

Résumé des caractéristiques du produit

1. NOM DU MEDICAMENT

NEXOCET 2mg/ml poudre pour suspension buvable

2. COMPOSITION QUANTITATIVE ET QUALITATIVE

2 mg/ml: Après constitution, chaque ml de suspension orale contient 2 mg d'oméprazole. Chaque flacon reconstituée (90ml) contient 180mg d'oméprazole.

Excipients à effets connus:

Chaque ml de suspension contient du parahydroxybenzoate de méthyle de sodium (E219) 2.3mg, maltitol (E965) 272mg, benzoate de sodium (E211) 5mg, sodium 17.2mg et potassium 64.3mg.

Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension buvable

Poudre dans la capsule: poudre blanche/blanc-cassée/légèrement jaune

Poudre dans le flacon: poudre blanche/blanc-cassée/légèrement jaune peut contenir des grains noirs dûs à un édulcorant.

4. Caractéristiques cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

Omeprazole Suspension Orale est indiqué pour:

Adultes

- Prévention de la récurrence des ulcères duodénaux
- Traitement chronique des patients guéris après un reflux œsophagiens
- Traitement des reflux gastro-œsophagiens symptomatiques.

Usage pédiatrique

Enfants de plus d'1 mois

- Traitement des reflux œsophagiens
- Traitement symptomatique de brûlures d'estomac et de régurgitations acides dans le cadre d'un reflux gastro-œsophagien

4.2 Posologie et mode d'administration

La dose maximale recommandée pour la suspension buvable d'oméprazole à 2 mg/ml est de 15 mg par jour. Une autre concentration de suspension buvable d'oméprazole et d'autres formes pharmaceutiques d'oméprazole doivent être utilisées pour l'administration de doses plus élevées d'oméprazole.

Posologie chez les adultes

Prévention de la récurrence des ulcères duodénaux

Pour la prévention de la rechute des ulcères duodénaux avec la bactérie *H. pylori* ou quand l'élimination de la bactérie *H. pylori* n'est pas possible, la dose recommandée d'Omeprazole est de 20mg par jour en une prise. Chez certains patients, une dose journalière de 10mg peut suffire. En cas d'échec thérapeutique, la dose peut être augmentée jusqu'à 40mg.

Traitement chronique des patients guéris après un reflux œsophagien

Pour le traitement à long terme de patients guéris de reflux de l'œsophagite, la dose recommandée d'Omeprazole est de 10 mg par jour. Si besoin, la dose d'Omeprazole peut être augmentée jusqu'à 20 ou 40 mg par jour.

Traitement des reflux gastro-œsophagiens symptomatiques.

La dose d'Omeprazole recommandée est de 20 mg par jour. Certains patients peuvent très bien réagir avec seulement 10 mg par jour. C'est pourquoi la dose doit être adaptée selon chaque patient. En l'absence d'amélioration des symptômes après quatre semaines de traitement avec Omeprazole 20mg par jour, des examens complémentaires sont conseillés.

Population pédiatrique

Enfants de plus d'1 mois

Traitement des reflux œsophagiens

Traitement symptomatique de brûlures d'estomac et de régurgitations acides dans le cadre d'un reflux gastro-œsophagien

Les posologies recommandées sont les suivantes*:

Âge	Poids	Dose
≥1 mois	> 5 to ≤ 10 kg	1 mg/kg une fois par jour jusqu'à un maximum de 10 mg une fois par jour. Les doses supérieures à 1,5 mg/kg/jour n'ont pas été étudiées.
≥1 an	10-20 kg	10 mg/kg une fois par jour Si besoin, la dose d'Omeprazole peut être augmentée jusqu'à 20 mg par jour si besoin.

*Les mesures individuelles inférieures à ≤2ml ne sont pas indiquées.

**** La suspension buvable d'oméprazole à 2 mg/ml peut être utilisée chez les patients pour administrer

jusqu'à 15 mg d'oméprazole par jour afin de garantir une capacité tampon et une absorption suffisantes. D'autres formes pharmaceutiques d'oméprazole doivent être utilisées pour l'administration de doses plus élevées d'oméprazole.

Reflux œsophagien La durée de traitement varie entre 4 et 8 semaines.

Traitement symptomatique de brûlures d'estomac et de régurgitations acides dans le reflux gastro-œsophagien La durée de traitement varie entre 2 et 4 semaines. Si l'amélioration des symptômes n'est pas constatée dans un délai de 2 à 4 semaines, des examens complémentaires sont recommandés.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose pour des patients atteints d'insuffisance rénale (cf. section 5.2)

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Personnes âgées (de plus de 65 ans)

L'adaptation de la dose n'est pas nécessaire pour les personnes âgées (cf. section 5.2)

Mode d'administration

Oméprazole Suspension Orale doit être pris à jeûn, 30 minutes avant un repas.

Afin de faciliter l'administration du produit aux nourrissons, l'administration avec une petite quantité de lait (pas plus de 10-15 ml) est possible.

Précautions à prendre avant de manipuler ou d'administrer le médicament

La poudre Omeprazole pour suspension orale doit être reconstituée avant toute administration orale. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, cf. paragraphe 6.6.

