

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Omeprazol AB 10 mg gélules gastro-résistantes  
Omeprazol AB 20 mg gélules gastro-résistantes  
Omeprazol AB 40 mg gélules gastro-résistantes

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Omeprazol AB 10 mg, gélules : une gélule contient 10 mg d'oméprazole.  
Omeprazol AB 20 mg, gélules : une gélule contient 20 mg d'oméprazole.  
Omeprazol AB 40 mg, gélules : une gélule contient 40 mg d'oméprazole.

Excipient à effet notoire :

- Chaque gélule d'oméprazole 10 mg contient de 51 à 58 mg de saccharose.
- Chaque gélule d'oméprazole 20 mg contient de 102 à 116 mg de saccharose.
- Chaque gélule d'oméprazole 40 mg contient de 203 à 233 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule gastro-résistante.

Omeprazol AB 10 mg, gélules : gélule de taille 3 jaune opaque contenant des microgranules sphériques blanc cassé à blanc crème.

Omeprazol AB 20 mg, gélules : gélule de taille 2 jaune opaque contenant des microgranules sphériques blanc cassé à blanc crème.

Omeprazol AB 40 mg, gélules : gélule de taille 0 bleu opaque et blanc opaque contenant des microgranules sphériques blanc cassé à blanc crème.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Omeprazol AB gélules gastro-résistantes est indiqué dans les cas suivants :

Adultes

- Traitement des ulcères duodénaux
- Prévention des récurrences d'ulcères duodénaux
- Traitement des ulcères gastriques
- Prévention des récurrences d'ulcères gastriques
- En association à des antibiotiques appropriés, éradication d'*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en cas de maladie ulcéreuse gastroduodénale
- Traitement des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- Prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque

- Traitement de l'œsophagite par reflux
- Traitement d'entretien des patients après cicatrisation d'une œsophagite par reflux
- Traitement de la maladie du reflux gastro-œsophagien symptomatique
- Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison

#### Population pédiatrique

##### *Enfants âgés de plus de 1 an et $\geq 10$ kg*

- Traitement de l'œsophagite par reflux.
- Traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-œsophagien.

##### *Enfants âgés de plus de 4 ans et adolescents*

- En association à des antibiotiques dans le traitement de l'ulcère duodéal consécutif à une infection par *H. pylori*.

## **4.2 Posologie et mode d'administration**

### Posologie

#### Adultes

##### *Traitement des ulcères duodénaux*

La dose recommandée chez les patients ayant un ulcère duodéal évolutif est 20 mg d'Omeprazole AB une fois par jour. Chez la plupart des patients, la cicatrisation survient dans les 2 semaines. Chez les patients avec une cicatrisation incomplète après le traitement initial, la cicatrisation sera généralement obtenue après 2 semaines supplémentaires de traitement. Chez les patients faiblement répondeurs, la dose de 40 mg d'Omeprazole AB une fois par jour est recommandée et la cicatrisation est généralement obtenue en 4 semaines.

##### *Prévention des récurrences des ulcères duodénaux*

Pour la prévention des récurrences de l'ulcère duodéal chez les patients non infectés par *H. pylori* ou lorsque l'éradication de *H. pylori* n'est pas possible, la dose recommandée est 20 mg d'Omeprazole AB une fois par jour. Chez certains patients, une dose journalière de 10 mg peut être suffisante. En cas d'échec thérapeutique, la dose peut être augmentée à 40 mg.

##### *Traitement des ulcères gastriques*

La dose recommandée est 20 mg d'Omeprazole AB une fois par jour. Chez la plupart des patients, la cicatrisation survient dans les 4 semaines. Chez les patients non cicatrisés après le traitement initial, la cicatrisation sera obtenue au cours des 4 semaines supplémentaires de traitement. Chez les patients faiblement répondeurs, la dose recommandée est 40 mg d'Omeprazole AB une fois par jour et la cicatrisation est généralement obtenue dans les 8 semaines.

##### *Prévention des récurrences des ulcères gastriques*

Pour la prévention de la récurrence chez les patients faiblement répondeurs, la dose recommandée est 20 mg d'Omeprazole AB une fois par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 40 mg d'Omeprazole AB une fois par jour.

##### *Éradication de *H. pylori* dans la maladie ulcéreuse gastro-duodénale*

Pour l'éradication de *H. pylori*, le choix des antibiotiques devra prendre en compte la tolérance individuelle du patient et devra tenir compte des profils de résistance locaux, régionaux et nationaux, ainsi que des recommandations en vigueur.

