

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Omeprazol Teva 10 mg gélules gastrorésistantes
Omeprazol Teva 20 mg gélules gastrorésistantes
Omeprazol Teva 40 mg gélules gastrorésistantes

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 10 mg d'oméprazole.
Chaque gélule contient 20 mg d'oméprazole.
Chaque gélule contient 40 mg d'oméprazole.

Excipient à effet notoire :

Chaque 10 mg gélule contient 40 mg de saccharose.
Chaque 20 mg gélule contient 80 mg de saccharose.
Chaque 40 mg gélule contient 160 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule gastrorésistante.

Omeprazol Teva 10 mg gélules gastrorésistantes :

Chaque gélule présente un corps orange et une tête rouge. La gélule porte la lettre « O » sur la tête et le nombre « 10 » sur le corps, inscrits à l'encre blanche. La gélule contient des microgranulés blancs à blanc cassé.

Omeprazol Teva 20 mg gélules gastrorésistantes :

Chaque gélule présente un corps orange et une tête bleue. La gélule porte la lettre « O » sur la tête et le nombre « 20 » sur le corps, inscrits à l'encre blanche. La gélule contient des microgranulés blancs à blanc cassé.

Omeprazol Teva 40 mg gélules gastrorésistantes :

Chaque gélule présente un corps orange et une tête bleue. La gélule porte la lettre « O » sur la tête et le nombre « 40 » sur le corps, inscrits à l'encre blanche. La gélule contient des microgranulés blancs à blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Omeprazol Teva gélules sont indiqués pour :

Adultes

- Traitement des ulcères duodénaux
- Prévention des récurrences d'ulcères duodénaux

- Traitement des ulcères gastriques
- Prévention des récurrences d'ulcères gastriques
- En association avec des antibiotiques appropriés, éradication d'*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) dans la maladie ulcéreuse gastroduodénale
- 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 à long terme des patients guéris d'une œsophagite par reflux
- Traitement du reflux gastro-œsophagien symptomatique
- Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison.

Utilisation pédiatrique

Enfants de plus de 1 an et ≥ 10 kg :

- Traitement de l'œsophagite par reflux
- Traitement symptomatique des brûlures d'estomac et des régurgitations acides dues à un reflux gastro-œsophagien

Enfants et adolescents de plus de 4 ans

- En association avec des antibiotiques dans le traitement des ulcères duodénaux dus à *H. pylori*

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Traitement des ulcères duodénaux

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 survient en deux semaines. Pour les patients qui ne seraient pas totalement guéris après la première cure, la guérison survient habituellement au cours d'une période de traitement supplémentaire de deux semaines. Chez les patients porteurs d'un ulcère duodéal répondant mal au traitement, l'administration de 40 mg d'oméprazole une fois par jour est recommandée, et la guérison est habituellement obtenue en quatre semaines.

Prévention des récurrences d'ulcères duodénaux

Pour la prévention des récurrences d'ulcères duodénaux chez les patients non porteurs d'*H. pylori* ou quand l'éradication d'*H. pylori* est impossible, la posologie recommandée est de 20 d'oméprazole une fois par jour. Chez certains patients, il se peut qu'une dose quotidienne de 10 mg suffise. En cas d'échec thérapeutique, la posologie peut être portée à 40 mg.

Traitement des ulcères gastriques

La dose recommandée est de 20 mg d'oméprazole une fois par jour. Chez la plupart des patients, la guérison survient en quatre semaines. Pour les patients qui ne seraient pas totalement guéris après la première cure, la guérison survient habituellement au cours d'une période de traitement supplémentaire de quatre semaines. Chez les patients porteurs d'un ulcère duodéal répondant mal au traitement, l'administration de 40 mg d'oméprazole une fois par jour est recommandée, et la guérison est habituellement obtenue en huit semaines.

Prévention des récurrences d'ulcères gastriques

Pour la prévention des récurrences chez les patients porteurs d'un ulcère gastrique répondant mal 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.

*Éradication de *H. pylori* dans la maladie ulcéreuse gastroduodénale*

Pour l'éradication de *H. pylori*, le choix des antibiotiques doit tenir compte de la tolérance individuelle des patients, ainsi que des modes de résistance nationaux, régionaux et locaux et des lignes directrices thérapeutiques.