Pour les instructions concernant l'administration par une sonde nasogastrique (NG), gastrostomie endoscopique percutanée (PEG), cf. paragraphe 6.6

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives, benzimidazoles substitués ou tout autre excipient indiqué au paragraphe 6.1

Omeprazole comme tous les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ne doit pas être utilisé en association avec le nelfinavir (cf. paragraphe 4.5)

4.4 Recommandations et précautions particulières avant usage

En cas d'apparition de symptômes alarmants (par exemple, perte soudaine et significative de poids, vomissements récurrents, dysphagie, hématurie ou méléna) et en cas d'ulcère gastrique avéré ou suspecté, la malignité doit être exclue car le traitement peut atténuer les symptômes et retarder le diagnostic.

L'administration simultanée d'atazanavir et d'inhibiteur de la pompe à protons (IPP) est déconseillée. (cf. paragraphe 4.5) Si l'association de l'atazanavir et de l'inhibiteur de la pompe à protons (IPP) est inévitable, la surveillance clinique étroite (ex: charge virale) est recommandée en association avec l'augmentation de la dose d'atazanavir jusqu'à 400 mg avec 100 mg de ritonavir, la dose de 20 mg d'Omeprazole ne doit pas être dépassée.

Omeprazole, comme tous les médicaments anti-acides gastriques, peut diminuer l'absorption de vitamine B₁₂ (cyanocobalamine) due à une hypo ou achlorhydrie. Ceci concerne des patients avec des réserves

corporelles limitées ou des facteurs à risque de diminution de l'absorption de la vitamine B₁₂ sous thérapie longue durée.

Omeprazole est un inhibiteur CYP2C19. En début ou fin de traitement avec l'omeprazole, il faudra prendre en compte des interactions possibles avec des médicaments métabolisés via CYP2C19. Une interaction avérée existe entre le clopidogrel et l'oméprazole (cf. paragraphe 4.5) La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. Par précaution, l'usage simultané de l'oméprazole et du clopidogrel est déconseillé.

Une hypomagnésémie sévère a été rapportée concernant les patients soignés avec un inhibiteur de pompe à protons (IPP) comme l'oméprazole depuis au moins trois mois et la plupart du temps un an. Des sérieuses manifestations d'hypomagnésémie comme la fatigue, la tétanie, la démence, les convulsions, les étourdissements et l'arythmie ventriculaire peuvent apparaître mais cela peut être insidieux et elles peuvent être négligées. Chez la plupart des patients affectés, l'hypomagnésémie a diminué après une supplémentation en magnésium et l'interruption du traitement par l'IPP.

Pour des patients susceptibles d'être en traitement prolongé ou prenant de l'IPP avec le digoxine ou des médicaments pouvant entraîner une hypomagnésémie (comme les diurétiques), les professionnels de santé veilleront à mesurer le taux de magnésium avant de démarrer le traitement à l'IPP ainsi que régulièrement pendant ce traitement.

Les inhibiteurs de pompe à protons (IPP), particulièrement s'ils sont utilisés à haute dose (pendant plus d'un an) peuvent légèrement augmenter le risque de fracture de la hanche, du poignet et de la colonne vertébrale principalement chez les personnes âgées ou en présence de facteurs de risque reconnus. Les études d'observations suggèrent que les inhibiteurs de pompe à protons (IPP) peuvent augmenter le taux global de fracture de 10 à 40%. Une part de cette augmentation peut être imputée à d'autres facteurs à risque. Les patients ayant un risque d'ostéoporose doivent bénéficier de soins selon les directives cliniques en vigueur et d'un apport adéquat en vitamine D et calcium.

Effets indésirables cutanés sévères (SCAR) incluant le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET), la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), qui peut mettre la vie en danger ou être mortelle, ont été rapportés très rarement et rarement, respectivement en association avec un traitement par l'oméprazole.

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 pompe à proton sont associés dans de rares cas avec les LECS. Si des lésions se développent, particulièrement sur des parties de la peau exposées au soleil et si elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient doit recourir immédiatement à une aide médicale et les professionnels de santé doivent envisager l'arrêt de l'Oméprazole. L'apparition d'un LCES après un traitement préventif à base d'inhibiteur de pompe à protons peut augmenter le risque de LCES en présence d'autres inhibiteurs de pompe à protons.

Interférence avec les analyses de laboratoire

Une augmentation du taux de Chromogranine A (CgA) peut interférer avec le diagnostic de tumeurs neuroendocrines. Pour éviter ces interférences, le traitement à l'oméprazole devra être arrêté pendant un minimum de 5 jours avant de doser la CgA (cf. paragraphe 5.1) Si le taux de CgA et de gastrine ne sont pas revenus à des taux normaux après une mesure initiale, ces mesures devraient être à nouveau effectuées 14 jours après avoir cessé le traitement avec l'inhibiteur de la pompe à protons.

Certains enfants atteints de maladies chroniques peuvent nécessiter un traitement à long terme bien que cela ne soit pas recommandé.

Les traitements aux médicaments réducteurs d'acide peuvent entraîner une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales comme la *Salmonelle* et le *Campylobacter* ainsi que, le *Clostridium difficile* (cf. paragraphe 5.1.)chez les patients hospitalisés.

