

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Omeprazol Aurobindo 10 mg : chaque gélule contient 10 mg d'oméprazole.
Omeprazol Aurobindo 20 mg : chaque gélule contient 20 mg d'oméprazole.
Omeprazol Aurobindo 40 mg : chaque gélule contient 40 mg d'oméprazole.

Excipient à effet notoire:

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule gastro-résistante

Omeprazol Aurobindo 10 mg : gélule jaune opaque opaque contenant des microgranules sphériques de couleur blanc cassé à blanc crème.
Omeprazol Aurobindo 20 mg : gélule jaune opaque contenant des microgranules sphériques de couleur blanc cassé à blanc crème.
Omeprazol Aurobindo 40 mg: gélule bleue opaque et blanche opaque contenant des microgranules sphériques de couleur blanc cassé à blanc crème.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Omeprazol Aurobindo 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 à des antibiotiques appropriés, éradication de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) dans la 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'oesophagite par reflux
- Traitement d'entretien des patients après cicatrisation d'une oesophagite par reflux
- Traitement du reflux gastro-œsophagien symptomatique
- Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison

Utilisation pédiatrique :

Enfants à partir d'un an et \geq à 10 kg

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

Enfants de plus de 4 ans et adolescents

- En association à des antibiotiques, 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'Omeprazol Aurobindo 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'Omeprazol Aurobindo 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 de Omeprazol Aurobindo 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'Omeprazol Aurobindo 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'Omeprazol Aurobindo 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'Omeprazol Aurobindo une fois par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 40 mg d'Omeprazol Aurobindo une fois par jour.

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

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.

- Omeprazol Aurobindo 20 mg + clarithromycine 500 mg + amoxicilline 1 000 mg, chacun deux fois par jour pendant une semaine, ou
- Omeprazol Aurobindo 20 mg + clarithromycine 250 mg (ou 500 mg) + métronidazole 400 mg (ou 500 mg ou tinidazole 500 mg), chacun deux fois par jour pendant une semaine, ou
- Omeprazol Aurobindo 40 mg une fois par jour avec l'amoxicilline 500 mg et le métronidazole 400 mg (ou 500 mg ou tinidazole 500 mg) chacun des deux trois fois par jour pendant une semaine.

Si le patient présente encore *H.pylori* 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 induits par les AINS, la dose recommandée est 20 mg d'Omeprazol Aurobindo 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.

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 20 mg d'Omeprazol Aurobindo une fois par jour.

Traitement de l'œsophagite par reflux

La dose recommandée est 20 mg d'Omeprazol Aurobindo 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'Omeprazol Aurobindo 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'Omeprazol Aurobindo une fois par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 20 – 40 mg d'Omeprazol Aurobindo une fois par jour.

Traitement du reflux gastro-œsophagien symptomatique

La dose recommandée est 20 mg d'Omeprazol Aurobindo par jour. Certains patients répondent à la dose de 10 mg par jour et par conséquent, la posologie peut être ajustée individuellement. Si les symptômes ne sont pas contrôlés après 4 semaines de traitement par 20 mg d'Omeprazol Aurobindo 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'Omeprazol Aurobindo. 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'Omeprazol Aurobindo 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 à 10 kg

Traitement de l'œsophagite par reflux

Traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastroœsophagien.

Les posologies recommandées sont les suivantes :

Âge	Poids	Posologie
\geq 1 an	10 à 20 kg	10 mg une fois par jour. La posologie peut être augmentée à 20 mg une fois par jour si nécessaire.
\geq 2 ans	> 20 kg	20 mg une fois par jour. La posologie 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 gastroœsophagien :

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.

Adolescents et enfants de plus de 4 ans

En association avec des antibiotiques pour le traitement de l'ulcère duodéal consécutif à une infection par H. pylori.

Lors du choix des antibiotiques à utiliser, il conviendra de tenir compte des recommandations officielles locales, 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 devra être surveillé par un spécialiste.