- 20 mg d'Omeprazol AB + 500 mg de clarithromycine + 1 000 mg d'amoxicilline, chacun deux fois par jour pendant une semaine, ou

- 20 mg d'Omeprazol AB + 250 mg de clarithromycine (ou 500 mg) + 400 mg de métronidazole (ou 500 mg, ou bien 500 mg de tinidazole), chacun deux fois par jour pendant une semaine, ou
- 40 mg d'Omeprazol AB une fois par jour et 500 mg d'amoxicilline + 400 mg de métronidazole (ou 500 mg, ou bien 500 mg de tinidazole), chacun trois fois par jour pendant une semaine.

Si le patient présente encore *H. pylori* positif après cette trithérapie, le traitement peut être répété.

#### *Traitement des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'AINS*

Pour le traitement des ulcères gastriques et duodénaux liés aux AINS, la dose recommandée est de 20 mg d'Omeprazol AB une fois par jour. Chez la plupart des patients, la cicatrisation survient dans les quatre semaines. Chez les patients non cicatrisés après le traitement initial, la cicatrisation sera obtenue au cours des 4 semaines supplémentaires de traitement.

#### *Prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risque*

Pour la prévention des ulcères gastriques ou duodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risque (âge > 60 ans, antécédents d'ulcères gastriques et duodénaux, antécédent d'hémorragie digestive haute), la dose recommandée est de 20 mg d'Omeprazol AB une fois par jour.

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

La dose recommandée est de 20 mg d'Omeprazol AB une fois par jour. Chez la plupart des patients, la cicatrisation survient dans les 4 semaines. Chez les patients non cicatrisés après le traitement initial de 4 semaines, la cicatrisation sera obtenue au cours de 4 semaines supplémentaires de traitement. Chez les patients ayant une œsophagite sévère, la dose recommandée est 40 mg d'Omeprazole AB une fois par jour, et la cicatrisation est généralement obtenue dans les 8 semaines.

#### *Traitement d'entretien des patients après cicatrisation d'une œsophagite par reflux*

Après cicatrisation des œsophagites par reflux, le traitement d'entretien recommandé est 10 mg d'Omeprazole AB une fois par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 20 – 40 mg d'Omeprazole AB une fois par jour.

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

La dose recommandée est de 20 mg d'Omeprazol AB par jour. Certains patients peuvent répondre de façon adéquate à 10 mg par jour. C'est pourquoi un ajustement individuel de la dose doit être considéré.

Si les symptômes ne sont pas contrôlés au bout de quatre semaines de traitement avec 20 mg d'Omeprazol AB par jour, des investigations supplémentaires sont recommandées.

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

Chez les patients ayant un syndrome de Zollinger-Ellison, la posologie doit être ajustée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps que nécessaire. La dose initiale journalière recommandée est 60 mg d'Omeprazole AB. Tous les patients ayant une maladie sévère et une réponse inadaptée aux autres traitements ont été efficacement contrôlés, et plus de 90 % d'entre eux ont été maintenus à des doses comprises entre 20 et 120 mg d'Omeprazole AB par jour. Pour des posologies supérieures à 80 mg par jour, la dose journalière devra être divisée et donnée en 2 prises.

#### Population pédiatrique

##### Chez l'enfant à partir d'un an et $\geq 10$ kg

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

##### *Traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-œsophagien*

Les recommandations de posologie sont données ci-dessous :

Âge	Poids	Posologie
≥ 1 an	10-20 kg	10 mg une fois par jour. La dose peut être augmentée à 20 mg une fois par jour, si nécessaire.
≥ 2 ans	> 20 kg	20 mg une fois par jour. La dose peut être augmentée à 40 mg une fois par jour, si nécessaire.

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

*Traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-œsophagien* : La durée du traitement est de 2 à 4 semaines. Si les symptômes ne sont pas contrôlés après 2 à 4 semaines de traitement, des investigations supplémentaires sont recommandées.

#### Enfants âgés de plus de 4 ans et adolescents

*Traitement de l'ulcère duodénal consécutif à une infection par H. pylori:*

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

Le traitement doit être supervisé par un spécialiste.