Comme pour tous les traitements à long terme, surtout ceux qui dépassent 1 an, les patients devraient rester sous une surveillance régulière.

Ce médicament contient 17.2mg (0.75mmol) de sodium par ml ou 86mg (3.75mmol) de sodium par dose de 5ml, équivalent (pour une dose de 5ml) à 4.3% de la dose journalière maximale recommandée par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ce médicament contient 54.3mg (1.39mmol) de potassium par ml ou 271.5mg (6.95mmol) de potassium pour une dose de 5ml. Ceci doit être pris en considération par des patients souffrant d'insuffisance rénale ou dont l'apport en potassium est contrôlé.

Ce médicament contient du méthyl para hydroxybenzoate de sodium qui peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement à distance de la prise)

Ce médicament contient 5 mg de benzoate de sodium par ml.

Ce produit contient du maltitol. Les patients souffrant d'intolérance héréditaire rare au fructose, ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments ou autres formes d'interaction

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

Substances actives avec une absorption pH-dépendante

La diminution de l'acidité intragastrique pendant un traitement à l'oméprazole peut augmenter ou diminuer l'absorption de substances actives avec une absorption pH-dépendante.

Nelfinavir, atazanavir

Les taux plasmatiques du nelfinavir et de l'atazanavir diminuent si elles sont liées à une administration d'oméprazole.

L'administration simultanée d'oméprazole et de nelfinavir est contre-indiquée.(cf. paragraphe 4.3)
L'administration concomitante d'omeprazole (40 mg par jour) réduit l'exposition au nelvinavir d'environ 40% et l'exposition moyenne du métabolite pharmacologiquement actif M8 est diminué d'environ 75 à 90%. L'interaction peut également entraîner une inhibition CYP219.

L'administration conjointe d'omeprazole et d'atazanavir n'est pas recommandée (cf. paragraphe 4.4)
L'administration conjointe d'omeprazole (40 mg par jour) et d'atazanavir 300 mg/ritonavir chez des volontaires sains a provoqué une diminution de 75% d'exposition à l'atazanavir. L'augmentation de la dose d'atazanavir à 400 mg ne compense pas l'effet de l'oméprazole sur l'exposition à l'atazanavir. L'administration conjointe d'omeprazole (20 mg par jour) et d'atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg à des volontaires sains a entraîné une diminution d'approximativement 30% de l'exposition à l'atazanavir par rapport à l'atazanavir 300 mg/ritonavir, 100mg par jour.

Digoxine

Un traitement conjoint avec de l'oméprazole (20 mg par jour) et de la digoxine sur des sujets sains entraîne une augmentation de la biodisponibilité de la digoxine de 10%. La toxicité de la digoxine a rarement été signalée. Cependant, des précautions doivent être prises en cas d'administration d'oméprazole à haute dose chez des patients âgés. La surveillance du traitement à la digoxine doit être

de ce fait, renforcée

Clopidogrel

Le résultat d'études menées sur des sujets sains a montré une interaction pharmacocinétique (PK), pharmacodynamique (PD) entre le clopidogrel (dose de charge de 300 mg/75 mg quotidiennement en dose d'entretien) et l'oméprazole (80 mg par jour par voie orale) entraînant une diminution de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel de 46% et une diminution de l'inhibition maximale (induite par l'ADP) de 16%.

Des données contradictoires sur les conséquences cliniques de cette interaction PK/PD avec l'oméprazole en termes d'évènements cardiovasculaires majeurs ont été rapportées provenant d'études observatoires et cliniques. Par précaution, l'usage simultané de l'oméprazole et du clopidogrel est déconseillé. (cf. section 4.4)

Autres substances actives

L'absorption de posaconazole, erlotinib, ketoconazole et itraconazole est réduite de façon significative et donc l'efficacité clinique peut être altérée. Il faut éviter l'absorption conjointe de posaconazole et d'erlotinib avec l'oméprazole

Substances actives métabolisées par le CYP2C19

L'oméprazole est un inhibiteur modéré de CYP2C19, la principale enzyme métabolisant l'oméprazole. Ainsi, le métabolisme des substances actives conjointes, également métabolisées par le CYP2C19 peut être diminué et l'exposition systémique à ces substances augmentée. Des exemples de tels médicaments sont la R-warfarine et d'autres vitamines K antagonistes, cilostazol, diazepam et phénytoïn.

Cilostazol

Dans une étude croisée, l'oméprazole administré en doses de 40 mg à des sujets sains a augmenté la C_{max} et l'ASC du cilostazol de 18% et 26% respectivement et de l'un de ses métabolites actifs de 29% et 69% respectivement.

Phénytoïne

Il est conseillé de surveiller la concentration plasmatique de phénytoïne au cours des deux premières semaines suivant le début du traitement par oméprazole et si un ajustement de la posologie de la phénytoïne est réalisé, une surveillance et un ajustement de la posologie supplémentaire doivent être faits à la fin du traitement par oméprazole.

Mécanisme inconnu

Saquinavir

L'administration conjointe d'oméprazole et de saquinavir/ritonavir a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques jusqu'à 70%, associée à une bonne tolérance chez les patients infectés par le VIH.