Les posologies recommandées sont les suivantes :

Poids	Posologie
15 - 30 kg	Association avec deux antibiotiques : Omeprazol Aurobindo 10 mg, amoxicilline 25 mg/kg de poids corporel et clarithromycine 7,5 mg/kg de poids corporel sont tous administrés simultanément 2 fois par jour pendant 1 semaine.
31 - 40 kg	Association avec deux antibiotiques : Omeprazol Aurobindo 20 mg, amoxicilline 750 mg et clarithromycine 7,5 mg/kg de poids corporel sont tous administrés simultanément 2 fois par jour pendant 1 semaine.
>40 kg	Association avec deux antibiotiques : Omeprazol Aurobindo 20 mg, amoxicilline 1 g et clarithromycine 500 mg sont tous administrés simultanément 2 fois par jour pendant 1 semaine.

Populations particulières

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Personnes âgées

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

Mode d'administration

Il est recommandé de prendre les gélules de Omeprazol Aurobindo le matin, et de les avaler en entier avec un demi-verre d'eau. Les gélules ne doivent être ni mâchées ni croquées.

Chez les patients ayant des difficultés de déglutition et chez les enfants capables de boire ou d'avaler des aliments semi-liquides

Les patients peuvent ouvrir les gélules et avaler le contenu avec un demi-verre d'eau ou après mélange avec un aliment légèrement acide comme par exemple : jus de fruit, compote de pomme ou eau non gazeuse. 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 granulés avec un demi-verre d'eau. Les granulés gastro-résistants ne doivent pas être mâchés.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active 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 (IPP), ne doit pas être administré de façon concomitante avec le nelfinavir (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En présence de tout symptôme alarmant (tel que perte de poids importante et involontaire, vomissements répétés, dysphagie, hématurie ou méléna) et en cas de suspicion ou de présence d'un ulcère gastrique, l'éventualité d'une lésion maligne doit être écartée car le traitement peut atténuer les symptômes et retarder le diagnostic.

L'association concomitante d'atazanavir avec des inhibiteurs de la pompe à proton n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). Si l'association de l'atazanavir avec un inhibiteur de la pompe à proton est jugée indispensable, une surveillance clinique étroite (ex : surveillance de la charge virale) est recommandée associée à une augmentation de la dose de l'atazanavir à 400 mg avec 100 mg de ritonavir ; une dose maximale de 20 mg d'oméprazole ne doit pas être dépassée.

L'oméprazole, comme tous les médicaments anti-sécrétoires gastriques acides, peut réduire l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine), en raison de l'hypo – ou 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 inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tels que l'oméprazole pendant au moins trois mois, et dans la plupart des cas pendant un an. Des manifestations graves d'hypomagnésémie, comme fatigue, tétanie, délire, convulsions, sensations vertigineuses et arythmie ventriculaire peuvent survenir, mais elles peuvent débuter insidieusement et être négligées. Chez les patients les plus atteints, l'hypomagnésémie s'améliore après apport de magnésium et l'arrêt de l'IPP.

Pour les patients qui requièrent un traitement prolongé par IPP ou qui prennent des IPP avec de la digoxine ou des médicaments susceptibles de causer une hypomagnésémie (ex. les diurétiques), les professionnels de santé doivent envisager de mesurer les concentrations de magnésium avant de débuter le traitement par IPP et, cela périodiquement pendant le traitement.

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

Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à fortes doses et pendant de longues périodes (> 1 an), peuvent légèrement augmenter le risque de fracture de la hanche, du poignet et du rachis, principalement chez les patients âgés ou en présence d'autres facteurs de risque reconnus. Les études observationnelles suggèrent de 10 à 40%. Cette augmentation peut être due en partie à d'autres facteurs de risque. Les patients à risque d'ostéoporose doivent recevoir des soins en fonction des recommandations cliniques en vigueur et ils doivent recevoir un apport adéquat 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 Omeprazol Aurobindo. La survenue d'un LECS après traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de LECS avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.

Interférence avec 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 Aurobindo doit être interrompu au moins 5 jours avant de mesurer le taux de CgA (voir rubrique 5.1).

Si le 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.

Insuffisance rénale :

Une néphrite tubulo-interstitielle aiguë a été observée chez des patients prenant de l'oméprazole et peut survenir à tout moment au cours du 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 NIT et un traitement approprié doit être rapidement mis en place.