Les recommandations posologiques sont indiquées ci-dessous :

Poids	Posologie
15-30 kg	Association à deux antibiotiques : 10 mg d'Omeprazol AB, 25 mg/kg de poids corporel d'amoxicilline et 7,5 mg/kg de poids corporel de clarithromycine sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine.
31-40 kg	Association à deux antibiotiques : 20 mg d'Omeprazol AB, 750 mg d'amoxicilline et 7,5 mg/kg de poids corporel de clarithromycine sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine.
> 40 kg	Association à deux antibiotiques : 20 mg d'Omeprazol AB, 1 g d'amoxicilline et 500 mg de clarithromycine sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine.

#### Populations particulières

##### *Insuffisants rénaux*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

##### *Insuffisants hépatiques*

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, une dose journalière de 10 mg-20 mg peut suffire (voir rubrique 5.2).

##### *Sujets âgés (>65 ans)*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2).

#### Mode d'administration

Il est recommandé de prendre les gélules d'Omeprazol AB le matin et de les avaler entières avec un demi-verre d'eau. Les gélules ne doivent pas être mâchées ni écrasées.

*Patients qui ont des difficultés de déglutition et enfants capables de boire ou d'avaler des aliments semi-liquides*

Les patients peuvent ouvrir la gélule et avaler le contenu avec un demi-verre d'eau ou après mélange avec un liquide légèrement acide comme du yaourt, du jus de fruits ou de la compote de pommes. On doit conseiller aux patients de prendre le mélange immédiatement (ou dans les 30 minutes) et de toujours remuer le mélange juste avant de le boire, puis de rincer le verre avec un demi-verre d'eau et le boire.

Les patients peuvent également sucer la gélule et avaler les granules avec un demi-verre d'eau. Les granules gastro-résistants ne doivent pas être mâchés.

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'oméprazole, aux dérivés benzimidazolés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'oméprazole, comme les autres inhibiteurs de la pompe à protons, 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 cas de symptôme alarmant (par exemple, perte de poids involontaire importante, 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 le traitement peut atténuer les symptômes et retarder le diagnostic.

La co-administration d'atazanavir avec des inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). Si l'association de l'atazanavir avec un inhibiteur de la pompe à protons est jugée inévitable, une surveillance clinique étroite (par exemple, surveillance de la charge virale) est recommandée associée à une augmentation de la dose d'atazanavir à 400 mg avec 100 mg de ritonavir. La dose de 20 mg d'oméprazole ne doit pas être dépassée.

L'oméprazole, comme tous les antisécrétoires gastriques, peut réduire l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) en raison d'une hypochlorhydrie ou d'une achlorhydrie. Ceci devra être pris en compte lors d'un traitement au long cours chez les patients disposant de réserves réduites ou présentant des facteurs de risques de diminution de l'absorption de la vitamine B12.

L'oméprazole est un inhibiteur du CYP2C19. Au début et à la fin d'un traitement avec l'oméprazole, le risque d'interactions avec les produits métabolisés par le CYP2C19 doit être envisagé. Une interaction entre le clopidogrel et l'oméprazole a été observée (voir rubrique 4.5). La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. Par précaution, l'utilisation concomitante d'oméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée.

Une hypomagnésémie sévère a été rapportée chez les patients traités avec des IPP tels qu'oméprazole durant au moins trois mois et dans la majorité des cas durant un an. Des manifestations sévères d'hypomagnésémie telles que fatigue, tétanie, délire, convulsions, vertiges et arythmies ventriculaires peuvent se produire mais elles peuvent commencer d'une manière insidieuse et ne pas être remarquées. Chez la majorité des patients affectés, l'hypomagnésémie s'est améliorée après l'administration de magnésium et l'interruption des IPP.

Chez les patients qui seront traités pour une longue période ou qui prennent des IPP en association avec de la digoxine ou des médicaments pouvant causer une hypomagnésémie (p. ex. diurétiques), les professionnels de la santé doivent en tenir compte qu'ils doivent mesurer les taux de magnésium avant de débiter un traitement avec des IPP et périodiquement au cours du traitement.

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

Les inhibiteurs de pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à doses élevées et durant de longues périodes (> 1 an), peuvent modérément augmenter le risque de fracture au niveau de la hanche, du poignet et de la colonne vertébrale, principalement chez les sujets âgés ou en présence d'autres facteurs de risque reconnus. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de pompe à protons puissent augmenter le risque global de fractures de 10-40 %. Une partie de cette augmentation peut être due à d'autres facteurs de risque. Les patients présentant un risque d'ostéoporose doivent être soignés conformément aux directives cliniques en vigueur et doivent prendre de la vitamine D et du calcium d'une manière adéquate.

#### Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS)

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés à de très rares cas de LECS. En cas d'apparition de lésions, en particulier aux endroits de la peau exposés au soleil, accompagnées d'arthralgie, le patient doit demander d'urgence une assistance médicale et le professionnel de la santé doit envisager l'arrêt du traitement par Omeprazole AB 20 mg. La survenue de LECS après un traitement antérieur 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 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 Omeprazol AB 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 souffrant de maladies chroniques peuvent nécessiter un traitement à long terme, bien que cela ne soit pas recommandé.

#### Insuffisance rénale

Une néphrite tubulo-interstitielle aiguë (NIT) a été observée chez des patients prenant de l'oméprazole. Elle peut survenir à tout moment du traitement par l'oméprazole (voir rubrique 4.8). La néphrite tubulo-interstitielle aiguë peut évoluer vers une insuffisance rénale.

L'oméprazole doit être arrêté en cas de suspicion de NIT, et un traitement approprié doit être rapidement mis en place.

Le traitement avec des inhibiteurs de la pompe à protons peut augmenter légèrement le risque d'infections gastro-intestinales causées par *Salmonella* et *Campylobacter* et éventuellement *clostridium difficile* chez les patients hospitalisés (voir rubrique 5.1).

Comme dans tous les traitements à long terme, en particulier lorsqu'une période de traitement de 1 an est dépassée, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière.

#### *Ce médicament contient du saccharose et du sodium*

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

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) 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 pendant le traitement avec l'oméprazole peut augmenter ou diminuer l'absorption des substances actives dont l'absorption dépend du pH.

###### *Nelfinavir, atazanavir*

Les concentrations plasmatiques de nelfinavir et d'atazanavir diminuent en cas de co-administration avec de l'oméprazole.

L'administration concomitante d'oméprazole et de nelfinavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) a entraîné une diminution de l'exposition moyenne au nelfinavir de 40 % et une diminution de l'exposition moyenne de son métabolite pharmacologiquement actif M8 de 75-90 %. L'interaction pourrait également entraîner une inhibition du CYP2C19.

L'administration concomitante d'oméprazole et d'atazanavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). 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 de 75 % de l'exposition à l'atazanavir. L'augmentation de la posologie de l'atazanavir à 400 mg n'a pas compensé l'impact de l'oméprazole sur l'exposition à 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.

###### *Digoxine*

Le traitement concomitant avec de l'oméprazole (20 mg par jour) et de la digoxine chez des sujets sains a augmenté la biodisponibilité de la digoxine d'environ 10 %. La toxicité de la digoxine est rarement rapportée. Cependant, il faut être prudent chez les patients âgés lorsque l'oméprazole est administré à de fortes doses. La surveillance thérapeutique de la digoxine doit alors être renforcée.

###### *Clopidogrel*

Les résultats d'études chez des sujets sains ont montré une interaction pharmacocinétique (PK)/pharmacodynamique (PD) entre le clopidogrel (dose de charge de 300 mg/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 de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP) 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 les études observationnelles et cliniques. 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 est significativement diminuée et l'efficacité clinique peut donc être affaiblie. L'association concomitante du posaconazole et de l'erlotinib avec l'oméprazole doit être évitée.

#### Substances actives métabolisées par le CYP2C19

L'oméprazole est un inhibiteur modéré du CYP2C19, le principal enzyme de métabolisation de l'oméprazole. De ce fait, lors d'une administration concomitante avec des substances actives métabolisées par le CYP2C19, la métabolisation peut être diminuée et l'exposition systémique de ces substances augmentée. Des exemples de tels médicaments sont la R-warfarine et les autres antivitamines K, le cilostazol, le diazépam et la phénytoïne.

#### *Cilostazol*

L'oméprazole, administré à des doses de 40 mg à des sujets sains dans une étude en cross-over, a augmenté la  $C_{max}$  et l'ASC pour le cilostazol d'environ 18 % et 26 %, respectivement, et pour l'un de ses métabolites actifs d'environ 29 % et 69 %, respectivement.

#### *Phénytoïne*

Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques de phénytoïne durant les deux premières semaines qui suivent l'initiation d'un traitement par oméprazole. Si un ajustement de dose de phénytoïne est réalisé, une surveillance et des ajustements de doses successifs peuvent être nécessaires jusqu'à la fin du traitement par oméprazole.

#### Mécanisme inconnu

#### *Saquinavir*

Il résulte de l'administration concomitante d'oméprazole avec du saquinavir/ritonavir une augmentation des concentrations plasmatiques d'environ 70 % pour le saquinavir, ceci associé à une bonne tolérance chez les patients infectés par le VIH.