- Oméprazole 20 mg + clarithromycine 500 mg + amoxicilline 1.000 mg, le tout deux fois par jour pendant une semaine, ou
- Oméprazole 20 mg + clarithromycine 250 mg (ou 500 mg) + métronidazole 400 mg (ou 500 mg ou tinidazole 500 mg), le tout deux fois par jour pendant une semaine ou
- Oméprazole 40 mg une fois par jour, plus amoxicilline 500 mg et métronidazole 400 mg (ou 500 mg ou tinidazole 500 mg), le tout trois fois par jour pendant une semaine.

Pour tous ces schémas, la thérapie peut être répétée si le patient est encore porteur de *H. pylori*.

Traitement des ulcères gastriques et duodénaux associés aux AINS

Pour le traitement des 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 survient en quatre semaines. Pour les patients qui ne seraient pas totalement guéris après la première cure, la guérison survient habituellement 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 la prévention des ulcères gastriques ou duodénaux associés aux AINS chez les patients à risque (âge > 60 ans, antécédent d'ulcères gastriques et duodénaux, antécédent de saignements GI proximaux), la posologie recommandée est de 20 mg d'oméprazole une fois par jour.

Traitement de l'œsophagite par reflux

La dose recommandée est de 20 mg d'oméprazole une fois par jour. Chez la plupart des patients, la guérison survient en quatre semaines. Pour les patients qui ne seraient pas totalement guéris après la première cure, la guérison survient habituellement au cours d'une période de traitement supplémentaire de quatre semaines.

Chez les patients porteurs d'un ulcère duodéal répondant mal au traitement, l'administration de 40 mg d'oméprazole une fois par jour est recommandée, et la guérison est habituellement obtenue en huit semaines.

Prise en charge à long terme des patients guéris d'une œsophagite par reflux

Pour la prise en charge à long terme des patients guéris d'une œsophagite de reflux, 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 dose recommandée est de 20 mg d'oméprazole par jour. Comme il est possible que des patients répondent de façon adéquate à 10 mg par jour, il faut envisager un ajustement individualisé de la posologie.

Si l'on n'a pas obtenu la maîtrise des symptômes après quatre semaines de traitement par 20 mg d'oméprazole par jour, un bilan complémentaire est recommandé.

Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison

Chez les patients présentant un syndrome de Zollinger-Ellison, la posologie doit être individualisée, et le traitement poursuivi aussi longtemps qu'il est cliniquement indiqué. La posologie de départ recommandée est de 60 mg d'oméprazole par jour. L'état de tous les patients présentant une maladie grave et répondant insuffisamment à d'autres thérapies s'est révélé efficacement maîtrisé, et plus de 90 % des sujets ont poursuivi des posologies de 20 à 120 mg d'oméprazole. Aux posologies supérieures à 80 mg d'oméprazole par jour, la dose doit être répartie en deux prises par jour.

Population pédiatrique

Enfants de plus de 1 an et ≥ 10 kg

Traitement de l'œsophagite par reflux

Traitement symptomatique des brûlures d'estomac et des régurgitations acides dues à un reflux gastro-œsophagien.

Les recommandations posologiques sont les suivantes :

Age	Poids	Posologie
≥ 1 an	10 à 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 brûlures d'estomac et des régurgitations acides dues à un reflux gastro-œsophagien : La durée du traitement est de 2 à 4 semaines. Si l'on n'a pas obtenu la maîtrise des symptômes après 2 à 4 semaines, le patient doit passer des examens complémentaires.

Enfants et adolescents de plus de 4 ans

*Traitement des ulcères duodénaux dus 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.

Les recommandations posologiques sont les suivantes :

Poids	Posologie
15 à 30 kg	Association avec deux antibiotiques : oméprazole 10 mg, amoxicilline 25 mg/kg de poids corporel et clarithromycine 7,5 mg/kg de poids

	corporel sont tous administrés ensemble deux fois par jour pendant une semaine.
31 à 40 kg	Association avec deux antibiotiques : oméprazole 20 mg, amoxicilline 750 mg et clarithromycine 7,5 mg/kg de poids corporel sont tous administrés ensemble deux fois par jour pendant une semaine.
>40 kg	Association avec deux antibiotiques : oméprazole 20 mg, amoxicilline 1 mg et clarithromycine 500 mg sont tous administrés ensemble deux fois par jour pendant une semaine.

Populations particulières

Insuffisance rénale :

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique :

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, une dose quotidienne de 10 à 20 mg peut parfois suffire (voir rubrique 5.2).

Personnes âgées:

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les personnes âgées (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Il est recommandé de prendre Omeprazol Teva le matin, en l'avalant tel quel avec un demi-verre d'eau. Les gélules ne doivent être ni mâchées ni écrasées.

