PHARMACIE Jules Verne

ANSM - Mis à jour le : 13/01/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

OMEPRAZOLE ARROW CONSEIL 20 mg, gélule gastro-résistante

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Oméprazole..... 20,00 mg

Pour une gélule gastro-résistante

Excipient à effet notoire : saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule gastro-résistante.

Gélule de taille « 4 » (environ 14,3 mm ± 0,3 mm) à tête bleue et corps blanc, contenant des granules sphériques blanc à blanc crème.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des symptômes du reflux gastro-œsophagien (par exemple pyrosis, régurgitations acides) chez l'adulte.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée est de 1 gélule par jour.

La durée du traitement est de 14 jours.

La prise des gélules pendant 2 ou 3 jours consécutifs peut être nécessaire pour l'obtention d'une amélioration des symptômes.

La majorité des patients obtiennent un soulagement complet des brûlures d'estomac en 7 jours.

Une fois les symptômes disparus, le traitement doit être arrêté.

Populations particulières

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

Les patients atteints d'insuffisance hépatique doivent consulter un médecin avant de prendre OMEPRAZOLE ARROW CONSEIL (voir rubrique 5.2).

Sujets âgés

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

Population pédiatrique

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

Mode d'administration

Il est recommandé de prendre les gélules d'OMEPRAZOLE ARROW CONSEIL le matin, et des 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

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, hématémèse 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.

Il est conseillé au patient de prendre un avis médical en cas de :

- antécédents d'ulcère gastrique ou de chirurgie digestive,
- traitement symptomatique continu contre l'indigestion ou les brulures d'estomac depuis 4 semaines ou plus,
- jaunisse ou de maladie hépatique grave,
- apparition de nouveaux symptômes ou modification récente de symptômes chez des patients âgés de plus de 55 ans.

Les patients souffrant de troubles persistants et récidivants de type digestion difficile (dyspepsie) ou brûlures d'estomac (pyrosis) doivent régulièrement consulter leur médecin. Plus particulièrement, les patients âgés de plus de 55 ans prenant quotidiennement un médicament en automédication (non soumis à prescription médicale) en raison d'une digestion difficile ou de brûlures d'estomac doivent en informer leur pharmacien ou leur médecin.

L'oméprazole ne doit pas être pris à titre préventif.

L'association concomitante d'atazanavir avec des inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). Si l'association de l'atazanavir avec un inhibiteur de la pompe à protons est jugée indispensable, une surveillance clinique étroite (par exemple : 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 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.

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 possiblement par *Clostridium difficile* chez les patients hospitalisés (voir rubrique 5.1).

Chez les patients nécessitant un traitement prolongé ou en cas d'association des IPP avec de la digoxine ou avec des médicaments pouvant induire une hypomagnésémie (par exemple des diurétiques), un dosage du taux de magnésium sanguin doit être envisagé par les professionnels de santé avant de commencer le traitement par l'IPP puis régulièrement pendant 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.

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 de très rares cas de LECS. Si des lésions surviennent, en particulier sur les zones de la peau exposées au soleil, et si elles sont accompagnées d'arthralgies, le patient doit consulter un médecin rapidement et le professionnel de la santé devrait envisager l'arrêt d'OMEPRAZOLE ARROW CONSEIL. L'apparition d'un LECS après un traitement antérieur avec 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 l’oméprazole doit être interrompu au moins 5 jours avant de mesurer le taux de CgA (voir rubrique 5.1). Si les taux de CgA et de gastrine ne se sont pas normalisés après la mesure initiale, les mesures doivent être répétées 14 jours après l’arrêt du traitement par inhibiteur de la pompe à protons.

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient du saccharose. 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 des études menées chez des sujets sains ont montré une interaction pharmacocinétique (PK)/pharmacodynamique (PD) entre le clopidogrel (pour une dose de charge de 300 mg, suivie d’une dose d’entretien de 75 mg par jour) et l’oméprazole (80 mg par

jour par voie orale) entraînant une diminution moyenne de 46 % de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel et entraînant une diminution de l'inhibition maximale de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP) de 16 % en moyenne.

Des données contradictoires sur les conséquences cliniques d'une interaction PK/PD de l'oméprazole en termes d'événements cardiovasculaires majeurs ont été rapportées à la fois dans les études observationnelles et cliniques.

Par mesure de précaution, l'utilisation concomitante d'oméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée (voir rubrique 4.4).

+ Autres substances actives

L'absorption du posaconazole, de l'erlotinib, du kétoconazole et de l'itraconazole est significativement diminuée et l'efficacité clinique peut donc être affaiblie.

L'association concomitante du posaconazole et de l'erlotinib avec l'oméprazole doit être évitée.

Substances actives métabolisées par le CYP2C19

L'oméprazole est un inhibiteur modéré du CYP2C19, 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

Une augmentation des concentrations de méthotrexate a été observée chez certains patients en cas d'administration concomitante de méthotrexate avec les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Lors de l'administration de fortes doses de méthotrexate, un arrêt provisoire du traitement par oméprazole peut être nécessaire.

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

Inhibiteurs du CYP2C19 et/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. Fertilité, 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 conduites chez l’animal avec un mélange racémique d’oméprazole, administré par voie orale, n’indiquent pas d’effets sur la fertilité.

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

OMEPRAZOLE ARROW CONSEIL n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Cependant, 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

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 indésirables cutanées sévères (SCAR), incluant le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET), la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et

symptômes systémiques (DRESS) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été rapportées en association avec le traitement par oméprazole (voir rubrique 4.4).