Certains enfants atteints d'affections chroniques peuvent nécessiter un traitement à long terme bien que cela ne soit pas recommandé.

Un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons pourrait légèrement augmenter le risque d'infections gastro-intestinales, comme une infection par *Salmonella* et par *Campylobacter* et, chez les patients hospitalisés, également une éventuelle infection par *Clostridium difficile* (voir rubrique 5.1).

Comme dans tous les traitements à long terme, en particulier lorsque la période de traitement est supérieure à un an, une surveillance régulière des patients est nécessaire.

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 (23 mg) de sodium par gélule c'est-à-dire 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 des autres substances actives

Substances actives dont l'absorption est dépendante du pH

La diminution de l'acidité intragastrique au cours du traitement par l'oméprazole peut diminuer ou augmenter l'absorption des substances actives dont l'absorption est dépendante du pH.

Nelfinavir, atazanavir

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

L'administration concomitante d'oméprazole avec le 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 avec l'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.

Digoxine

Un traitement concomitant par oméprazole (20 mg par jour) et digoxine chez des sujets sains augmente la biodisponibilité de la digoxine de 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/pharmacodynamique entre le clopidogrel (300mg 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

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, 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 la dose de 40 mg à des sujets sains dans une étude en cross-over, a augmenté la C_{max} et l'ASC pour le cilostazol de 18% et 26% respectivement, et pour l'un de ses métabolites actifs de 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 IPPs, on a rapporté une augmentation des taux de méthotrexate chez certains patients. Lors de l'administration de méthotrexate à forte dose, un arrêt temporaire de l'oméprazole peut être envisagé.

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

Inhibiteurs du CYP2C19 ou du CYP3A4

Comme l'oméprazole est métabolisé par CYP2C19 et CYP3A4, des substances actives connues pour inhiber CYP2C19 ou CYP3A4 (telles que la clarithromycine et le voriconazole) peuvent conduire à 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 souffrant d'une insuffisance hépatique sévère et si un traitement à long terme est indiqué.

Inducteurs du CYP2C19 et/ou du CYP3A4

Des substances actives connues pour être inductrices du CYP2C19 ou du CYP3A4 ou des deux (comme la rifampicine et le millepertuis) peuvent entraîner une diminution des concentrations plasmatiques d'oméprazole par augmentation de sa métabolisation.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les résultats de trois études épidémiologiques prospectives (plus de 1000 résultats d'expositions) indiquent qu'il n'y a aucun effet indésirable de l'oméprazole lors de 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 n'a probablement pas d'influence sur l'enfant s'il est utilisé à dose thérapeutique.

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

Il est peu probable que l'Omeprazol Aurobindo affecte l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Des effets indésirables tels qu'étourdissements et troubles visuels peuvent se produire (voir rubrique 4.8). Si cela est le cas, les patients ne doivent pas conduire de véhicules automobiles ou utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

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

Des réactions cutanées indésirables graves (SCAR), y compris le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (TEN), la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP) ont été rapportées en association avec le traitement par l'oméprazole (voir section 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. Aucun des effets n'a été dose-dépendant. Les effets indésirables sont classés par fréquence et par classe de système d'organes. La fréquence est définie par 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 estimé sur la base des données disponibles).

Fréquence et classe de système d'organes	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare:	Leucopénie, thrombocytopénie
Très rare:	Agranulocytose, pancytopenie
Affections du système immunitaire	
Rare:	Réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angio-œdème et réaction/choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare:	Hyponatrémie
Fréquence inconnue :	Hypomagnésémie. Hypomagnésémie sévère pouvant entraîner une hypocalcémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent:	Insomnie
Rare:	Agitation, confusion, dépression
Très rare:	Agressivité, hallucinations
Affections du système nerveux	
Fréquent:	Céphalées
Peu fréquent:	Étourdissements, paresthésie, somnolence
Rare:	Troubles du goût
Affections oculaires	
Rare:	Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent:	Vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare:	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	
Fréquent:	Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées/vomissements, polypes des glandes fundiques (bénins)
Rare:	Sécheresse buccale, stomatite, candidose gastro-intestinale
Fréquence indéterminé :	Colite microscopique
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent:	Augmentation des enzymes hépatiques
Rare:	Hépatite avec ou sans ictère
Très rare:	Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients ayant une insuffisance hépatique pré-existante
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent:	Dermatite, prurit, rash, urticaire
Rare:	Alopécie, photosensibilité, pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP), réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
Très rare:	Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique
Fréquence indéterminée:	Lupus érythémateux cutané subaigu (voir rubrique 4.4)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	