Pour les patients qui éprouvent des difficultés à avaler et pour les enfants capables de boire ou d'avalier des aliments semi-solides :

Les patients peuvent ouvrir la gélule et en avaler le contenu avec un demi-verre d'eau ou après l'avoir mélangé à un liquide légèrement acide, p. ex. un jus de fruit ou une compote de pommes, ou dans de l'eau non pétillante. Il faut conseiller aux patients de procéder à la dispersion immédiatement (ou 30 minutes) avant de la boire et de toujours la mélanger juste avant, puis de rincer et boire le reste avec un demi-verre d'eau.

Comme alternatif, les patients peuvent sucer la gélule et en avaler les granulés avec un demi-verre d'eau. Les granulés à enrobage entérique ne doivent pas être mâchés.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au 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 doit pas être utilisé en même temps que le nelfinavir (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En présence d'un quelconque symptôme d'alarme (p. ex. importante perte de poids non intentionnelle, vomissements répétés, dysphagie, hématurie ou méléna) chez un patient porteur

probable ou avéré d'un ulcère gastrique, il convient d'exclure un cancer, car le traitement peut soulager les symptômes et retarder le diagnostic.

La coadministration d'atazanavir et d'un inhibiteur de la pompe à protons n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). Si l'on juge inévitable l'association d'atazanavir avec un inhibiteur de la pompe à protons, une surveillance clinique étroite (p. ex. de la charge virale) est recommandée en même temps qu'un passage de la dose d'atazanavir à 400 mg et l'adjonction de 100 mg de ritonavir ; il ne faut pas dépasser 20 mg d'oméprazole.

Comme tous les médicaments qui bloquent l'acidité, l'oméprazole est susceptible de réduire l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) sous l'effet d'une hypo- ou d'une achlorhydrie. Ce phénomène doit être pris en considération chez les patients dont l'organisme dispose de peu de réserves ou qui présentent des facteurs de risque d'une réduction de l'absorption de la vitamine B12 sous une thérapie à long terme.

L'oméprazole est un inhibiteur du CYP2C19. Au début et à la fin d'un traitement par oméprazole, il faut considérer la possibilité d'interactions avec des médicaments métabolisés par le CYP2C19. On observe une interaction entre le clopidogrel et l'oméprazole (voir rubrique 4.5). L'intérêt clinique de cette interaction est incertain. A titre de précaution, l'utilisation concomitante d'oméprazole et de clopidogrel doit être découragée.

Une hypomagnésémie sévère a été signalée chez des patients traités par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tels que l'oméprazole pendant au moins trois mois, et dans la majorité des cas pendant un an. D'intenses manifestations d'hypomagnésémie de type fatigue, tétanie, délire, convulsions, étourdissements et arythmie ventriculaire peuvent survenir, mais elles peuvent commencer de façon insidieuse et passer inaperçues. Chez la plupart des patients concernés, l'hypomagnésémie s'améliorait sous l'effet de compléments de magnésium et l'arrêt de l'IPP. Chez les patients dont on suppose qu'ils resteront longtemps sous traitement ou qui prennent des IPP en même temps que de la digoxine ou des médicaments susceptibles de provoquer une hypomagnésémie (p. ex., des diurétiques), les professionnels des soins de santé doivent envisager de mesurer les taux de magnésium avant de commencer le traitement par IPP, puis périodiquement au cours du traitement.

Des réactions cutanées indésirables graves (SCARs), 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.

Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier en cas d'utilisation prolongée de posologies élevées (>1 an), peuvent modestement augmenter le risque de fracture de la hanche, du poignet et de la colonne vertébrale, principalement chez les personnes âgées ou en présence d'autres facteurs de risque reconnus. Les études observationnelles laissent penser que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40 %. Il est possible qu'une partie de cette augmentation soit due à d'autres facteurs de risque. Les patients à risque d'ostéoporose doivent être traités conformément aux dernières lignes directrices cliniques et prendre une quantité adéquate de vitamine D et de calcium.

Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS)

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

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.

Interférence avec les 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 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.

Certains enfants atteints de maladies chroniques peuvent avoir besoin d'un traitement à long terme, bien que cela ne soit pas recommandé.

Un traitement par inhibiteur de la pompe à protons peut entraîner une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales, à *Salmonella* ou *Campylobacter* et, chez les patients hospitalisés, également une éventuelle infection par *Clostridium difficile* (voir rubrique 5.1).

