

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Omeprazol Sandoz 10 mg gélules gastrorésistantes

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule gastrorésistante contient 10 mg d'oméprazole.

#### Excipient à effet notoire :

Chaque gélule gastrorésistante contient jusqu'à 19,9 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule gastrorésistante.

Gélules de gélatine dure avec tête brun clair et corps brun clair, comprenant des granulés de couleur blanc cassé à marron clair.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Omeprazol Sandoz gélules est indiqué 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 de reflux
- Prise en charge à long terme des patients guéris d'une œsophagite de reflux
- Traitement du reflux gastro-œsophagien symptomatique
- Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison

#### Population pédiatrique

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

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

Adolescents et enfants 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 porteurs d'un ulcère duodéal évolutif d'Omeprazol Sandoz est de 20 mg une fois par jour. Chez la plupart des patients, la guérison survient en deux semaines. Pour les personnes qui ne seraient pas totalement guéries après la première cure, la guérison survient habituellement au cours d'une période de traitement supplémentaire de deux semaines. Chez les patients atteints d'un ulcère duodéal répondant mal au traitement, l'administration de 40 mg d'Omeprazol Sandoz 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 d'Omeprazol Sandoz est de 20 mg une fois par jour. Chez certaines personnes, 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 d'Omeprazol Sandoz est de 20 mg une fois par jour. Chez la plupart des patients, la guérison survient en quatre semaines. Pour les personnes qui ne seraient pas totalement guéries après la première cure, la guérison survient habituellement au cours d'une période de traitement supplémentaire de quatre semaines. Chez les patients atteints d'un ulcère gastrique répondant mal au traitement, l'administration de 40 mg d'Omeprazol Sandoz 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 atteints d'un ulcère gastrique répondant mal au traitement, la posologie recommandée d'Omeprazol Sandoz est de 20 mg une fois par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 40 mg d'Omeprazol Sandoz par jour.

##### Eradication 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, des modes de résistance nationaux, régionaux et locaux et des directives thérapeutiques.

- oméprazole 20 mg + clarithromycine 500 mg + amoxicilline 1000 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), 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 d'Omeprazol Sandoz est de 20 mg une fois par jour. Chez la plupart des patients, la guérison survient en quatre semaines. Pour les personnes qui ne seraient pas totalement guéries 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 d'Omeprazol Sandoz est de 20 mg une fois par jour.

#### Traitement de l'œsophagite de reflux

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

Chez les patients présentant une œsophagite sévère, l'administration de 40 mg d'Omeprazol Sandoz 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 de reflux

Pour la prise en charge à long terme des patients guéris d'une œsophagite de reflux, la posologie recommandée d'Omeprazol Sandoz est de 10 mg une fois par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 20-40 mg d'Omeprazol Sandoz par jour.

#### Traitement du reflux gastro-œsophagien symptomatique

La dose recommandée d'Omeprazol Sandoz est de 20 mg 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'Omeprazol Sandoz 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 dose initiale recommandée d'Omeprazol Sandoz est de 60 mg par jour. L'état de toutes les personnes présentant une maladie grave et une réponse insuffisante 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'Omeprazol Sandoz par jour. Quand la dose quotidienne dépasse 80 mg d'Omeprazol Sandoz, la dose doit être divisée et répartie en deux prises par jour.

#### Population pédiatrique

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

Traitement de l'œsophagite de reflux

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

Les recommandations posologiques sont les suivantes :

Âge	Poids	Posologie
$\geq 1$ an	10-20 kg	10 mg une fois par jour. La dose peut être portée à 20 mg une fois par jour si nécessaire
$\geq 2$ ans	> 20 kg	20 mg une fois par jour. La dose peut être portée à 40 mg une fois par jour si nécessaire

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

Traitement symptomatique des brûlures d'estomac et des régurgitations d'acide 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.

#### Adolescents et enfants de plus de 4 ans

Traitement des ulcères duodénaux dus à H. pylori

Au moment de choisir l'association thérapeutique appropriée, il faut prendre en considération les recommandations officielles nationales, régionales et locales en matière de résistance bactérienne, de durée du traitement (le plus souvent 7 jours, mais pouvant aller jusqu'à 14 jours) et d'utilisation appropriée des agents antibactériens.

Le traitement doit être supervisé par un spécialiste.