#### *Tacrolimus*

L'administration concomitante d'oméprazole augmente les concentrations sériques du tacrolimus. Une surveillance renforcée des concentrations du tacrolimus et de la fonction rénale (clairance de la créatinine) doit être réalisée ainsi qu'un ajustement du dosage du 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 devra éventuellement être envisagé.

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

#### *Inhibiteurs du CYP2C19 ou du CYP3A4*

Puisque l'oméprazole est métabolisé par le CYP2C19 et le CYP3A4, les substances actives dont l'action inhibitrice sur le CYP2C19 ou le CYP3A4 est connue (comme la clarithromycine et le voriconazole) peuvent entraîner une augmentation des taux sériques d'oméprazole par diminution de sa métabolisation. L'administration concomitante du voriconazole a entraîné plus d'un doublement de l'exposition à l'oméprazole. L'oméprazole à forte dose a été bien toléré, l'ajustement des doses d'oméprazole n'est généralement pas nécessaire. Cependant, un ajustement de dose peut être nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère et si un traitement à long terme est indiqué.

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

Les substances actives dont l'action inductrice sur le CYP2C19 ou le CYP3A4, ou bien sur les deux, est connue (comme la rifampicine et le millepertuis) peuvent entraîner une réduction des 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 résultats d'expositions) n'indiquent aucun effet indésirable de l'oméprazole sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né. L'oméprazole peut être utilisé lors de la grossesse.

Allaitement

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

Fertilité

Des études réalisées sur les animaux avec le mélange racémique d'oméprazole, administré par voie orale, n'ont montré aucun effet sur la fertilité.

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

Il est peu probable que Omeprazol AB ait une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Des effets indésirables comme des vertiges et des troubles visuels peuvent se produire (voir rubrique 4.8). Si tel est le cas, les patients ne doivent pas conduire ou utiliser des machines.

**4.8 Effets indésirables**

Résumé du profil de sécurité

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

Des réactions cutanées indésirables graves (SCAR), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (TEN), la réaction médicamenteuse avec l'éosinophilie et les symptômes systémiques (DRESS), et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été signalées en association avec le traitement par oméprazole (voir rubrique 4.4).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés ou suspectés au cours des essais cliniques de l'oméprazole et depuis sa mise sur le marché. Aucune relation avec la dose n'a été observée pour ces effets.

Les effets indésirables ci-dessous sont classés conformément à leur fréquence et aux classes 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 ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), Rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), Très rare ( $< 1/10\ 000$ ), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

CSO/fréquence	Effet indésirable
<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, par exemple, fièvre, angioœdème et réaction/choc anaphylactique
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Rare :	Hyponatrémie
Fréquence indéterminée :	Hypomagnésémie ; une hypomagnésémie sévère peut entraîner une hypocalcémie. Une 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 :	Céphalées
Peu fréquent :	Vertiges, paresthésie, somnolence
Rare :	Troubles du goût
<b>Affections oculaires</b>	
Rare :	Vision trouble
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
Peu fréquent :	Vertiges
<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
Fréquence indéterminée :	Colite microscopique
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Peu fréquent :	Augmentation des enzymes hépatiques
Rare :	Hépatite avec ou sans jaunisse
Très rare :	Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez des patients avec une maladie hépatique préexistante
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Peu fréquent :	Dermatite, prurits, éruption cutanée, urticaire
Rare :	Alopécie, photosensibilité, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), réaction médicamenteuse avec l'éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS).
Très rare :	Érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell
Fréquence indéterminée :	Lupus érythémateux cutané subaigu (voir rubrique 4.4)
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Peu fréquent :	Fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale (voir rubrique 4.4)
Rare :	Arthralgie, myalgie
Très rare :	Faiblesse musculaire
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Rare :	Néphrite interstitielle, néphrite tubulo-interstitielle (avec évolution

	possible vers l'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 sudation

Population pédiatrique

La tolérance de l'oméprazole a été évaluée chez un total de 310 enfants âgés de 0 à 16 ans souffrant d'une maladie liée à l'acidité gastrique. Les données sur l'usage à long terme sont limitées et proviennent de 46 enfants ayant reçu un traitement d'entretien d'oméprazole pendant une étude clinique sur l'œsophagite érosive sévère sur une durée allant jusqu'à 749 jours. Le profil des événements indésirables a été généralement identique à celui observé chez les adultes, aussi bien dans les traitements à court et long terme. Il n'existe pas de données à long terme concernant les effets d'un 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, Avenue Galilée 5/03, 1210 BRUSSEL ; Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be); e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be).