Comme pour tous les traitements à long terme, surtout quand la période de traitement dépasse un an, les patients doivent être gardés sous surveillance régulière.

Saccharose

Omeprazol Teva contient du saccharose. Les patients atteints d'un des rares problèmes héréditaires d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament 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 diminution de l'acidité intragastrique au cours du traitement par oméprazole pourrait augmenter ou réduire l'absorption de substances actives quand celle-ci dépend du pH gastrique.

Nelfinavir, atazanavir

Les taux plasmatiques de nelfinavir et d'atazanavir diminuent 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'environ 40 %, et l'exposition moyenne à son métabolite pharmacologiquement actif M8 était réduite d'environ 75 à 90 %. Il se peut que l'interaction implique également l'inhibition du CYP2C19.

L'administration concomitante d'oméprazole et d'atazanavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) et d'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg à des volontaires en bonne santé entraînait une diminution de 75 % de l'exposition à l'atazanavir. L'augmentation de la dose d'atazanavir à 400 mg ne compensait pas l'impact de l'oméprazole sur l'exposition à l'atazanavir. La coadministration d'oméprazole (20 mg une fois par jour) et d'atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg à des volontaires en bonne santé entraînait une diminution d'environ 30 % de l'exposition à l'atazanavir par comparaison à l'administration d'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg une fois par jour.

Digoxine

L'administration d'un traitement concomitant par oméprazole (20 mg par jour) et digoxine à des sujets en bonne santé augmentait la biodisponibilité de la digoxine de 10 %. De rares cas de toxicité à la digoxine ont été signalés. Il convient toutefois d'être prudent quand on administre de l'oméprazole à doses élevées à des patients âgés. La surveillance du traitement par digoxine doit alors être renforcée.

Clopidogrel

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

Des données inconsistantes sur les implications cliniques de cette interaction PK/PD de l'oméprazole en termes d'événements cardiovasculaires majeurs ont été rapportées dans des études observationnelles et cliniques. Par précaution, l'utilisation concomitante d'oméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée (voir rubrique 4.4).

Autres substances actives

La réduction significative de l'absorption du posaconazole, de l'erlotinib, du kétoconazole et de l'itraconazole peut entraver l'efficacité clinique. L'utilisation concomitante de posaconazole ou d'erlotinib doit être évitée.

Substances actives métabolisées par le CYP2C19

L'oméprazole est un inhibiteur modéré du CYP2C19, enzyme métabolisant majeure de l'oméprazole. Dès lors, le métabolisme des substances actives administrées en concomitance également traitées par le CYP2C19 peut s'en trouver altéré, et l'exposition systémique à ces substances augmentée. Des exemples de tels médicaments sont la R-warfarine et d'autres antagonistes de la vitamine K, le cilostazol, le diazépam et la phénytoïne.

Cilostazol

L'oméprazole, administré en doses de 40 mg à des sujets en bonne santé lors d'une étude croisée, augmentait la C_{max} et l'ASC du cilostazol de 18 et 26 % respectivement, et celles de l'un de ses métabolites actifs de 29 et 69 %.

Phénytoïne

Une surveillance de la concentration plasmatique de phénytoïne est recommandée pendant les deux premières semaines qui suivent l'instauration du traitement par oméprazole, et si on ajuste la dose de phénytoïne, une surveillance et un nouvel ajustement de la dose s'impose à la fin du traitement par oméprazole.

Mécanisme inconnu

Saquinavir

L'administration concomitante d'oméprazole et de saquinavir/ritonavir entraînait une augmentation des taux plasmatiques d'environ 70 % en ce qui concerne le saquinavir, associée à une bonne tolérance chez les patients infectés par le VIH.

Tacrolimus

On a signalé que l'administration concomitante d'oméprazole augmentait les taux sériques de tacrolimus. Il faut renforcer la surveillance des concentrations de tacrolimus, ainsi que de la fonction rénale (clairance de la créatinine), et ajuster la dose de tacrolimus si nécessaire.

Méthotrexate

Lorsque le méthotrexate est administré en association avec des inhibiteurs de la pompe à protons, on a rapporté une augmentation des taux de méthotrexate chez certains patients. Lors de l'administration de méthotrexate à fortes doses, un arrêt temporaire de l'oméprazole peut être envisagé.