Tacrolimus

Une augmentation des concentrations sériques du tacrolimus a été signalée lors d'une administration conjointe de tacrolimus et d'oméprazole. Une surveillance renforcée de la concentration du tacrolimus et de la fonction rénale (clairance en créatine) doit être effectuée et la posologie du tacrolimus doit être adaptée, si besoin.

Méthotrexate

Une augmentation des concentrations de méthotrexate a été observée chez certains patients lors d'administration conjointe de méthotrexate avec les inhibiteurs de la pompe à protons. Lors de l'administration de fortes doses de méthotrexate, un arrêt provisoire du traitement par oméprazole peut s'avérer nécessaire.

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

Inhibiteurs CYP2C19 et/ou CYP3A4

Comme l'oméprazole est métabolisé par le CYP2C19 et le CYP3A4, les substances actives connues pour inhiber le CYP2C19 ou le CYP3A4 (telles que la clarithromycine et le voriconazole) peuvent entraîner une augmentation des taux sériques d'oméprazole en diminuant le taux de métabolisme de l'oméprazole. Le traitement concomitant par le voriconazole a plus que doublé l'exposition à l'oméprazole. Comme de fortes doses d'oméprazole ont été bien tolérées, il n'est généralement pas nécessaire d'ajuster la dose d'oméprazole. Cependant, un ajustement de la dose doit être envisagé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et si un traitement à long terme est indiqué.

Inducteurs du CYP2C19 et/ou CYP3A4

Les substances actives connues pour induire le CYP2C19 ou le CYP3A4 ou les deux (telles que la rifampicine et le millepertuis) peuvent entraîner une diminution des taux sériques d'oméprazole en augmentant le taux de métabolisme de celui-ci.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les résultats de trois études épidémiologiques prospectives (plus de 1 000 résultats exposés) n'ont révélé aucun effet indésirable de l'oméprazole sur la grossesse ou la santé du fœtus/ nouveau né. L'oméprazole peut être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement maternel

L'oméprazole est excrété dans le lait maternel, mais il est peu probable qu'il y ait une influence sur l'enfant lorsqu'il est utilisé à doses thérapeutiques.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal avec le mélange racémique d'oméprazole administré par voie orale, n'indiquent pas d'effet sur la fertilité.

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

L'Oméprazole Suspension Orale est peu susceptible d'entraîner des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets secondaires, tels qu'un étourdissement et des troubles visuels, peuvent se produire (cf. paragraphe 4.8). Il est déconseillé aux patients touchés de conduire ou de piloter des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil d'innocuité

Les effets secondaires les plus courants (1-10% des patients) sont les maux de tête, les douleurs abdominales, la constipation, la diarrhée, les flatulences et les nausées/vomissements.

Severe cutaneous adverse reactions (SCARs), including Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) and acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) have been reported in association with omeprazole treatment voir rubrique 4.4).

Liste tabulée des réactions indésirables

Les réactions indésirables suivantes au médicament ont été identifiées ou suspectées dans le programme d'essais cliniques pour l'oméprazole et en post-commercialisation. Aucune de ces réactions n'est dose-dépendante. Les réactions indésirables listées ci-dessous sont classées selon la fréquence

et par système organique (SO). Les catégories de fréquence sont définies selon les conventions suivantes : Très commun ($\geq 1/10$), Commun ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), Peu commun ($\geq 1/1,000$ à $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10,000$ à $< 1/1,000$), Très rare ($< 1/10,000$), Inconnu (impossible à estimer à partir des données disponibles).

SO/fréquence	Réaction indésirable
Troubles des systèmes sanguins et lymphatiques	
Rares :	Leucopénie, thrombopénie
Très rares :	Agranulocytose, pancytopenie
Troubles du système immunitaire	
Rares :	Réactions d'hypersensibilité par exemple de la fièvre, un œdème de Quincke et une réaction/un choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rares :	Hyponatrémie
Inconnu :	Hypomagnésémie; une hypomagnésémie sévère peut conduire à une hypocalcémie. L'hypomagnésémie peut également être associée à l'hypokaliémie.
Troubles psychiatriques	
Peu communs :	Insomnie
Rares :	Agitation, confusion, dépression
Très rares :	Agressivité, hallucinations
Troubles du système nerveux	
Communs :	Maux de tête
Peu communs :	Étourdissements, paresthésie, somnolence
Rares :	Troubles gustatifs
Troubles oculaires	
Rares :	Vision trouble
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	
Peu communs :	Vertiges
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Rares :	Bronchospasme
Troubles gastro-intestinaux	
Communs :	Douleur abdominale, constipation, diarrhée, flatulences, nausée/vomissements, polypes des glandes fundiques (bénins)
Rares :	Bouche sèche, stomatite, candidose intestinale
Inconnu :	Colite microscopique
Troubles hépatobiliaires	
Peu communs :	Augmentation des enzymes hépatiques
Rares :	Hépatite avec ou sans jaunisse
Très rares :	Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients souffrant d'une maladie hépatique préexistante
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	
Peu communs :	Dermatites, prurit, éruption cutanée, urticaire
Rares :	Alopécie, photosensibilité, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
Très rares :	Érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (NET)
Inconnu :	Lupus érythémateux cutané subaigu (voir section 4.4)
Troubles musculosquelettiques et connectivites	
Peu communs :	Fracture de la hanche, du poignet ou fracture vertébrale
Rares :	Arthralgie, myalgie
Très rares :	Faiblesse musculaire
Troubles rénaux et des voies urinaires	
Rares :	Néphrite tubulo-interstitielle (avec évolution possible vers une insuffisance rénale)
Troubles du système reproductif et de la poitrine	
Très rares :	Gynécomastie
Troubles généraux et touchant le point d'administration	

