazole ne peut pas être utilisé en association avec le nelfinavir (voir rubrique 4.5).

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

Face à tout symptôme d'alerte (p. ex. perte de poids involontaire importante, vomissements récurrents, dysphagie, hématurie ou méléna) et face à un ulcère gastrique suspecté ou avéré, la présence d'une tumeur maligne doit être exclue, car le traitement peut atténuer les symptômes et retarder le diagnostic.

Il n'est pas recommandé d'associer l'atazanavir aux inhibiteurs de la pompe à protons (voir rubrique 4.5). Si l'association de l'atazanavir à un inhibiteur de la pompe à protons est jugée indispensable, il est recommandé de mettre en place une surveillance clinique étroite (p. ex. de la charge virale) et d'augmenter la dose d'atazanavir à 400 mg en l'associant à 100 mg de ritonavir ; la dose d'oméprazole ne devrait pas excéder les 20 mg.

Comme tous les antisécrétoires gastriques, l'oméprazole peut réduire l'absorption de la vitamine B<sub>12</sub> (cyanocobalamine) du fait d'une hypochlorhydrie ou d'une achlorhydrie. Dans le cadre d'un traitement de longue durée, il convient d'en tenir compte chez les patients présentant des réserves corporelles réduites ou des facteurs de risque d'une mauvaise absorption de la vitamine B<sub>12</sub>.

L'oméprazole est un inhibiteur du CYP2C19. A l'instauration et à l'arrêt du traitement par oméprazole, le risque d'interaction avec d'autres médicaments métabolisés par le CYP2C19 doit être pris en compte. Une interaction a été observée entre le clopidogrel et l'oméprazole (voir rubrique 4.5). L'importance clinique de cette interaction n'a pas été clairement établie. Par mesure de précaution, l'utilisation concomitante de l'oméprazole et du clopidogrel doit être évitée.

Les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent entraîner un risque légèrement accru d'infections gastro-intestinales, à *Salmonella* ou *Campylobacter* par exemple, et chez les patients hospitalisés potentiellement aussi à *Clostridium difficile* (voir rubrique 5.1).

Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à doses élevées et pendant des périodes prolongées (> 1 an), peuvent augmenter modestement le risque de fracture de la hanche, du poignet et de la colonne, surtout chez les sujets âgés ou en présence d'autres facteurs de risque reconnus. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40%. Une partie de cette augmentation peut être due à d'autres facteurs de risque. Les patients à risque d'ostéoporose doivent recevoir des soins conformes aux directives cliniques actuelles et ils doivent prendre une quantité appropriée de vitamine D et de calcium.

### Hypomagnésémie

Une hypomagnésémie sévère a été rapportée chez des patients traités pendant au moins trois mois, et dans la plupart des cas pendant un an, par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tels que l'oméprazole. Des manifestations graves d'hypomagnésémie telles que fatigue, tétanie, délire, convulsions, étourdissements et arythmie ventriculaire peuvent se produire, mais elles peuvent débuter de manière insidieuse et être négligées. Chez la plupart des patients affectés, l'hypomagnésémie s'est améliorée après la recharge en magnésium et l'arrêt de l'IPP.

Pour les patients dont on prévoit qu'ils seront sous traitement prolongé ou qui prennent des IPP avec de la digoxine ou des médicaments susceptibles de provoquer une hypomagnésémie (par ex., les diurétiques), les professionnels de la santé doivent envisager de mesurer les taux de magnésium avant de commencer le traitement par IPP et périodiquement pendant le traitement.

### Atteinte de la fonction rénale

Une néphrite tubulo-interstitielle (NTI) aiguë a été observée chez des patients prenant de l'oméprazole et peut survenir à tout moment durant le traitement par l'oméprazole (voir rubrique 4.8). La néphrite tubulo-interstitielle aiguë peut évoluer vers une insuffisance rénale. L'oméprazole doit être interrompu en cas de suspicion de NTI, et un traitement approprié doit être rapidement instauré.

### Réactions cutanées indésirables graves

Des réactions cutanées indésirables graves (SCAR), notamment le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET), la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital ou être fatales, ont été rapportées très rarement et rarement, respectivement, en association avec le traitement par oméprazole.