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

Inhibiteurs du CYP2C19 et/ou du CYP3A4

Comme l'oméprazole est métabolisé par le CYP2C19 et le CYP3A4, il est possible que des substances actives connues pour inhiber l'une ou l'autre de ces enzymes (comme la clarithromycine et le voriconazole) augmentent les taux sériques d'oméprazole en ralentissant son métabolisme. Un traitement concomitant par voriconazole a plus que doublé l'exposition à l'oméprazole. Comme les doses élevées d'oméprazole se sont révélées bien tolérées, un ajustement de la dose d'oméprazole ne s'impose généralement pas. En revanche, il faut envisager un ajustement de la dose chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ou si un traitement à long terme est indiqué.

Inducteurs du CYP2C19 et/ou du CYP3A4

Il est possible que les substances actives connues pour induire le CYP2C19 ou le CYP3A4 ou les deux (comme la rifampicine et le millepertuis) diminuent les taux sériques d'oméprazole en accélérant son métabolisme.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les résultats de trois études épidémiologiques prospectives (plus de 1.000 conséquences d'exposition) n'indiquent aucun effet indésirable de l'oméprazole sur la grossesse ou sur la santé du fœtus ou de l'enfant nouveau-né. L'oméprazole peut être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

L'oméprazole est excrété dans le lait maternel, mais vraisemblablement sans conséquence pour l'enfant en cas d'utilisation de doses thérapeutiques.

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

L'oméprazole n'affecte probablement pas l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des réactions médicamenteuses indésirables, telles qu'un étourdissement et des troubles visuels, peuvent se produire (voir rubrique 4.8). S'ils sont affectés, les patients ne doivent ni conduire ni utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquents (1 à 10 % des patients) sont des maux de tête, une douleur abdominale, une constipation, de la diarrhée, des flatulences et des nausées/vomissements.

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCARs), 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).

Liste tabulée des effets indésirables

Les réactions médicamenteuses indésirables suivantes ont été identifiées ou suspectées dans le programme d'essais cliniques de l'oméprazole, ainsi que depuis la mise sur le marché. Aucune ne s'est avérée liée à la dose. Les réactions indésirables énumérées ci-dessous sont classées par ordre de fréquence et selon le système des classes d'organes (SCO). Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$), Très rare ($< 1/10.000$), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

CSO / fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare :	Leucopénie, thrombocytopénie
Très rare :	Agranulocytose, pancytopénie
Affections du système immunitaire	
Rare :	Réactions d'hypersensibilité, p. ex. fièvre, angio-œdème et réaction/choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare :	Hyponatrémie

Fréquence indéterminée :	Hypomagnésémie (voir rubrique 4.4) ; une hypomagnésémie sévère peut être associée à une hypocalcémie. Une hypomagnésémie peut également être associée à une hypokaliémie.
Affections psychiatriques	
Peu fréquent :	Insomnie
Rare :	Agitation, confusion, dépression
Très rare :	Agressivité, hallucinations
Affections du système nerveux	
Fréquent :	Céphalée
Peu fréquent :	Étourdissement, paresthésie, somnolence
Rare :	Dysgueusie
Affections oculaires	
Rare :	Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent :	Vertige
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare :	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	
Fréquent :	Douleur abdominale, constipation, diarrhée, flatulences, nausées/vomissements, polypes des glandes fundiques (bénins).
Rare :	Bouche sèche, stomatite, candidose gastro-intestinale
Fréquence indéterminée	Colite microscopique
Affections hépatobiliaires	
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
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
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 :	Érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (NET)
Fréquence indéterminée	Lupus érythémateux cutané subaigu (voir rubrique 4.4)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent :	Fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale (voir rubrique 4.4)
Rare :	Arthralgie, myalgie
Très rare :	Faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare :	Néphrite tubulo-interstitielle (avec évolution possible vers une insuffisance rénale)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très rare :	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent :	Malaise, œdème périphérique
Rare :	Augmentation de la transpiration

Population pédiatrique

L'innocuité de l'oméprazole a été évaluée chez un total de 310 enfants âgés de 0 à 16 ans atteints d'une maladie relative à l'acidité. Des données limitées sur l'innocuité à long terme ont été recueillies chez 46 enfants qui suivaient une thérapie d'entretien par oméprazole lors d'une étude clinique consacrée à l'œsophagite érosive sévère pendant des périodes allant jusqu'à 749 jours. Le profil d'événements indésirables était généralement semblable à celui observé chez l'adulte en traitement à court et à long terme. Il n'y a pas de données à long terme à propos des 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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou - Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

On dispose de peu de renseignements sur les effets du surdosage en oméprazole chez l'homme. Dans la littérature, des prises allant jusqu'à 560 mg ont été décrites, ainsi que d'occasionnelles notifications de prises de doses orales uniques atteignant jusqu'à 2.400 mg d'oméprazole (120 fois la dose clinique recommandée habituelle). Des nausées, des vomissements, des étourdissements, une douleur abdominale, une diarrhée et des céphalées ont été signalés. Des cas isolés d'apathie, de dépression et de confusion ont également été décrits.