Les recommandations posologiques sont les suivantes :

Poids	Posologie
15-30 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
31-40 kg	Association avec deux antibiotiques : oméprazole 20 mg, amoxicilline 750 mg et clarithromycine 7,5 mg/kg de poids corporel sont tous administrés deux fois par jour pendant une semaine
> 40 kg	Association avec deux antibiotiques : oméprazole 20 mg, amoxicilline 1 g et clarithromycine 500 mg sont tous administrés 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 10-20 mg suffit parfois (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 les gélules d'Oméprazol Sandoz le matin, en avalant les gélules entières avec un demi-verre d'eau. Les gélules ne doivent être ni mâchées, ni écrasées.

Pour les patients éprouvant des difficultés à avaler et pour les enfants qui peuvent boire ou avaler 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 dans un liquide légèrement acide, par ex. du jus de fruit ou de la compote de pommes, ou dans de l'eau non gazeuse. Il faut conseiller aux patients de procéder à la dispersion immédiatement (ou 30 minutes avant) et de toujours mélanger juste avant de boire, puis de rincer et boire le reste avec un demi-verre d'eau.

Une alternative consiste pour les patients à sucer la gélule et à avaler les granules avec un demi-verre d'eau. Les granulés à enrobage entérique 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 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 mélaena) 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 avec des inhibiteurs 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 avec 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. Il faut en tenir compte chez les patients présentant des réserves réduites ou des facteurs de risque de réduction de l'absorption de la vitamine B12 sous traitement prolongé.

L'oméprazole est un inhibiteur du CYP2C19. Au début ou à la fin d'un traitement par ce médicament, il faut envisager 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). La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. À titre de précaution, l'utilisation concomitante d'oméprazole et de clopidogrel doit être découragée.

On a rapporté une hypomagnésémie sévère chez des patients traités par IPP tels que l'oméprazole pendant au moins trois mois, et dans la plupart des cas pendant un an. Des manifestations sérieuses d'hypomagnésémie telles que fatigue, tétanie, délire, convulsions, vertiges et arythmies ventriculaires peuvent survenir, mais leur début peut être insidieux et elles peuvent être ignorées. Chez la plupart des patients atteints, l'hypomagnésémie s'est améliorée après la correction du taux de magnésium et l'arrêt de l'IPP.

Chez les patients qui seront vraisemblablement traités de manière prolongée ou qui prennent des IPP avec de la digoxine ou des médicaments qui peuvent provoquer une hypomagnésémie (p.ex. diurétiques), les professionnels de la santé doivent envisager de doser les taux de magnésium avant d'instaurer un traitement par un IPP et régulièrement durant le traitement.

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.

Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à des doses élevées et pendant de longues périodes (>1 an), peuvent augmenter modestement le risque de fractures de la hanche, du poignet et des vertèbres, principalement chez les sujets âgés ou en présence d'autres facteurs de risque reconnus. Les études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent 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 à risque d'ostéoporose doivent recevoir des soins conformes aux recommandations cliniques actuelles et doivent avoir des apports de vitamine D et de calcium adéquats.

##### 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.

#### 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 au niveau de régions cutanées exposées au soleil, et si elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient devra rapidement consulter un médecin et le professionnel de la santé devra envisager d'arrêter Oméprazol Sandoz. La survenue d'un LECS suite à un 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 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 Oméprazol Sandoz 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.

#### Population pédiatrique

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 des inhibiteurs de la pompe à protons peut entraîner une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales dues, par exemple, à *Salmonella* et *Campylobacter* et, chez les patients hospitalisés, éventuellement à *Clostridium difficile* (voir rubrique 5.1).

Comme pour tous les traitements à long terme, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière, surtout quand la période de traitement dépasse un an.

Oméprazol Sandoz 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 (23 mg) de sodium par gélule gastrorésistante, 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 cette absorption dépend du pH gastrique.

Nelfinavir, atazanavir

Les taux plasmatiques de nelfinavir et d'atazanavir diminuent en cas de coadministration d'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 au 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 est déconseillée (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 des doses élevées d'oméprazole à des patients âgés. La surveillance du traitement par digoxine doit alors être renforcée.

#### Clopidogrel

Les résultats d'études menées auprès de sujets sains ont révélé une interaction pharmacocinétique/pharmacodynamique entre le clopidogrel (300 mg pour la dose de charge/75 mg pour la dose d'entretien journalière) et l'oméprazole (80 mg per os par jour), entraînant ainsi 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. Des données inconsistantes sur les implications cliniques d'une interaction pharmacocinétique/pharmacodynamique de l'oméprazole en termes d'événements cardiovasculaires majeurs ont été rapportées dans le cadre d'études cliniques et observationnelles. Par précaution, l'utilisation de l'oméprazole en concomitance avec le clopidogrel devrait être évitée (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 leur efficacité clinique. L'utilisation concomitante de posaconazole ou d'erlotinib doit être évitée.