Peu communs :	Malaise, œdème périphérique
Rares :	Augmentation de la sudation

Population pédiatrique

La sécurité de l'oméprazole a été évaluée sur un total de 310 enfants entre 0 et 16 ans souffrant d'une maladie liée à l'acidité gastrique. Il existe des données de sécurité limitées sur le long terme collectées sur 46 enfants qui ont reçu une thérapie d'entretien de l'oméprazole au cours d'une étude clinique pour les œsophagites érosives graves allant jusqu'à 749 jours. Le profil des effets indésirables était généralement le même que pour les adultes, aussi bien pour les traitements de courte durée que longue durée. Il n'existe pas de données sur le long terme en ce qui concerne les effets d'un traitement à l'oméprazole sur la puberté et la croissance.

Signalement des réactions indésirables suspectées

Il est important de signaler des réactions indésirables suspectées après autorisation du produit médicamenteux. Cela permet une surveillance continue de la balance bénéfice/risque du produit médical. On demande aux professionnels de santé de reporter toute réaction indésirable suspectée via Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Les informations disponibles sur les effets des surdosage d'oméprazole chez les humains sont limitées. Dans la littérature, des doses allant jusqu'à 560 mg ont été décrites, et des signalements occasionnels ont été faits lorsqu'une seule prise orale a atteint les 2 400 mg d'oméprazole (120 fois la dose clinique recommandée habituellement). Des nausées, vomissements, étourdissements, douleurs abdominales, diarrhées et maux de tête ont été signalés. L'apathie, la dépression et la confusion ont également été décrites dans des cas isolés.

Les symptômes décrits ont été passagers et aucune conséquence grave n'a été reportée. Le taux d'élimination est resté inchangé (cinétique de premier ordre) avec des doses augmentées. Le traitement, si besoin, est symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmaceutique : Médicament 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 à travers un mécanisme d'action fortement ciblé. Il s'agit d'un inhibiteur spécifique de la pompe d'acide dans la cellule pariétale. Il agit rapidement et fournit un contrôle à travers l'inhibition réversible de la sécrétion d'acide gastrique avec une dose unique quotidienne.

L'oméprazole est une base faible et est concentré et converti en forme active au sein de l'environnement hautement acide du système canaliculaire intracellulaire de la cellule pariétale, où il inhibe l'enzyme $H^+ K^+ - ATPase$ - la pompe à acide. Cet effet sur l'étape finale du processus de formation d'acide gastrique est dépendant du dosage et fournit une inhibition très efficace de la sécrétion d'acide basale et la stimulation de sécrétion d'acide, indépendamment des stimuli.

Effets pharmacodynamiques

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

Effet sur la sécrétion d'acide gastrique

La prise orale unique quotidienne d'oméprazole permet une inhibition rapide et efficace de la sécrétion d'acide gastrique pendant la journée et la nuit, avec un maximum d'effet obtenu dans les 4 jours de traitement. Avec 20 mg d'oméprazole, une réduction moyenne d'au moins 80% en 24 heures de l'acidité intragastrique est alors maintenue chez les patients souffrant d'ulcère duodénal, avec la réduction moyenne du résultat du pic d'acide après une stimulation de pentagastrine d'environ 70% 24 heures après la prise.

Une prise orale de 20 mg d'oméprazole maintient un pH intragastrique de ≥ 3 pour une durée moyenne de 17 heures sur la période de 24-heure chez les patients souffrant d'ulcère duodénal.

En conséquence de la réduction de sécrétion d'acide et d'acidité intragastrique, l'oméprazole réduit/normalise selon la dose l'exposition de l'œsophage à l'acide, chez les patients souffrant d'une maladie de reflux gastro-œsophagien.

L'inhibition de la sécrétion d'acide est liée à l'aire sous courbe (ASC) de concentration par heure d'oméprazole et non à la concentration exacte de plasma à un temps donné.

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

Autres effets liés à l'inhibition de l'acide

Lors du traitement à long terme, des kystes glandulaires gastriques ont été reportés à une fréquence assez accrue. Ces changements sont une conséquence physiologique d'une inhibition prononcée de la sécrétion d'acide; elles sont bénignes et semblent être réversibles.

Une acidité gastrique réduite due à tout moyen, dont les inhibiteurs de la pompe à protons, augmente la concentration gastrique des bactéries normalement présentes dans le système gastro-intestinal. Les traitements aux médicaments réducteurs d'acide peuvent mener à un risque légèrement accru d'infections gastro-intestinales comme la *Salmonelle* et le *Campylobacter* et, chez les patients hospitalisés, ainsi peut-être que *Clostridium difficile*.