Les symptômes décrits étaient transitoires, et aucune issue préoccupante n'a été signalée. La vitesse d'élimination était inchangée (cinétique du premier ordre) lors de l'augmentation des doses. Le traitement, si nécessaire, est symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour les troubles liés à l'acidité, inhibiteurs de la pompe à protons. Code ATC : A02B C01.

Mécanisme d'action

L'oméprazole, mélange racémique de deux énantiomères, réduit la sécrétion d'acide gastrique par un mécanisme d'action hautement ciblé. C'est un inhibiteur spécifique de la pompe à protons de la cellule pariétale. Il agit rapidement et exerce son contrôle par une inhibition réversible de la sécrétion d'acide gastrique sous une administration unquotidienne.

L'oméprazole est une base faible et est concentrée, puis convertie en sa forme active dans le milieu hautement acide des canalicules intracellulaires de la cellule pariétale, où il inhibe l'enzyme H⁺ K⁺-ATPase - la pompe à protons. Cet effet sur la dernière étape du processus de formation d'acide gastrique dépend de la dose et entraîne une inhibition hautement efficace de la sécrétion d'acide, tant basale que stimulée, quel que soit le stimulus.

Effets pharmacodynamiques

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

Effet sur la sécrétion d'acide gastrique

L'administration orale d'oméprazole une fois par jour exerce une inhibition rapide et efficace de la sécrétion d'acide gastrique diurne et nocturne, l'effet maximal étant obtenu en 4 jours de traitement. Sous oméprazole 20 mg, une réduction moyenne d'au moins 80 % de l'acidité intragastrique de 24 heures se maintient ensuite chez les patients présentant un ulcère duodéal, tandis que la baisse moyenne du débit maximal d'acide après stimulation par la pentagastrine atteint environ 70 %, 24 heures après l'administration.

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

Par son effet réducteur de la sécrétion d'acide et de l'acidité intragastrique, l'oméprazole réduit/normalise l'exposition de l'œsophage à l'acide en fonction de la dose chez les patients qui présentent un reflux gastro-œsophagien.

L'inhibition de la sécrétion d'acide est liée à l'aire sous la courbe (ASC), décrivant l'évolution de la concentration plasmatique d'oméprazole en fonction du temps, et non à la concentration plasmatique immédiate réelle.

Aucune tachyphylaxie n'a été observée pendant un traitement par oméprazole.

Effet sur H. pylori

H. pylori est associé à la maladie ulcéreuse gastroduodénale. *H. pylori* est un facteur majeur d'apparition des gastrites. L'action conjuguée d'*H. pylori* et de l'acide gastrique influe fortement sur le développement de la maladie ulcéreuse gastroduodénale. *H. pylori* est un facteur majeur d'apparition de la gastrite atrophique, qui est elle-même associée à une augmentation du risque de contracter un cancer gastrique.

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

Des doubles thérapies ont été essayées, mais se sont avérées moins efficaces que les triples. Elles pourraient toutefois être envisagées dans les cas où une hypersensibilité avérée exclut l'utilisation de toute association triple.

Autres effets liés à l'inhibition de la production d'acide

Lors de traitements à long terme, une légère augmentation de la fréquence des kystes glandulaires gastriques a été signalée. Ces variations, conséquence physiologique de la puissante inhibition de la sécrétion d'acide, sont bénignes et semblent réversibles.

Tous les moyens de réduction de l'acidité gastrique, y compris les inhibiteurs de la pompe à protons, augmentent la population gastrique des bactéries normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Les traitements par des médicaments réduisant l'acidité peuvent entraîner une légère élévation du risque d'infections gastro-intestinales, à *Salmonella* ou *Campylobacter*, et, chez les patients hospitalisés, également une éventuelle infection par *Clostridium difficile*.

Pendant le traitement avec des médicaments antisécrétoires, la gastrine sérique augmente en réponse à la diminution de la sécrétion acide. La CgA augmente également en raison de la diminution de l'acidité gastrique. Le niveau élevé de CgA peut interférer avec des investigations pour les tumeurs neuroendocriniennes.