**4.9 Surdosage**

Les informations disponibles sur les effets des surdosages d'oméprazole chez l'homme sont limitées. Dans la littérature, des doses allant jusqu'à 560 mg ont été décrites, et des administrations de doses uniques orales d'oméprazole allant jusqu'à 2 400 mg (120 fois la dose clinique usuelle recommandée) ont été rapportées de façon occasionnelle. Des cas de nausées, de vomissements, de vertiges, de douleurs abdominales, de diarrhée et de maux de tête ont été signalés. De même des cas d'apathie, de dépression et de confusion ont été décrits dans des cas isolés.

Les symptômes liés à un surdosage d'oméprazole décrits sont transitoires, et aucun effet grave n'a été rapporté. Le taux d'élimination est resté inchangé (cinétique de premier ordre) avec 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 : A02BC01

Mécanisme d'action

L'oméprazole, un mélange racémique de deux énantiomères, réduit la sécrétion d'acide gastrique par un mécanisme d'action spécifiquement ciblé. Il s'agit d'un inhibiteur spécifique de la pompe à protons dans les cellules pariétales. Il agit rapidement et entraîne un contrôle de la sécrétion acide gastrique par une inhibition réversible, avec une prise journalière.

L'oméprazole est une base faible. Il est concentré et converti en forme active dans l'environnement hautement acide des canicules intracellulaires des cellules pariétales, où il inhibe l'enzyme  $H^+K^+$ -ATPase - la pompe à protons. Cet effet final du processus de formation de l'acidité gastrique est

dépendant de la dose et entraîne une inhibition importante à la fois de la sécrétion acide basale et de la sécrétion acide stimulée, quel que soit le stimulus.

#### Effets pharmacodynamiques

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

#### *Effet sur la sécrétion de l'acide gastrique*

Une prise orale d'oméprazole une fois par jour entraîne une inhibition rapide et efficace de la sécrétion acide gastrique sur 24 heures avec un maximum d'effet obtenu après 4 jours de traitement. Avec l'oméprazole 20 mg, une diminution moyenne d'au moins 80 % de l'acidité intragastrique sur 24 heures est alors maintenue chez les patients ayant un ulcère duodéal, avec une diminution moyenne de 70 % environ du pic de débit acide après stimulation par la pentagastrine 24 heures après la prise.

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

La réduction de la sécrétion acide et de l'acidité intragastrique a pour conséquence la réduction/la normalisation de manière dose dépendante de l'exposition acide de l'œsophage chez les patients ayant du reflux gastro-œsophagien. L'inhibition de la sécrétion acide est liée à l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de l'oméprazole (ASC), et non à la concentration plasmatique réelle à un temps donné.

Aucune tachyphylaxie n'a été observée lors du traitement avec de l'oméprazole.

#### *Effet sur H. pylori*

*H. pylori* est associé à la maladie ulcéreuse gastro-duodénale. *H. pylori* est un facteur important dans le développement de la gastrite. *H. pylori* et l'acide gastrique sont tous les deux des facteurs principaux du développement de la maladie ulcéreuse gastroduodénale. *H. pylori* est un facteur principal du développement de la gastrite atrophique, associée à une augmentation du risque de développer un cancer gastrique. L'éradication de *H. pylori* par l'oméprazole associé à des antimicrobiens est associée à des taux élevés de cicatrisation et de rémission à long terme des ulcères gastro-duodénaux.

Des bithérapies ont été testées et se sont révélées moins efficace que les trithérapies. Les bithérapies peuvent cependant être envisagées en cas d'hypersensibilité connue empêchant l'utilisation des trithérapies.

#### *Autres effets liés à l'inhibition acide*

Lors de traitements à long terme, des kystes glandulaires gastriques ont été observés avec une fréquence légèrement augmentée. Ces modifications sont la conséquence physiologique d'une inhibition prononcée de la sécrétion d'acide. Elles sont bénignes et semblent réversibles.

La diminution de l'acidité gastrique, quelle qu'en soit la raison, l'origine y compris l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons, favorise le développement de bactéries intra-gastriques normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Un traitement entraînant la diminution de l'acidité peut conduire à un risque légèrement augmenté d'infections gastro-intestinales, telles que les infections par *Salmonella* et par *Campylobacter*.