### 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 Oméprazol Viatris. 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.

### Interférence avec des tests de laboratoire

L'augmentation du taux de chromogranine A (CgA) peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par l'oméprazole doit être interrompu au moins 5 jours avant de mesurer le taux de CgA (voir rubrique 5.1). Si les taux de CgA et de gastrine ne se sont pas normalisés après la mesure initiale, les mesures doivent être répétées 14 jours après l'arrêt du traitement par inhibiteur de la pompe à protons.

Comme pour tout traitement de longue durée, en particulier au-delà d'un an de traitement, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière.

### Population pédiatrique

Certains enfants souffrant de maladies chroniques peuvent avoir besoin d'un traitement de longue durée même si cela n'est pas recommandé.

### Excipients à effet notoire

Omeprazol Viatris contient du saccharose. Les patients présentant des maladies héréditaires rares comme une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament. Omeprazol Viatris contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

##### Effets de l'oméprazole sur la pharmacocinétique d'autres substances actives

###### Substances actives dont l'absorption dépend du pH

La réduction de l'acidité intragastrique pendant le traitement par oméprazole peut augmenter ou réduire l'absorption de substances actives dont l'absorption dépend du pH gastrique.

###### *Nelfinavir, atazanavir*

Les concentrations plasmatiques de nelfinavir et d'atazanavir sont réduites en cas de coadministration avec l'oméprazole.

L'administration concomitante d'oméprazole et de nelfinavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

La coadministration d'oméprazole (40 mg une fois par jour) réduisait l'exposition moyenne au nelfinavir d'env. 40 % et l'exposition moyenne au métabolite actif M8 de 75 à 90 %.

L'inhibition du CYP2C19 peut aussi jouer un rôle dans cette interaction.

L'administration concomitante d'oméprazole et d'atazanavir est déconseillée (voir rubrique 4.4).

L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) et de l'association atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg à des volontaires sains entraînait une réduction de 75 % de l'exposition à l'atazanavir. L'augmentation de la dose d'atazanavir à 400 mg ne compensait pas l'influence de l'oméprazole sur l'exposition à l'atazanavir. La coadministration d'oméprazole (20 mg une fois par jour) et de l'association atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg à des volontaires sains entraînait une baisse d'environ 30 % de l'exposition à l'atazanavir par rapport au schéma atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg une fois par jour.

###### *Digoxine*

Le traitement concomitant de sujets en bonne santé par oméprazole (20 mg par jour) et digoxine augmentait la biodisponibilité de la digoxine de 10%. De rares cas de toxicité à la digoxine ont été rapportés. La prudence s'impose toutefois en cas d'administration de doses élevées d'oméprazole à des patients âgés. Le suivi thérapeutique pharmacologique de la digoxine doit alors être renforcé.

###### *Clopidogrel*

Les résultats d'études sur des patients sains ont mis au jour une interaction pharmacocinétique (PK)/pharmacodynamique (PD) entre le clopidogrel (dose de charge de 300 mg/dose d'entretien journalière de 75 mg) et l'oméprazole (80 mg p.o. par jour), entraînant une diminution de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel de 46 % en moyenne et une diminution de l'inhibition maximale de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP) de 16 % en moyenne.

Les études d'observation et les études cliniques ont fourni des données contradictoires sur les conséquences cliniques de cette interaction pharmacocinétique et pharmacodynamique en termes d'événements cardiovasculaires majeurs. Par mesure de précaution, l'utilisation concomitante d'oméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée (voir rubrique 4.4).

### *Autres substances actives*

L'absorption du posaconazole, de l'erlotinib, du kétoconazole et de l'itraconazole se trouve significativement réduite et leur efficacité clinique peut donc être altérée. L'utilisation concomitante du posaconazole ou de l'erlotinib doit être évitée.

### Substances actives métabolisées par le CYP2C19

L'oméprazole est un inhibiteur modéré du CYP2C19, principale enzyme qui intervient dans son métabolisme. Dès lors, le métabolisme de substances actives administrées concomitamment et également métabolisées par le CYP2C19, peut être réduit et l'exposition systémique à ces substances s'en trouver augmentée. C'est le cas par exemple pour la R-warfarine et d'autres antagonistes de la vitamine K, le cilostazol, le diazépam et la phénytoïne.