#### Substances actives métabolisées par la CYP2C19

L'oméprazole est un inhibiteur modéré de la CYP2C19, la principale enzyme métabolisante de l'oméprazole. Dès lors, le métabolisme des substances actives administrées en concomitance et traitées, elles aussi, par la CYP2C19 peut s'en trouver altéré et l'exposition systémique à ces substances peut augmenter. 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'administration, dans le cadre d'une étude croisée, de doses de 40 mg d'oméprazole à des sujets en bonne santé 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'imposent 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, avec une bonne tolérabilité 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 celle de la fonction rénale (clairance de la créatinine), et ajuster la dose de tacrolimus si nécessaire.

## Méthotrexate

Lorsqu'administré 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

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 faisait plus que doubler l'exposition à l'oméprazole. Comme les doses élevées d'oméprazole sont 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 et en cas de traitement à long terme.

### 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 données de trois études épidémiologiques prospectives (plus de 1000 résultats d'exposition) n'indiquent aucun effet indésirable de l'oméprazole sur la grossesse et sur la santé du fœtus ou de l'enfant nouveau-né. L'oméprazole peut donc 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 réalisées sur les animaux avec le mélange racémique, 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**

Omeprazol Sandoz n'affecte probablement pas l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des réactions indésirables telles que des étourdissements 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

Les effets indésirables les plus fréquents (1-10 % des patients) consistent en maux de tête, douleur abdominale, constipation, diarrhée, flatulences et nausées/vomissements.



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) ont été rapportées en association avec le traitement par oméprazole (voir rubrique 4.4).

#### Liste tabulée des effets indésirables

réactions médicamenteuses indésirables suivantes ont été identifiées ou suspectées au cours du programme d'essais cliniques de l'oméprazole et 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), Rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), Très rare ( $< 1/10\ 000$ ), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

SCO/fréquence	Réaction médicamenteuse 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, p. ex. fièvre, angioedème 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 :	Étourdissements, paresthésie, somnolence
Rare :	Trouble du goût
<b>Affections oculaires</b>	
Rare :	Vision brouillée
<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 ictère
Très rare :	Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez des patients déjà atteints d'une maladie hépatique
<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

	systemiques (DRESS)
Très rare :	Érythème polymorphe, 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 :	Fractures de la hanche, du poignet ou de vertèbres (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 sur un total de 310 enfants âgés de 0 à 16 ans, atteints d'une maladie relative à l'acidité. Il existe des données limitées sur l'innocuité à long terme recueillies chez 46 enfants qui, dans une étude clinique consacrée à l'œsophagite érosive sévère, suivaient une thérapie d'entretien par oméprazole pendant des périodes allant jusqu'à 749 jours. Le profil d'événements indésirables était généralement semblable à celui observé chez l'adulte lors de traitements menés aussi bien à court qu'à long terme. Il n'y a 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 l'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**

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 prises uniques de doses orales atteignant jusqu'à 2400 mg d'oméprazole (120 fois la dose clinique recommandée habituelle). Nausées, vomissements, étourdissements, douleur abdominale, diarrhée et céphalées ont été signalés. Des cas isolés d'apathie, de dépression et de confusion ont également été décrits.

Les symptômes décrits ont été transitoires, et on n'a rapporté aucune complication grave. La vitesse d'élimination était inchangée (cinétique du premier ordre) lors de l'augmentation des doses. Le traitement, s'il apparaît nécessaire, est symptomatique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: médicaments pour les troubles acides, médicaments pour les ulcères peptiques et le reflux gastro-oesophagien, 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 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 quand il est administré une fois par jour.

L'oméprazole est une base faible, 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<sup>+</sup> K<sup>+</sup>-ATPase, appelée 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, et ce 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 qui présentent 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  $\geq 3$  pendant une période moyenne de 17 heures sur 24 chez les patients qui souffrent d'un ulcère duodéal.