Lors du traitement aux produits médicaux antisécrétoires, la gastrinémie augmente en réponse à la réduction de sécrétion d'acide. La CgA augmente également à cause de la diminution de l'acidité gastrique. Le niveau accru de CgA peut interférer avec les explorations pour les tumeurs neuroendocrines. Les publications basées sur les preuves disponibles suggèrent que les inhibiteurs à pompe à protons devraient être interrompues entre 5 jours et 2 semaines avant les mesures de CgA. Cela pour permettre aux niveaux de CgA, qui peuvent être élevés faussement suite traitement par IPP, de revenir à des taux de référence.

Un nombre accru de cellules ECL, peut-être liées aux niveaux accrus de gastrinémie, ont été observés chez certains patients (enfants et adultes) lors du traitement longue durée par oméprazole. Les conclusions sont considérées comme n'ayant aucune valeur significative sur le plan clinique.

Population pédiatrique

Dans une étude non-contrôlée chez des enfants (entre 1 et 16 ans) souffrant de reflux gastro-œsophagien sévère, des doses d'oméprazole entre 0,7 et 1,4 mg/kg ont amélioré le niveau des œsophagites dans 90% des cas et a réduit les symptômes de reflux de manière significative. Dans une étude en simple insu, les enfants entre 0 et 24 mois souffrant d'un reflux gastro-œsophagien diagnostiqué cliniquement ont été soignés avec 0,5; 1,0 ou 1,5 mg d'oméprazole par kg. La fréquence des épisodes de vomissements/régurgitations a diminué de 50% après 8 semaines de traitement, quelle que soit la dose.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'oméprazole est un acide labile et est par conséquent administré dans la Oméprazole Suspension Orale

en tant que suspension tamponnée. Le tampon protège l'oméprazole de la dégradation de l'acide, ce qui facilite l'absorption. L'absorption de l'oméprazole est rapide, avec un pic plasmatique qui apparaît environ 30 minutes après la dose. L'absorption de l'oméprazole a lieu dans l'intestin grêle et est complète généralement dans les 3 à 6 heures. Dans une étude sur la biodisponibilité, l'administration avec de la nourriture (lait) a réduit l'étendue de l'absorption d'environ 20%. La disponibilité systémique (biodisponibilité) pour une dose orale simple d'oméprazole est d'environ 40%. Après une administration de dose unique quotidienne répétée, la biodisponibilité augmente d'environ 60%.

Distribution :

Le volume apparent de la distribution chez les sujets sains est environ 0,3 L/kg de masse corporelle. L'oméprazole est à 97% lié aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

L'oméprazole est complètement métabolisé par le système de cytochrome P450 (CYP). La majeure partie de son métabolisme dépend de l'expression polymorphe de CYP2C19, responsable de la formation de l'hydroxy-oméprazole, le métabolite principal du plasma. La partie restante dépend d'un autre isoforme spécifique, le CYP3A4, responsable de la formation de la sulfone d'oméprazole. En conséquence de la grande affinité de l'oméprazole avec CYP2C19, il y a un potentiel pour une inhibition compétitive et des interactions médicamenteuses métaboliques avec d'autres substances que CYP2C19. Cependant, à cause d'une faible affinité avec CYP3A4, l'oméprazole n'a pas de potentiel inhibiteur du métabolisme des autres substrats de CYP3A4. De plus, il manque à l'oméprazole un effet inhibiteur sur les enzymes CYP principales.

Environ 3% de la population Caucasienne et 15-20% des populations Asiatiques souffrent d'un manque d'une enzyme CYP2C19 fonctionnelle et sont appelés métaboliseurs lents. Chez de tels individus, le métabolisme de l'oméprazole est probablement principalement catalysé par CYP3A4. Après une administration répétée de dose unique quotidienne de 20 mg d'oméprazole, l'aire sous la courbe moyenne était de 5 à 10 fois plus élevée chez les métaboliseurs lents que chez les sujets ayant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle (métaboliseurs rapides). Les concentrations moyennes des pics de plasma sont également de 3 à 5 fois plus élevées. Ces conclusions n'ont aucune implication sur la posologie de l'oméprazole.

Élimination

La demi-vie de l'élimination plasmatique de l'oméprazole est généralement de moins d'une heure après une prise unique quotidienne simple et répétée. L'oméprazole est complètement éliminé du plasma entre les doses, sans aucune tendance à l'accumulation lors de la prise unique quotidienne. Près de 80% d'une dose orale d'oméprazole est excrété en tant que métabolites dans l'urine, le reste dans les matières fécales, trouvant principalement leur origine dans la sécrétion biliaire.

Linéarité/non-linéarité

L'aire sous courbe de l'oméprazole augmente avec une administration répétée. Cette augmentation dépend du dosage et conduit à une relation dose-aire sous la courbe non-linéaire après une administration répétée. Cette fois- et la dépendance à la dose est due à une réduction de métabolisme de premier passage et de clairance systémique, probablement causée par une inhibition de l'enzyme CYP2C19 due à l'oméprazole et/ou ses métabolites (par ex. la sulfone).

On n'a trouvé aucun métabolite ayant un effet sur la sécrétion gastrique.