### *Cilostazol*

Administré à des doses de 40 mg à des sujets en bonne santé dans le cadre d'une étude croisée, l'oméprazole 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.

### *Phénytoïne*

Il est recommandé de surveiller la concentration plasmatique de la phénytoïne pendant les deux premières semaines qui suivent l'instauration du traitement par oméprazole et, en cas d'adaptation de la dose de phénytoïne, une surveillance et une nouvelle adaptation posologique devront être mises en place à l'arrêt du traitement par oméprazole.

### Mécanisme inconnu

#### *Saquinavir*

L'administration concomitante d'oméprazole et de saquinavir/ritonavir à des patients infectés par le VIH entraînait une hausse des concentrations plasmatiques de saquinavir pouvant aller jusqu'à 70 % environ et était associée à une bonne tolérance.

#### *Tacrolimus*

Il a été rapporté que l'administration concomitante d'oméprazole augmentait les concentrations sériques de tacrolimus. Une surveillance renforcée des concentrations de tacrolimus et de la fonction rénale (clairance de la créatinine) sera mise en place et la posologie du tacrolimus adaptée en conséquence.

#### *Méthotrexate*

Lors d'administration concomitante avec des inhibiteurs de la pompe à protons, on a rapporté que les taux de méthotrexate augmentent chez certains patients. Lors d'administration de méthotrexate à forte dose, il se peut que l'on doive envisager un arrêt temporaire de l'oméprazole.

### Effets d'autres substances actives sur la pharmacocinétique de l'oméprazole

#### Inhibiteurs du CYP2C19 et/ou du CYP3A4

Vu que l'oméprazole est métabolisé par le CYP2C19 et le CYP3A4, les substances actives connues pour inhiber le CYP2C19 ou le CYP3A4 (comme la clarithromycine et le voriconazole) peuvent entraîner une augmentation des concentrations sériques d'oméprazole en ralentissant la vitesse de son métabolisme. L'exposition à l'oméprazole était plus que doublée en cas de traitement concomitant par voriconazole. L'administration de doses élevées d'oméprazole étant bien tolérée, l'ajustement de la posologie de l'oméprazole n'est généralement pas nécessaire. Elle peut toutefois être envisagée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et si un traitement de longue durée est indiqué.

#### Inducteurs du CYP2C19 et/ou du CYP3A4

Les substances actives connues pour induire le CYP2C19 ou le CYP3A4 ou encore les deux (comme la rifampicine et le millepertuis) peuvent entraîner une réduction des concentrations sériques d'oméprazole en augmentant la vitesse de son métabolisme.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Les résultats de trois études épidémiologiques prospectives (plus de 1000 résultats d'exposition) ne laissent entrevoir aucun effet indésirable de l'oméprazole sur la grossesse ou la santé du fœtus/nouveau-né. Oméprazole peut être utilisé pendant la grossesse.

#### Allaitement

L'oméprazole est excrété dans le lait maternel mais, aux doses thérapeutiques, il est peu probable qu'il ait un effet sur l'enfant.

#### Fertilité

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

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

Oméprazole a peu de risque d'influencer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables tels qu'un étourdissement ou des troubles visuels peuvent survenir (voir rubrique 4.8). S'ils sont concernés, les patients ne doivent pas conduire de véhicule ni utiliser de machines.

### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables les plus fréquents (1 à 10 % des patients) sont les céphalées, les douleurs abdominales, la constipation, la diarrhée, les flatulences et les nausées/vomissements.