Peu fréquent :	fractures de la hanche, du poignet ou des vertèbres (voir rubrique 4.4)
Rare:	Arthralgies, myalgies,
Très rare:	Faiblesses musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare:	néphrite tubulo-interstitielle (avec évolution possible vers l'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 sudation

Population pédiatrique :

La tolérance de l'oméprazole a été évaluée chez 310 enfants âgés de 0 à 16 ans souffrant de maladies liées 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 par oméprazole lors d'une étude clinique dans l'œsophagite érosive sévère pendant 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 le système national de déclaration :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03

1210 Bruxelles

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@afmps.be

Luxembourg

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments

Villa Louvigny – Allée Marconi

L-2120 Luxembourg

Site internet : <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

4.9 Surdosage

Il y a peu d'information disponible relative aux effets d'un surdosage d'oméprazole chez les humains. 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. Nausées, vomissements, étourdissements, douleurs abdominales, diarrhées et céphalées ont été rapportés. 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, s'il est nécessaire, est symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour les troubles liés à l'acide, inhibiteurs de la pompe à protons.
Code ATC : A02BC01

Mécanisme d'action

L'oméprazole est un mélange racémique de deux énantiomères réduisant la sécrétion acide gastrique par un mécanisme d'action spécifiquement ciblé. C'est un inhibiteur spécifique de la pompe à protons dans la cellule pariétale. 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 canalicules intracellulaires des cellules pariétales, où il inhibe l'enzyme H⁺K⁺-ATPase (la pompe à protons). Cette étape finale du processus de formation de l'acidité gastrique est dépendante 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 être expliqués par l'effet de l'oméprazole sur la sécrétion acide.

Effet sur la sécrétion 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 ≥ 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.

Il n'a pas été observé de tachyphylaxie lors du traitement par oméprazole.

*Effet sur *H. pylori**

H. pylori est associé à la maladie ulcéreuse gastro-duodénale incluant l'ulcère gastrique et l'ulcère duodéal. *H. pylori* est un facteur important dans le développement de la gastrite. *H. pylori* et l'acide gastrique sont des facteurs importants dans le développement de la maladie ulcéreuse gastroduodénale. *H. pylori* est un facteur important dans le 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.

Les bithérapies ont été testées et se sont révélées moins efficaces que les trithérapies. Les bithérapies peuvent cependant être envisagées lors d'une hypersensibilité connue empêchant l'utilisation des trithérapies.

Autres effets liés à l'inhibition acide

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

La diminution de l'acidité gastrique, quelle qu'en soit 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* et, chez les patients hospitalisés, également une éventuelle infection par *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, 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.

Données pédiatriques

Dans une étude non contrôlée menée chez des enfants (1 à 16 ans) atteints d'œsophagite sévère par reflux, l'oméprazole à des doses comprises entre 0,7 et 1,4 mg/kg a amélioré le stade de 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 RGO ont été traités avec 0,5 mg, 1 mg ou 1,5 mg d'oméprazole/kg. La fréquence des épisodes de vomissements/régurgitation a diminué de 50 % après 8 semaines de traitement quelle que soit la dose.

Eradication de Helicobacter pylori chez l'enfant

Une étude clinique en double aveugle randomisée (étude Héliot) a conclu à l'efficacité et à la bonne tolérance de l'oméprazole associé à deux antibiotiques (amoxicilline et clarithromycine) dans le traitement des infections à *Helicobacter pylori* chez les enfants âgés de 4 ans et plus souffrant de gastrite : taux d'éradication de *Helicobacter pylori* : 74,2 % (23/31 patients) avec oméprazole + amoxicilline + clarithromycine versus 9,4 % (3/32 patients) avec 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 et le magnésium d'oméprazole sont instables en milieu acide, et de ce fait l'administration orale se fait sous forme de granulés gastro-résistants en gélules ou comprimés. L'absorption de l'oméprazole est rapide, avec un pic plasmatique survenant environ 1 à 2 heures après la prise. 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'influence pas la biodisponibilité. La disponibilité systémique (biodisponibilité) d'une dose orale unique d'oméprazole est d'environ 40 %. Après l'administration répétée de doses quotidiennes uniques, la biodisponibilité s'élève jusqu'à environ 60 %.