Populations spéciales

Insuffisance hépatique

Le métabolisme de l'oméprazole chez les patients souffrant de dysfonction hépatique est insuffisant, ce qui donne une aire sous la courbe augmentée. L'oméprazole n'a démontré aucune tendance à l'accumulation avec les doses uniques quotidiennes.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l'oméprazole, dont la biodisponibilité systémique et le taux d'élimination, demeurent inchangés chez les patients aux fonctions rénales réduites.

Les personnes âgées

Le taux de métabolisme de l'oméprazole est assez soutenu chez les sujets âgés (entre 75 et 79 ans).

Population pédiatrique

Lors du traitement avec les doses recommandées chez les enfants d'1 an, des concentrations en plasma similaires ont été obtenues par rapport aux adultes. Chez les enfants de moins de 6 mois, la clairance de l'oméprazole est faible, à cause d'une faible capacité à métaboliser l'oméprazole.

5.3 Données de sécurité précliniques

Des carcinoïdes et de l'hyperplasie des cellules ECL gastriques ont été observées dans les études continues sur les rats traités avec de l'oméprazole. Ces changements sont le résultat d'une hypergastrinémie secondaire soutenue à une inhibition d'acide. Des conclusions similaires ont été faites après le traitement avec les antihistaminiques H₂, les inhibiteurs de la pompe à protons et après une fundusectomie partielle. Ainsi, ces changements ne diffèrent pas directement d'une substance active individuelle.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Bicarbonate de sodium (E500)

Bicarbonate de potassium (E501)

Alginate de sodium (E401)

Maltitol (E965)

Mannitol (E421)

Sucralose (E955)

Gomme de Xanthane (E415)

Arôme naturel de vanille contenant de la maltodextrine (maïs), dioxyde de silicium (E551) et des matières grasses végétales.

Arôme naturel de menthe contenant de la gomme arabique / gomme acacia (E414) et pulegone

Dioxyde de titane (E171)

Benzoate de sodium (E211)

Parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219)

6.2 Incompatibilités

Sans Objet.

6.3 Durée de vie

Poudres sèches: 24 mois.

Suspension constituée : 28 jours.

La suspension constituée doit être conservée au réfrigérateur (entre 2° et 8°C). Conserver dans son emballage d'origine pour protéger de la lumière. Garder le flacon hermétiquement fermé. Elle peut être conservée en dessous de 25°C pendant 2 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

Poudres sèches: Ne pas conserver au-delà de 25°C. Conserver dans son emballage d'origine pour protéger de la lumière et de l'humidité

Pour les conditions de conservation après reconstitution du produit médicamenteux, voir la section 6.3.

6.5 Nature et contenu du contenant

Bouteille en plastique ambre (PET) convenant à la poudre, dotée d'un capuchon de fermeture en polypropylène rouge (PP) et d'un ensemble de disques de mélange en polypropylène (PP) rouge contenant de la poudre, le tout emballé dans une poche en feuille d'aluminium.

Chaque flacon contient 47 g de poudre pour suspension orale. Une fois rempli, le flacon contient 90 ml de suspension orale dont 75 au moins ml servent au dosage et à l'administration

Chaque paquet contient également une seringue de dosage oral en PP opaque (5 ml, graduée tous les 1ml et avec des graduations intermédiaires tous les 0,1 ml) avec un piston en PEHD blanc, un adaptateur de flacon en PEBD incolore et transparent et un capuchon de remplacement en PP gris.

Paquet : 1 ou 2 flacons.

Toutes les tailles de paquet ne sont pas forcément commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Il est recommandé qu'un pharmacien reconstitue la Oméprazole Suspension Orale avant de la donner au patient.

Préparation et prise de la suspension

Le récipient est un système à deux compartiments contenant de la poudre à la fois dans le bouchon et dans le flacon. Les deux poudres doivent d'abord être mélangées pour ensuite préparer la solution avec de l'eau. Un disque de mélange rouge va tomber dans la solution médicamenteuse pour aider à mélanger les poudres ainsi que la suspension reconstituée après l'ajout de l'eau. Il devrait rester dans le flacon. Le capuchon rouge est remplacé par un capuchon gris après la reconstitution.

Instructions pour la préparation initiale.

Combinaison de poudre dans le capuchon et le flacon

- Secouer le flacon pendant 10 secondes pour fluidifier la poudre.
- Tourner le capuchon rouge dans le sens anti-horaire (voir la flèche sur le capuchon) jusqu'à ce que le sceau casse pour relâcher la poudre du capuchon rouge dans le flacon.
- Tourner le capuchon rouge dans sa position initiale, bien le refermer de sur la bouteille.

Préparation de la poudre

- Secouer vigoureusement la bouteille pendant dix secondes pour mélanger les poudres.
- Taper le fond du flacon trois fois contre une surface plane dure afin de s'assurer que toute la poudre soit dans le flacon et non dans le capuchon.
- Retirer le capuchon rouge du flacon.
- Ajouter 64ml d'eau en utilisant un instrument de mesure approprié jusqu'à la ligne indiquée sur l'étiquette.
- Bien refermer le capuchon rouge sur le flacon et secouer vigoureusement pendant 30 secondes.

Disposition de l'adaptateur de la seringue

- Retirer le capuchon rouge et l'anneau rouge; mettre de côté.
- Insérer l'adaptateur de flacon incolore et transparent et remplacer le capuchon rouge par le bouchon à vis en plastique gris.
- Laisser reposer quinze minutes pour que le produit atteigne sa consistance finale.