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), incluant le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET), la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été rapportées en association avec le traitement par oméprazole (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables suivants ont été identifiés ou suspectés dans le cadre du programme d'essais cliniques consacré à l'oméprazole et depuis sa mise sur le marché. Aucun d'entre eux ne dépendait de la dose. Les effets indésirables énumérés ci-dessous sont classés par fréquence et classe de systèmes d'organes (CSO). Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

CSO / fréquence	Effets indésirables
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Rare :	Leucopénie, thrombopénie
Très rare :	Agranulocytose, pancytopénie
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Rare :	Réactions d'hypersensibilité, p. ex. fièvre, angio-œdème et réaction/choc anaphylactique
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	

Rare :	Hyponatrémie
Indéterminée :	Hypomagnésémie (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Une hypomagnésémie sévère peut entraîner une hypocalcémie. L'hypomagnésémie peut également être associée à une hypokaliémie.
<b>Affections psychiatriques</b>	
Peu fréquent :	Insomnie
Rare :	Agitation, confusion, dépression
Très rare :	Agressivité, hallucinations
<b>Affections du système nerveux</b>	
Fréquent :	Céphalée
Peu fréquent :	Étourdissement, paresthésie, somnolence
Rare :	Dysgueusie
<b>Affections oculaires</b>	
Rare :	Vision trouble
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
Peu fréquent :	Vertige
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Rare :	Bronchospasme
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Fréquent :	Douleur abdominale, constipation, diarrhée, flatulences, nausées/vomissements, polypes des glandes fundiques (bénins)
Rare :	Bouche sèche, stomatite, candidose gastro-intestinale
Indéterminée :	Colite microscopique
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Peu fréquent :	Élévation des enzymes hépatiques
Rare :	Hépatite avec ou sans jaunisse
Très rare :	Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez des patients présentant une affection hépatique préexistante
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Peu fréquent :	Dermatite, prurit, éruption cutanée, urticaire
Rare :	Alopécie, photosensibilité, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
Très rare :	Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), nécrolyse épidermique toxique (NET)
Indéterminée	Lupus érythémateux cutané subaigu (voir rubrique 4.4)
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Peu fréquent :	Fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne (voir rubrique 4.4)
Rare :	Arthralgie, myalgie
Très rare :	Faiblesse musculaire
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Rare :	Néphrite tubulo-interstitielle (avec évolution possible vers une insuffisance rénale)
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
Très rare :	Gynécomastie
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Peu fréquent :	Malaise, œdème périphérique
Rare :	Augmentation de la transpiration

Population pédiatrique

L'innocuité de l'oméprazole a été évaluée, au total, sur 310 enfants de 0 à 16 ans présentant une affection liée à l'acidité gastrique. Nous disposons aussi de données limitées sur

l'innocuité à long terme, recueillies auprès de 46 enfants ayant reçu un traitement d'entretien par oméprazole pour une œsophagite érosive sévère sur une période allant jusqu'à 749 jours. Le profil des événements indésirables était généralement identique au profil observé chez l'adulte, dans le traitement de courte durée comme de longue durée. Il n'existe pas de données à long terme sur les effets du traitement par oméprazole sur la puberté et la croissance.

#### 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 :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance:

Site internet:

[www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **4.9 Surdosage**

Il existe des données limitées sur les effets d'un surdosage d'oméprazole chez l'être humain. La littérature relate l'utilisation de doses allant jusqu'à 560 mg et des cas occasionnels d'ingestion de doses orales uniques pouvant atteindre 2 400 mg d'oméprazole (120 fois la dose clinique habituelle recommandée) ont été rapportés. Des symptômes de type nausées, vomissements, étourdissement, douleurs abdominales, diarrhée et céphalées ont été signalés. Des cas isolés d'apathie, de dépression et de confusion ont également été décrits.

Les symptômes rapportés étaient transitoires et n'ont jamais eu de conséquences graves. La vitesse d'élimination est restée la même (cinétique du premier ordre) malgré l'augmentation des doses. Le traitement, si nécessaire, est symptomatique.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour ulcère peptique et reflux gastro-œsophagien (RGO), inhibiteurs de la pompe à protons, code ATC : A02BC01

#### Mécanisme d'action

L'oméprazole, mélange racémique de deux énantiomères, réduit la sécrétion d'acide gastrique grâce à un mécanisme d'action très ciblé. Il s'agit d'un inhibiteur spécifique de la pompe à protons des cellules pariétales. Il agit rapidement et permet de maîtriser les symptômes par l'inhibition réversible de la sécrétion d'acide gastrique dans le cadre d'une administration univoque quotidienne.