En conséquence de la réduction de la sécrétion d'acide et de l'acidité intragastrique, l'oméprazole réduit/normalise l'exposition de l'œsophage à l'acide parallèlement à sa 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) qui décrit l'évolution de la concentration plasmatique d'oméprazole en fonction du temps, et non pas 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. Cette bactérie constitue un facteur majeur d'apparition de gastrite. L'action conjuguée d'*H. pylori* et de l'acide gastrique influe fortement sur le développement de la maladie ulcéreuse gastroduodénale. *H. pylori* est également un facteur majeur d'apparition de la gastrite atrophique, elle-même associée à une augmentation du risque de 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 l'acide

Pendant un traitement à long terme, des kystes glandulaires gastriques ont été rapportés à une fréquence légèrement augmentée. Ces variations, conséquences physiologiques 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 sont donc susceptibles d'entraîner une légère élévation du risque d'infections gastro-intestinales dues, par exemple, à *Salmonella* et *Campylobacter* et, chez les patients hospitalisés, éventuellement 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, 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 tirées n'ont aucune pertinence clinique.

#### Population pédiatrique

Dans une étude non contrôlée menée sur des enfants (de 1 à 16 ans) atteints d'une œsophagite de reflux sévère, 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 / régurgitations diminuait de 50 % après 8 semaines de traitement, et ce indépendamment de la dose.

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

Une étude clinique randomisée et à double insu (étude Hélot) a conclu que l'administration d'oméprazole en association avec deux antibiotiques (amoxicilline et clarithromycine), était inoffensive 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

Comme l'oméprazole et l'oméprazole magnésium sont acidolabiles, ils s'administrent 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 protéines plasmatiques dans une proportion de 97 %.

### Biotransformation

L'oméprazole est complètement métabolisé par le système du cytochrome P450 (CYP). Son métabolisme dépend principalement du CYP2C19, dont l'expression est polymorphe et qui est responsable de la formation d'hydroxy-oméprazole, 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. Par ailleurs, l'oméprazole ne présente pas d'effet inhibiteur sur les principales enzymes du CYP.

Environ 3 % de la population caucasienne et 15-20% des populations asiatiques ne disposent pas d'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 de 5 à 10 fois plus grande chez les métaboliseurs lents que chez les sujets qui possédaient 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 il ne montre aucune tendance à l'accumulation quand il est administré une fois par jour. 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 dans ce schéma d'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 administration unique.

#### Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l'oméprazole, y compris la biodisponibilité systémique et la 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 sujets âgés (75-79 ans).

#### Population pédiatrique

L'administration des 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 leur faible capacité de métaboliser l'oméprazole.

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

Une hyperplasie des cellules entérochromaffines (ECL) gastriques et l'apparition de carcinoïdes ont été observées 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 H<sub>2</sub> ou des inhibiteurs de la pompe à protons, ainsi qu'après une fundectomie partielle. Ces modifications ne résultent donc pas d'un effet direct d'une quelconque substance active.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### *Contenu de la gélule :*

Sphères de sucre (contiennent saccharose et amidon de maïs)

Hypromellose

Laurylsulfate de sodium

Povidon K25

Talc

Oxyde de magnésium lourd

Acide méthacrylique - copolymère d'acrylate d'éthyle 1:1 (dispersion à 30 %)

Citrate de triéthyle

#### *L'enveloppe de la gélule*

Gélatine

Dioxyde de titane (E 171)

Oxyde de fer jaune (E 172)

Oxyde de fer rouge (E 172)

Peut également contenir de l'oxyde de fer noir (E 172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans

#### *Pour flacon en PEHD :*

Durée de conservation en cours d'utilisation après la première ouverture : 100 jours.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

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

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

#### *Pour plaquette:*

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

#### *Pour flacon en PEHD :*

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Pour les conditions de stockage après la première ouverture du médicament, voir la section 6.3.

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

Plaquette Al/Al en boîtes de 7, 14, 15, 28, 30, 56, 56x1 et 98 gélules gastrorésistantes.

Flacons blancs en HDPE avec un dessicant intégré (sachet de gel de silice) et un bouchon à vis en PP: en boîtes contenant 1 flacon de 7, 14, 15, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 98, 100 et 168 gélules gastrorésistantes ou en boîtes contenant 2 flacons de 28, 49, 50 et 168 gélules gastrorésistantes.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

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**

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

Omeprazol Sandoz 10 mg gélules gastrorésistantes : BE297272 (Plaquette en Al/Al)

Omeprazol Sandoz 10 mg gélules gastrorésistantes : BE297281 (Flacon en HDPE)

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

Date de première autorisation : 9 juillet 2007

Date de dernier renouvellement : 11 août 2010

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

06/2024