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, éventuellement associée à l'augmentation des taux de gastrine sériques, a été observée chez certains patients (chez les enfants et chez les adultes) au cours d'un traitement par l'oméprazole sur le long terme. On considère que les conclusions n'ont aucune pertinence clinique.

#### Population pédiatrique

Dans une étude non contrôlée menée chez des enfants (âgés de 1 à 16 ans) atteints d'œsophagite sévère par reflux, l'oméprazole à des doses comprises entre 0,7 à 1,4 mg/kg a amélioré l'œsophagite dans 90 % des cas et a diminué de manière significative les symptômes de reflux. Au cours d'une étude en simple aveugle, des enfants âgés de 0 à 24 mois ayant fait l'objet d'un diagnostic clinique de reflux gastro-œsophagien ont été traités avec 0,5 mg, 1 mg ou 1,5 mg d'oméprazole/kg. La fréquence des épisodes de vomissement/régurgitation a diminué d'environ 50 % après 8 semaines de traitement, quelle que soit la dose.

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

Une étude clinique randomisée en double aveugle (étude Héliot) a conclu que l'oméprazole en association à deux antibiotiques (amoxicilline et clarithromycine) était sûr et efficace dans le traitement de l'infection par *H. pylori* chez les enfants âgés de 4 ans ou plus souffrant de gastrite : taux d'éradication de *H. pylori* : 74,2 % (23/31 patients) avec de l'oméprazole + amoxicilline + clarithromycine par rapport à 9,4 % (3/32 patients) avec de l'amoxicilline + clarithromycine. Néanmoins, aucune preuve n'a été apportée quant au bénéfice clinique sur les symptômes dyspeptiques. Cette étude n'apporte aucune information concernant les enfants de moins de 4 ans.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

#### Absorption

L'oméprazole est instable en milieu acide et est donc administré oralement sous forme de granules gastro-résistants en gélules. L'absorption d'oméprazole est rapide, avec un pic de taux plasmatiques survenant environ 1 à 2 heure(s) après l'administration. L'absorption de l'oméprazole se situe au niveau de l'intestin grêle et est habituellement totale en 3 à 6 heures. La prise concomitante d'aliments 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 répétée une fois par jour, la biodisponibilité augmente à environ 60 %.

#### Distribution

Le volume de distribution apparent chez des sujets sains est d'environ 0,3 l/kg de poids corporel. La liaison de l'oméprazole aux protéines plasmatiques est de 97 %.

#### Biotransformation

L'oméprazole est totalement métabolisé par le système cytochrome P450 (CYP). La majeure partie de son métabolisme est dépendante du polymorphisme de l'enzyme CYP2C19, responsable de la formation de l'hydroxy-oméprazole, le métabolite principal dans le plasma. La partie restante dépend d'une autre isoforme spécifique, le CYP3A4, responsable de la formation du sulfone d'oméprazole. En raison de la très grande affinité de l'oméprazole pour le CYP2C19, il existe un potentiel d'inhibition compétitive et d'interactions métaboliques médicament-médicament avec d'autres substrats du CYP2C19. En revanche, l'oméprazole n'a pas le potentiel d'inhiber le métabolisme d'autres substrats du CYP3A4 du fait de sa faible affinité pour le CYP3A4. De plus, l'oméprazole n'a pas d'effet inhibiteur sur les principales enzymes CYP.

Environ 3 % de la population caucasienne et 15 à 20 % des populations asiatiques possèdent une enzyme CYP2C19 peu fonctionnelle et sont qualifiés de métaboliseurs lents. Chez ces individus, il est probable que le métabolisme de l'oméprazole soit principalement réalisé par le CYP3A4. Après une administration répétée une fois par jour de 20 mg d'oméprazole, l'ASC moyenne a été de 5 à 10 fois supérieure chez les métaboliseurs lents par rapport aux sujets ayant un enzyme CYP2C19 fonctionnel (métaboliseurs rapides). Les pics de concentrations plasmatiques moyens étaient également de 3 à 5 fois plus élevés. Ceci n'a pas d'implication sur la posologie quotidienne de l'oméprazole.

#### Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique de l'oméprazole est habituellement inférieure à une heure, tant après une administration orale unique que répétée une fois par jour. L'oméprazole est éliminé complètement du plasma entre les doses et ne tend pas à l'accumulation lors d'une administration une fois par jour. Près de 80 % d'une dose orale d'oméprazole est excrété sous forme de métabolites dans les urines, le reste dans les fèces, provenant principalement de la sécrétion biliaire.