L'oméprazole est une base faible ; il se concentre et se transforme en forme active dans l'environnement extrêmement acide des canalicules intracellulaires des cellules pariétales, où il inhibe l'enzyme H<sup>+</sup> K<sup>+</sup>-ATPase ou pompe à protons. Son effet sur l'étape finale du processus de formation de l'acide gastrique dépend de la dose et inhibe très efficacement les sécrétions basale et stimulée, indépendamment du stimulus.

#### Effets pharmacodynamiques

Tous les effets pharmacodynamiques observés s'expliquent par l'effet de l'oméprazole sur la sécrétion d'acide.

#### *Effet sur la sécrétion d'acide gastrique*

L'administration orale d'oméprazole une fois par jour entraîne une inhibition rapide et efficace de la sécrétion diurne et nocturne d'acide gastrique et atteint son effet maximal dans les 4 jours de traitement. Chez les patients présentant un ulcère duodéal, l'administration de 20 mg d'oméprazole permet ensuite de maintenir une réduction moyenne d'au moins 80 % de l'acidité intragastrique sur 24 heures, avec une réduction moyenne du pic acide horaire après stimulation à la pentagastrine d'environ 70 % 24 heures après l'administration.

L'administration orale de 20 mg d'oméprazole maintient un pH intragastrique  $\geq 3$  pendant en moyenne 17 heures sur une période de 24 heures chez les patients présentant un ulcère duodéal.

Suite à la réduction de la sécrétion d'acide et de l'acidité intragastrique, l'oméprazole entraîne une réduction ou une normalisation, dépendante de la dose, de l'exposition de l'œsophage à l'acidité gastrique chez les patients souffrant de reflux gastro-œsophagien. L'inhibition de la sécrétion d'acide est corrélée à l'aire sous la courbe décrivant l'évolution de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) de l'oméprazole, et non à la concentration plasmatique réelle instantanée.

Aucun phénomène d'épuisement de l'effet thérapeutique n'a été observé pendant le traitement par oméprazole.

#### *Effet sur *H. pylori**

On constate une association entre la présence d'*H. pylori* et l'ulcère gastroduodéal (ulcère gastrique ou duodéal). *H. pylori* joue un rôle majeur dans l'apparition des gastrites. *H. pylori* et l'acide gastrique font partie des principaux facteurs de risque d'ulcère gastroduodéal. *H. pylori* est aussi l'un des principaux facteurs d'apparition de la gastrite atrophique, qui est associée à un risque accru de cancer de l'estomac.

L'éradication d'*H. pylori* par l'oméprazole et des agents antimicrobiens est associée à des taux élevés de guérison et de rémission à long terme de l'ulcère peptique.

Les bithérapies ont été testées et jugées moins efficaces que les trithérapies. Elles peuvent toutefois être envisagées quand une hypersensibilité connue interdit l'utilisation d'une quelconque trithérapie.

#### *Autres effets liés à l'inhibition de l'acidité*

Dans le cadre d'un traitement de longue durée, des cas de kystes glandulaires gastriques ont été rapportés à une fréquence légèrement accrue. Ces altérations sont une conséquence physiologique de la très forte inhibition de la sécrétion d'acide ; elles sont bénignes et semblent réversibles.

Toute réduction de l'acidité gastrique, y compris celle qui est obtenue par les inhibiteurs de la pompe à protons, augmente le nombre de bactéries normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Le traitement par des médicaments qui réduisent l'acidité gastrique peut entraîner une légère augmentation du risque d'infection gastro-intestinale, notamment à *Salmonella* et *Campylobacter*, et chez les patients hospitalisés potentiellement aussi à *Clostridium difficile*.

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

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

Une augmentation du nombre de cellules ECL potentiellement liée à l'augmentation des concentrations sériques de gastrine a été observée chez certains patients (tant enfants qu'adultes) lors d'un traitement prolongé par oméprazole. Les observations sont considérées comme étant dénuées de signification clinique.