Distribution

Le volume de distribution apparent chez le sujet sain 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 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, principal métabolite plasmatique. La partie restante est dépendante d'une autre isoforme

spécifique, le CYP3A4, responsable de la formation de sulfone d'oméprazole. Du fait de la forte affinité de l'oméprazole pour le CYP2C19, il existe potentiellement une inhibition compétitive et des interactions médicamenteuses métaboliques 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 15-20% de la population asiatique possèdent une enzyme CYP2C19 peu fonctionnelle et sont appelés métaboliseurs lents. Chez ces individus, le métabolisme de l'oméprazole est probablement principalement réalisé par le CYP3A4. Après des administrations répétées de doses journalières de 20 mg d'oméprazole, l'aire sous la courbe (ASC) moyenne a été de 5 à 10 fois supérieure chez les métaboliseurs lents que chez les sujets ayant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle (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 1 heure après une administration quotidienne unique et répétée. L'oméprazole est éliminé complètement du plasma entre 2 administrations sans tendance à l'accumulation pour une administration quotidienne. Près de 80% de l'administration 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'aire sous la courbe d'oméprazole (ASC) augmente avec des administrations répétées. Cette augmentation est dose-dépendante et résulte en une relation non linéaire dose - ASC après administrations répétées. Cet effet temps- et dose-dépendant est dû 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 (ex : sulfone). Il n'a pas été mis en évidence d'effet sur la sécrétion acide gastrique par les métabolites de l'oméprazole.

Populations spécifiques

Déficience hépatique

Le métabolisme de l'oméprazole des patients présentant une insuffisance hépatique est altéré, entraînant une augmentation de l'aire sous la courbe. L'oméprazole ne montre pas de tendance à l'accumulation avec une seule prise par jour.

Déficience 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.

Personnes âgées

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 de la gélule :

Granulés de sucre (composés d'amidon de maïs et de saccharose)

- Sodium laurylsulfate
- Disodium phosphate
- Mannitol
- Hypromellose 6 cP
- Macrogol 6000
- Talc
- Polysorbate 80
- Dioxyde de titane (E171)
- Copolymère d'acrylate d'éthyle-d'acide méthacrylique (1:1)

Paroi de la gélule :

Les gélules de 10 et 20 mg :

- Gélatine
- Jaune de quinoléine (E104)
- Dioxyde de titane (E171).

Les gélules de 40 mg :

- Gélatine
- Indigo carmin (E132)
- Dioxyde de titane (E171).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Flacon HDPE: conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Plaquettes OPA/Al/PVC-Al: à conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes OPA/Al/PVC-Al: conditionnements de 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 140, 280 et 500 gélules.

Flacon HDPE avec bouchon polypropylène contenant un siccatif (gel de silice) :

10 mg : conditionnements de 28,30 et 100 gélules.

20 mg : conditionnements de 28, 30, 60 (2x30) et 100 gélules.

40 mg : conditionnements de 14, 28, 30 et 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. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

OMEPRAZOL AUROBINDO 10 mg, gélules gastro-résistantes: BE271257 (plaquette), BE271266 (flacon).
OMEPRAZOL AUROBINDO 20 mg, gélules gastro-résistantes: BE271275 (plaquette), BE271284 (flacon).
OMEPRAZOL AUROBINDO 40 mg, gélules gastro-résistantes: BE271241 (plaquette), BE271293 (flacon).

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

- A. Date de première autorisation : 21/02/2005
- B. Date de renouvellement de l'autorisation : 24/11/2011

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

- A. Date de dernière mise à jour du RCP : 03/2023
- B. Date d'approbation du RCP : 05/2023