#### Linéarité/non-linéarité

L'ASC de l'oméprazole augmente avec des administrations répétées. Cette augmentation dépend de la dose et résulte en une relation non linéaire dose-ASC après administrations répétées. Cet effet temps- et dose-dépendant est due à une diminution du premier passage hépatique et de la clairance systémique, probablement lié à une inhibition de l'enzyme CYP2C19 par l'oméprazole et/ou ses métabolites (par exemple, le sulfone). Il n'a pas été mis en évidence d'effet sur la sécrétion acide gastrique par les métabolites de l'oméprazole.

#### Populations particulières

##### *Insuffisance hépatique*

Le métabolisme de l'oméprazole chez les patients présentant une insuffisance hépatique altérée, entraînent une augmentation de l'aire sous la courbe. L'oméprazole ne montre pas de tendance à l'accumulation avec une seule prise par jour.

##### *Insuffisance rénale*

La pharmacocinétique de l'oméprazole, incluant la biodisponibilité systémique et le taux d'élimination n'est pas modifiée chez les patients présentant une insuffisance rénale.

##### *Les sujets âgés*

Le métabolisme de l'oméprazole est légèrement réduit chez le sujet âgé (75-79 ans).

##### *Population pédiatrique*

Au cours du traitement à la posologie recommandée chez l'enfant à partir de 1 an, les concentrations plasmatiques ont été similaires à celles observées chez l'adulte. Chez les enfants de moins de 6 mois, la clairance de l'oméprazole est faible en raison de la faible capacité à métaboliser l'oméprazole.

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

Les études chez le rat traité à long terme avec de l'oméprazole ont montré une hyperplasie des cellules ECL gastriques et des tumeurs carcinoïdes. Ces modifications sont le résultat d'une hypergastrinémie prolongée, secondaire à l'inhibition acide. Des observations similaires ont été faites après traitement avec des antagonistes du récepteur H2, des inhibiteurs de la pompe à protons, et après fundectomie partielle. De ce fait, ces changements ne résultent pas d'un effet direct d'une quelconque substance active individuelle.

## **6 DONNEES PHARMACEUTIQUES**

## 6.1 Liste des excipients

### *Contenu des gélules :*

Sphères de sucre (constituées d'amidon de maïs et de saccharose)  
Laurilsulfate de sodium  
Phosphate disodique  
Mannitol  
Hypromellose 6 cP  
Macrogol 6000  
Talc  
Polysorbate 80  
Dioxyde de titane (E-171)  
Copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1)

### *Enveloppe de la gélule :*

Gélules de 10 et 20 mg :  
Gélatine  
Jaune de quinoléine (E104)  
Dioxyde de titane (E171)

Gélules de 40 mg :  
Gélatine  
Carmin d'indigo (E132)  
Dioxyde de titane (E171)

## 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

## 6.3 Durée de conservation

3 ans.

Flacon de HDPE à 250 mg gélules (20 mg) : 2 ans

10 mg/40 mg :

Flacon de HDPE : à utiliser dans un délai de 100 jours à partir de l'ouverture.

20 mg :

Flacon de HDPE : à utiliser dans un délai de 105 jours à partir de la première ouverture.

## 6.4 Précautions particulières de conservation

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

Présentation en plaquettes en OPA-Al-PVC/Al : A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Flacon en HDPE : conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité. Remettre l'opercule fermement en place après utilisation.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en OPA-Al-PVC/Al :

10 mg : 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140, 280 gélules ; conditionnement hospitalier de 500 gélules.

20 mg : 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140, 280 gélules ; conditionnement hospitalier de 500 gélules.

40 mg : 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 140, 280 gélules ; conditionnement hospitalier de 500 gélules.

Flacon en HDPE avec un agent dessiccateur à base de gel de silice dans le couvercle en polypropylène :

10 mg : 5, 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 gélules.

20 mg : 5, 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 105, 250 gélules.

40 mg : 5, 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

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

Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8, 1090 Bruxelles

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

Omeprazol AB 10 mg (plaquette): BE380816

Omeprazol AB 10 mg (flacon en HDPE): BE380825

Omeprazol AB 20 mg (plaquette): BE380834

Omeprazol AB 20 mg (flacon en HDPE): BE380843

Omeprazol AB 40 mg (plaquette): BE380852

Omeprazol AB 40 mg (flacon en HDPE): BE380861

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

Date de première autorisation : 9/11/2010

Date de dernier renouvellement – 17/03/2015

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

06/2023