La suspension reconstituée sera une suspension blanche / blanc cassé / brunâtre. Peut contenir des traces noires dues à l'édulcorant.

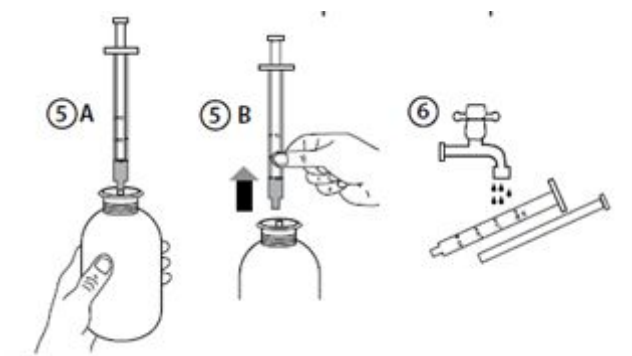
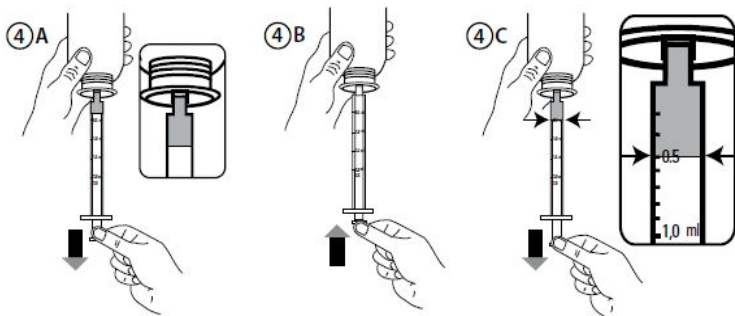
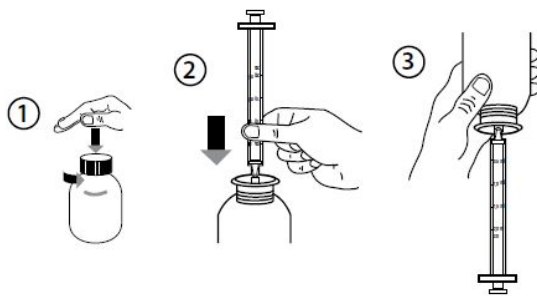
Mesurer votre dose

Instructions pour l'utilisation de la seringue

1. Secouer pendant 20 secondes juste avant chaque utilisation
2. Pour ouvrir le flacon, appuyer sur le bouchon gris et le tourner dans les sens anti-horaire (Figure 1). Ne pas retirer la portion blanche du bouchon.
3. Prendre la seringue et la placer dans l'ouverture de l'adaptateur (Figure 2).
4. Tourner le flacon à l'envers (Figure 3).
5. Remplir la seringue avec une petite quantité de suspension en tirant le piston vers le bas (Figure 4A). Pousser ensuite le piston vers le haut afin d'éliminer des bulles éventuelles (Figure 4B). Enfin, tirer le piston jusqu'à la

graduation correspondant à la quantité en millilitres (ml) prescrite par votre médecin. Le bord plat supérieur du piston devrait être aligné avec la marque de graduation que vous utilisez (Figure 4C).

6. Retourner la bouteille à l'endroit (Figure 5A).
 7. Retirer la seringue de l'adaptateur (Figure 5B).
 8. Placer le bout de la seringue dans la bouche du patient et pousser lentement le piston pour prendre le médicament. La suspension sera déversée lentement, mais la dernière portion sera déversée plus rapidement à cause d'une résistance réduite dans la pointe de la seringue.
 9. Laver la seringue à l'eau et laisser sécher avant nouvelle utilisation (Figure 6).
 10. Refermer le flacon avec le bouchon à vis en plastique gris - laisser l'adaptateur de la bouteille dans le flacon.
- Note : Il est normal que le disque en plastique rouges reste dans la suspension lors de l'utilisation; n'essayez pas de le retirer.



Instructions concernant l'administration par une sonde nasogastrique (NG) ou une gastrostomie endoscopique percutanée (PEG) :

Assurez-vous que la sonde d'alimentation entérale n'est pas obstruée avant l'administration.

1. Purger le tube entéral avec 5 ml d'eau.
2. Administrer la dose requise de suspension orale d'Oméprazole à l'aide d'un appareil de mesure approprié.
3. Purger le tube entéral avec 5 ml d'eau.

Ce produit peut être utilisé avec des tubes nasogastriques (NG) en polyuréthane et PVC et des tubes de gastrostomie endoscopique percutanée (PEG) de taille 6 Fr à 16 Fr. Pour le plus petit diamètre de tube

(6 Fr), un plus petit débit de 2ml peut être utilisé pour les très jeunes enfants, chez qui les restrictions de consommation de liquides peuvent être pertinentes.

Tout produit médical non utilisé ou déchet doit être jeté conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Xeolas Pharmaceuticals Limited
Hamilton Building,
DCU, Glasnevin
Dublin 9.
IRLANDE

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE660967

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

Date de première autorisation: 01/2023

RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION : 02/09/2024

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 10/2024