Tableau 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 (? 1/10), fréquent (? 1/100 à 1/10), peu fréquent (? 1/1000 à 1/100), rare (? 1/10 000 à 1/1000), très rare (1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Fréquence et classe de système d'organes	**Effets indésirables**
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare :	Leucopénie, thrombocytopénie
Très rare :	Agranulocytose, pancytopénie
Affections du système immunitaire	
Rare :	Réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angioedème et réaction/choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare :	Hyponatrémie
Indéterminée :	Hypomagnésémie, une hypomagnésémie sévère peut conduire à une hypocalcémie. Une hypomagnésémie peut également être associée à une hypokaliémie.
Affections psychiatriques	
Peu fréquent :	Insomnie
Rare :	Agitation, confusion, dépression
Très rare :	Agressivité, hallucinations
Affections du système nerveux	
Fréquent :	Céphalées
Peu fréquent :	Etourdissement, 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
Indéterminée :	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 préexistante
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent :	Dermatite, prurit, rash, urticaire
Rare :	Alopécie, photosensibilité, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
Très rare :	Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), nécrolyse épidermique toxique (NET)
Fréquence indéterminée :	Lupus érythémateux cutané subaigu (voir rubrique 4.4).
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent :	Fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres
Rare :	Arthralgies, myalgies
Très rare :	Faiblesses musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare :	Néphrite tubulo-interstitielle (avec évolution possible vers une insuffisance rénale)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très rare :	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent :	Malaise, œdème périphérique
Rare :	Augmentation de la 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 évènements 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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/

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 2400 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'acidité, 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.

Effets 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 duodénal, 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 duodénal.

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.

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 intragastriques 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 *Campylobacter* et possiblement par *Clostridium difficile* chez les patients hospitalisés.

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 concentrations sériques de la gastrine a été observée chez certains patients (à la fois des adultes et des enfants) traités au long cours avec l'oméprazole. Les résultats sont considérés comme étant non cliniquement significatifs.

Population pédiatrique

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 reflux gastro-œsophagien 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.

Efficacité clinique

Deux études multicentriques comparatives (Allgood 2005) menées chez plus de 3000 patients atteints de pyrosis fréquent, traités en automédication par l'oméprazole magnésium 20 mg à raison de 1 comprimé par jour pendant 14 jours a montré l'absence de pyrosis pendant 24 heures après chaque prise. Ces études étaient en double aveugle, randomisées, en groupes parallèles *versus* placebo et de méthodologie identique.

Les patients sélectionnés devaient avoir au moins 2 épisodes de pyrosis par semaine.

L'efficacité était évaluée après 24 heures, à 14 jours de traitement et sur la période complète des 14 jours de traitement.

Dans le groupe oméprazole magnésium 20 mg, après le premier jour de traitement, la disparition totale du pyrosis pendant 24 heures a été observée chez 49,7 % des patients dans la première étude et 46,8 % dans la seconde étude et plus de 80 % des patients avaient une amélioration de leur symptomatologie en n'ayant plus qu'un pyrosis modéré.

Après 14 jours de traitement, la disparition totale du pyrosis pendant 24 heures a été observée chez 69,7 % des patients dans la première étude et 73,0 % dans la seconde étude.

Sur la période complète de 14 jours de traitement, la disparition totale du pyrosis pendant 24 heures a été observée chez 64,4 % des patients dans la première étude et 67,8 % dans la seconde étude.

L'oméprazole magnésium 20 mg était significativement plus efficace que le placebo pour les pyrosis nocturnes durant les 14 jours de l'étude (p0,001).

La supériorité de l'oméprazole *versus* placebo et anti-H2 a été démontrée de manière constante, de même qu'une non-infériorité *versus* les autres inhibiteurs de la pompe à protons. Les taux de soulagement des symptômes de reflux acide ont été largement indépendants du stade initial du reflux gastro-œsophagien.

Dans une étude (Venables 1997) comparant oméprazole 20 mg, oméprazole 10 mg (1 fois par jour) et ranitidine (anti-H2) 150 mg (2 fois par jour), le traitement par l'oméprazole montrait une diminution des symptômes significativement plus importante que la ranitidine et ceci indépendamment du dosage, et le dosage à 20 mg par jour était plus efficace que celui à 10 mg après 4 semaines de traitement.

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.

Elimination

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 (par exemple : sulfone).

Il n'a pas été mis en évidence d'effet sur la sécrétion acide gastrique par les métabolites de l'oméprazole.

Populations spécifiques

Insuffisance 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.

Insuffisance rénale

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

Sujets âgés

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

Population pédiatrique

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études chez le rat traité à long terme avec de l'oméprazole ont montré une hyperplasie des cellules ECL gastriques et des tumeurs carcinoïdes. Ces modifications sont le résultat d'une hypergastrinémie prolongée, secondaire à l'inhibition acide.

Des observations similaires ont été faites après traitement avec des antagonistes du récepteur H2, des inhibiteurs de la pompe à protons, et après fundectomie partielle. De ce fait, ces changements ne résultent pas d'un effet direct d'une quelconque substance active individuelle.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Sphères de sucre (composées de saccharose et d'amidon de maïs), hydroxyde de magnésium, amidon de maïs, hydrogénophosphate de sodium, hypromellose, laurylsulfate de sodium, mannitol (E421), glycolate d'amidon sodique (Type A), talc, dioxyde de titane (E171), macrogol 6000, polysorbate 80, dispersion à 30 % de copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1).

Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171), laque aluminique d'indigotine (E132).

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.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes PVC/PE/PVdC-Alu de 7 ou 14 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 MARCHE

arrow generiques
26 AVENUE TONY GARNIER
69007 LYON

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

- 34009 302 986 9 5 : 7 gélules sous plaquettes (PVC/PE/PVdC-Alu).
- 34009 302 987 0 1 : 14 gélules sous plaquettes (PVC/PE/PVdC-Alu).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.