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

Une augmentation du nombre de cellules ECL, en relation possible avec l'augmentation des niveaux sériques de gastrine, a été observée chez quelques patients (enfants et adultes) traités à long terme avec l'oméprazole. Les résultats sont considérés comme n'ayant aucune signification clinique.

Population pédiatrique

Dans une étude non contrôlée menée sur des enfants (de 1 à 16 ans) atteints d'une sévère œsophagite de reflux, l'administration de doses d'oméprazole de 0,7 à 1,4 mg/kg diminuait la gravité de l'œsophagite dans 90 % des cas et réduisait significativement les symptômes de reflux. Dans une étude à simple insu, des enfants âgés de 0 à 24 mois, auxquels un diagnostic clinique de reflux gastro-œsophagien avait été posé, ont été traités par 0,5, 1,0 ou 1,5 mg d'oméprazole/kg. La fréquence des épisodes de vomissements et régurgitations avait diminué de 50 % après 8 semaines de traitement, indépendamment de la dose.

*Éradication de *H. pylori* chez les enfants*

Une étude clinique randomisée et à double insu (étude Hélot) a conclu que l'oméprazole, en association avec deux antibiotiques (amoxicilline et clarithromycine), était inoffensif et efficace dans le traitement de l'infection à *H. pylori* chez les enfants âgés de 4 ans ou plus atteints de gastrite : Taux d'éradication de *H. pylori* : 74,2 % (23/31 patients) sous oméprazole + amoxicilline + clarithromycine contre 9,4 % (3/32 patients) sous amoxicilline + clarithromycine. On n'observait toutefois aucune preuve d'un quelconque bénéfice clinique sur le plan des symptômes dyspeptiques. Cette étude ne fournit aucun renseignement sur les enfants de moins de 4 ans.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'oméprazole et l'oméprazole magnésium sont acidolabiles et sont dès lors administrés par voie orale sous la forme de granulés à enrobage entérique contenus dans des gélules ou des comprimés. L'absorption de l'oméprazole est rapide, puisque les taux plasmatiques maximaux surviennent environ 1 à 2 heures après l'administration. L'absorption de l'oméprazole se produit dans l'intestin grêle et se termine habituellement en 3 à 6 heures. La prise concomitante de nourriture n'a pas d'influence sur la biodisponibilité. La disponibilité systémique (biodisponibilité) d'une dose orale unique d'oméprazole est d'environ 40 %. Après une administration unique répétée, la biodisponibilité grimpe à environ 60 %.

Distribution

Le volume de distribution apparent est d'environ 0,3 l/kg de poids corporel chez les sujets en bonne santé. L'oméprazole est lié aux à 97 % aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

L'oméprazole est complètement métabolisé par le système du cytochrome P450 (CYP). La principale part de son métabolisme dépend du CYP2C19, dont l'expression est polymorphe et qui est responsable de la formation d'hydroxyoméprazole, principal métabolite plasmatique. La fraction restante dépend d'un autre isoforme spécifique, le CYP3A4, responsable de la formation d'oméprazole sulfone. En conséquence de la haute affinité de l'oméprazole pour le CYP2C19, la possibilité existe d'une inhibition par compétition, ainsi que d'interactions médicamenteuses métaboliques avec d'autres substrats du CYP2C19. En revanche, du fait de sa faible affinité pour le CYP3A4, l'oméprazole est incapable d'inhiber le métabolisme d'autres substrats dépendant du CYP3A4. En outre, l'oméprazole ne présente pas d'effet inhibiteur sur les principales enzymes du CYP.

Environ 3 % de la population caucasienne et 15 à 20 % des populations asiatiques ne possèdent pas une enzyme CYP2C19 fonctionnelle et sont appelés métaboliseurs lents. Chez ces individus, il est probable que le métabolisme de l'oméprazole consiste principalement en une catalyse par le CYP3A4. Après l'administration unique répétée de 20 mg d'oméprazole, l'ASC moyenne était 5 à 10 fois plus grande chez les métaboliseurs lents que chez les sujets possédant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle (métaboliseurs rapides). Les concentrations plasmatiques maximales moyennes étaient également de 3 à 5 fois plus élevées. Ces constatations n'entraînent aucune implication sur la posologie de l'oméprazole.

Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique de l'oméprazole est habituellement inférieure à une heure en cas d'administration orale, unique ou répétée. L'oméprazole est complètement éliminé du plasma entre les administrations et ne montre aucune tendance à l'accumulation en cas d'administration unique répétée. Près de 80 % d'une dose orale d'oméprazole sont excrétés sous la forme de métabolites dans l'urine, le reste passant dans les fèces, principalement par sécrétion biliaire.

Linéarité/non-linéarité

L'ASC de l'oméprazole augmente en cas d'administration répétée. Cette augmentation dépend de la dose et entraîne une relation non linéaire entre la dose et l'ASC après une administration répétée. Cette dépendance vis-à-vis du temps et de la dose est due à un ralentissement du métabolisme de premier passage et de la clairance systémique, probablement lié à une inhibition de l'enzyme CYP2C19 par l'oméprazole et/ou ses métabolites (p. ex. le composé sulfone). Aucun métabolite ne s'est avéré avoir un effet sur la sécrétion d'acide gastrique.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Le métabolisme de l'oméprazole est altéré chez les patients qui présentent une dysfonction hépatique, avec pour résultat une augmentation de l'ASC. L'oméprazole n'a montré aucune tendance à l'accumulation en cas d'administration unique répétée.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l'oméprazole, en ce compris sa biodisponibilité systémique et sa vitesse d'élimination, est inchangée chez les patients dont la fonction rénale est réduite.

Personnes âgées

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

Population pédiatrique

L'administration d'un traitement aux doses recommandées à des enfants âgés d'un an ou plus entraînait des concentrations plasmatiques similaires à celles observées chez l'adulte. Chez les enfants de moins de 6 mois, la clairance de l'oméprazole est lente du fait de la faible capacité de métaboliser l'oméprazole.

5.3 Données de sécurité préclinique

Une hyperplasie des cellules entérochromaffines (ECL) gastriques et des carcinoïdes ont été observés dans des études portant sur des rats traités à vie par oméprazole. Ces variations sont le résultat d'une hypergastrinémie soutenue secondaire à l'inhibition de la production d'acide. Des constatations similaires ont été faites après un traitement par des antagonistes des récepteurs H₂ ou des inhibiteurs de la pompe à protons, ainsi qu'après une fundectomie partielle. Ces modifications ne sont donc pas dues à l'effet direct d'une substance active précise.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la capsule

Sphères de sucre (saccharose et amidon de maïs)
Glycolate d'amidon sodique
Laurylsulfate de sodium
Povidone K 30
Phosphate trisodique dodécahydraté
Hypromellose
Copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1)
Citrate de triéthyle
Hydroxyde de sodium
Dioxyde de titane (E171)
Talc

Gélule - Tête

Oxyde de fer rouge (E172) [gélules à 10 mg uniquement]
Erythrosine (E127)
Carmin d'indigo (E132) [gélules à 20 et 40 mg uniquement]
Dioxyde de titane (E171)
Eau
Gélatine

Gélule - Corps

Jaune de quinoléine (E104)
Erythrosine (E127)
Dioxyde de titane (E171)
Eau
Gélatine

Encre d'imprimerie

Gomme laque
Povidone

Propylène glycol
Hydroxyde de sodium
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

Pilulier :

La durée de conservation après la première ouverture est de 90 jours

Uniquement pour les 20 mg gélules dans des flacons de 250 ml

La durée de conservation en cours d'utilisation est de 6 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquettes :

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Piluliers :

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Conserver le pilulier soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Omeprazol Teva gélules est fourni dans des piluliers blancs en PEHD munis d'un bouchon à vis en PP blanc, inviolable et à sécurité enfant, contenant un dessicatif intégral. Boîtes de 5, 7, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 42, 50, 56 (2x28), 60 (2x30), 84 (2x42), 90, 90 (3x30), 98 (7x14), 100 (2x50), 250 (5x50) ou 500 (10x50) gélules.

20 mg : 250 gélules

Omeprazol Teva gélules est fourni dans des boîtes de plaquettes en OPA/Al/PVC//Al. Boîtes de 5, 7, 14, 15, 20, 21, 25, 28, 30, 35, 42, 50, 50x1 conditionnement hospitalier, 56, 60, 98 ou 100 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

Teva Pharma Belgium S.A.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

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

10 mg:

Plaquette : BE427892

Pilulier : BE427901

20 mg:

Plaquette : BE427917

Pilulier : BE427926

40 mg:

Plaquette : BE427935

Pilulier : BE427944

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

Date de première autorisation : 25.09.2012

Date de dernier renouvellement : 16/03/2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour : 12/2023.

Date d'approbation : 12/2023.