#### Population pédiatrique

Dans une étude non contrôlée menée chez des enfants (de 1 à 16 ans) présentant une œsophagite par reflux sévère, l'administration d'oméprazole à raison de 0,7 à 1,4 mg/kg a atténué la gravité de la maladie dans 90 % des cas et réduit significativement les symptômes de reflux. Dans une étude en simple aveugle, des enfants de 0 à 24 mois présentant un reflux gastro-œsophagien (RGO) établi sur le plan clinique ont été traités par 0,5, 1,0 ou 1,5 mg d'oméprazole/kg. La fréquence des épisodes de vomissements/régurgitations avait diminué de 50 % après 8 semaines de traitement, indépendamment de la dose.

#### *Eradication d'*H. pylori* chez l'enfant*

Une étude clinique randomisée en double aveugle (étude Hélot) a conclu que l'utilisation d'oméprazole en association avec deux antibiotiques (amoxicilline et clarithromycine) était sûre et efficace pour traiter une infection à *H. pylori* chez des enfants de 4 ans et plus souffrant de gastrite. Taux d'éradication de *H. pylori* : 74,2 % (23 patients sur 31) sous l'association oméprazole + amoxicilline + clarithromycine contre 9,4 % (3 patients sur 32) sous le traitement amoxicilline + clarithromycine. Toutefois, aucun avantage clinique n'a été mis en évidence sur le plan des symptômes dyspeptiques. Cette étude ne permet pas de tirer de conclusions pour les enfants de moins de 4 ans.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

L'oméprazole et son sel de magnésium sont instables en milieu acide et sont donc administrés par voie orale sous forme de granulés gastro-résistants contenus dans une gélule ou un comprimé. L'absorption de l'oméprazole est rapide, les concentrations plasmatiques maximales étant mesurées 1 à 2 heures après l'administration. L'absorption de l'oméprazole se fait dans l'intestin grêle et est généralement totale dans les 3 à 6 heures. L'ingestion concomitante d'aliments n'a pas d'effets sur la biodisponibilité. La disponibilité systémique (biodisponibilité) d'une dose orale unique d'oméprazole est d'environ 40 %. Après une administration unique répétée, cette biodisponibilité passe à 60 % environ.

### Distribution

Chez des sujets en bonne santé, le volume de distribution apparent est d'environ 0,3 l/kg de poids corporel. L'oméprazole se lie à 97 % aux protéines plasmatiques.

Une bioéquivalence entre gélules d'oméprazole et comprimés gastro-résistants d'oméprazole pour les doses de 10, 20 et 40 mg a été démontrée. Cette bioéquivalence est basée sur la concentration plasmatique (sur l'aire en dessous de la courbe) ainsi que sur la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ).

### Biotransformation

L'oméprazole est entièrement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP). La majeure partie de son métabolisme dépend du CYP2C19 – d'expression polymorphe – responsable de la formation d'hydroxy-oméprazole, principal métabolite présent dans le plasma. Le reste

dépend d'une autre isoforme spécifique, le CYP3A4, responsable de la formation de sulfone d'oméprazole. Du fait de la grande affinité de l'oméprazole pour le CYP2C19, il existe un risque d'inhibition compétitive et d'interactions médicamenteuses métaboliques avec d'autres substrats du CYP2C19. Toutefois, vu sa faible affinité pour le CYP3A4, l'oméprazole ne risque pas d'inhiber le métabolisme des autres substrats du CYP3A4. Par ailleurs, l'oméprazole n'a pas d'effet inhibiteur sur les principales enzymes du CYP.

Chez 3 % env. de la population caucasienne et 15 à 20 % de la population asiatique, l'enzyme CYP2C19 n'est pas fonctionnelle. Il s'agit de « métaboliseurs lents ». Chez ces personnes, le métabolisme de l'oméprazole est probablement essentiellement catalysé par le CYP3A4. Après une administration unquotidienne répétée de 20 mg d'oméprazole, l'ASC moyenne était 5 à 10 fois plus élevée chez les métaboliseurs lents que chez les sujets ayant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle (métaboliseurs rapides). Les concentrations plasmatiques maximales moyennes étaient également multipliées par 3 à 5. Ces observations sont sans conséquences sur le plan posologique.

#### Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique de l'oméprazole est généralement inférieure à une heure après une administration unquotidienne unique aussi bien que répétée. L'oméprazole est entièrement éliminé du plasma entre deux doses, sans tendance à l'accumulation dans le cadre d'une administration une fois par jour. Une dose orale d'oméprazole est excrétée à près de 80 % dans l'urine et à 20 % dans les selles, principalement par sécrétion biliaire.

#### Linéarité/non-linéarité

L'ASC de l'oméprazole augmente en cas d'administration répétée. Cette augmentation est proportionnelle à la dose et donne une relation dose-ASC non linéaire après une administration répétée. Cette dépendance au temps et à la dose est due à une diminution du métabolisme de premier passage et de la clairance systémique, probablement liée à l'inhibition de l'enzyme CYP2C19 par l'oméprazole et/ou ses métabolites (p. ex. le composé sulfoné).

Aucun métabolite ne s'est avéré avoir un effet sur la sécrétion d'acide gastrique.

#### Populations particulières

##### *Insuffisance hépatique*

Le métabolisme de l'oméprazole des insuffisants hépatiques est altéré et l'ASC s'en trouve augmentée. L'oméprazole n'a présenté aucune tendance à s'accumuler dans le cadre d'une administration unquotidienne.

##### *Insuffisance rénale*

La pharmacocinétique de l'oméprazole, y compris la biodisponibilité systémique et la vitesse d'élimination, n'est pas modifiée chez les patients présentant une fonction rénale réduite.

##### *Personnes âgées*

La vitesse du métabolisme de l'oméprazole est quelque peu réduite chez les personnes âgées (75-79 ans).

##### *Population pédiatrique*

Un traitement à la posologie recommandée chez l'enfant d'un an et plus a donné des concentrations plasmatiques similaires à celles observées chez l'adulte. Chez l'enfant de moins de 6 mois, la clairance de l'oméprazole est faible du fait d'une capacité réduite à métaboliser l'oméprazole.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Une hyperplasie des cellules gastriques ECL et des carcinoïdes ont été observés dans les études menées sur toute la durée de vie de rats traités par oméprazole. Ces altérations résultent de l'hypergastrinémie prolongée secondaire à l'inhibition de l'acidité. Des observations similaires ont été réalisées après un traitement par des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>, des inhibiteurs de la pompe à protons et après une fundectomie partielle. Ces altérations ne sont donc pas liées à l'effet direct d'une substance active particulière.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu des gélules

Hypromellose

Talc

Dioxyde de titane (E171)

Disodium phosphate dihydrate (E-339 ii)

Copolymère d'acide méthacrylique éthyl acrylate (1 :1)\*

Triéthylcitrate

Sphères de sucre

#### Enveloppe des gélules

Gélatine

Dioxyde de titane (E171)

#### Encre noire

Oxyde de fer noir (E172)

Gomme laque.

\* contient 0,7 % du laurylsulfate de sodium et 2,3 % de polysorbate 80

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

Flacon en HDPE : 4 ans ; à utiliser dans les 100 jours après ouverture.

Plaquette Alu/Alu : 30 mois

Plaquette PVC-PVDC/Alu : 2 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Flacon en HDPE : Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Alu/Alu plaquette : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

PVC-PVDC/Alu plaquette : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

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

Flacon en HDPE muni d'un bouchon à vis avec une bague d'inviolabilité ou un joint d'induction. Les flacons peuvent contenir un sachet dessicatif ou une capsule dessicative insérée dans le bouchon. Présentations : 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 2x50, 2x28, 90, 100 ou 500 gélules.

Plaquettes en Alu/Alu ou en PVC-PVDC/Alu dans une boîte en carton contenant : 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60 ou 100 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

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

Viatrix GX  
Terhulpssteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

### **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Omeprazol Viatrix 10 mg gélules gastro-résistantes : BE233107 (plaquette Alu/Alu)  
Omeprazol Viatrix 10 mg gélules gastro-résistantes : BE496035 (plaquette PVC-PVDC/Alu)  
Omeprazol Viatrix 10 mg gélules gastro-résistantes : BE233116 (flacon)

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

Date de première autorisation : 3/07/2001  
Date de dernier renouvellement : 04/03/2009

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

01/2024  
Date d'approbation du texte : 06/2024