ANSM - Mis à jour le : 19/07/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

OMEPRAZOLE SANDOZ CONSEIL 20 mg, gélule gastro-résistante

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Oméprazole..... 20 mg

Pour une gélule gastro-résistante.

Excipient à effet notoire : chaque gélule gastro-résistante contient jusqu'à 39.9 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule gastro-résistante.

Gélule avec une tête et un corps blancs contenant des granulés blanchâtres à beige clair.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

OMEPRAZOLE SANDOZ CONSEIL est indiqué dans le traitement des symptômes du reflux (par exemple brûlures, régurgitations acides) chez l'adulte.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est de 20 mg une fois par jour pendant 14 jours.

Il peut être nécessaire de poursuivre le traitement pendant 2 ou 3 jours consécutifs pour l'obtention d'une amélioration des symptômes.

La majorité des patients obtiennent un soulagement complet des brûlures d'estomac dans les 7 jours. Une fois la disparition complète des symptômes, le traitement doit être arrêté.

Population particulière

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

Les patients présentant une insuffisance hépatique doivent être conseillés par le médecin avant de prendre OMEPRAZOLE SANDOZ 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 gastro-résistantes d'OMEPRAZOLE SANDOZ CONSEIL 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

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 (tels 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.

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 (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 risque 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.

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.

Hypomagnésémie

Des cas d'hypomagnésémies sévères ont été rapportés chez des patients traités par 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. L'hypomagnésémie peut se manifester par des signes cliniques graves tels que fatigue, tétanie, bouffées délirantes, convulsions, sensations vertigineuses, arythmie ventriculaire mais elle peut débuter de façon insidieuse et passer inaperçue. Chez la plupart des patients, l'hypomagnésémie s'est améliorée après supplémentation en magnésium et arrêt de l'IPP.

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.

Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à fortes doses et sur une durée prolongée (> 1 an), peuvent augmenter modérément le risque de fracture de la hanche, du poignet et des vertèbres, principalement chez les patients âgés ou en présence d'autres facteurs de risque identifiés. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40 %. Cette augmentation peut être en partie due à d'autres facteurs de risque. Les patients présentant un risque d'ostéoporose doivent être pris en charge conformément aux recommandations en vigueur, et recevoir un apport approprié en vitamine D et en 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 OMEPRAZOLE SANDOZ CONSEIL. 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 OMEPRAZOLE SANDOZ CONSEIL 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.

Les patients avec des symptômes d'indigestion ou de brûlures d'estomac se répétant sur le long terme doivent voir leur médecin à intervalles réguliers. Plus particulièrement, les patients âgés de plus de 55 ans prenant de manière quotidienne des médicaments OTC (« over-the counter »,

non soumis à prescription médicale) contre l'indigestion ou les brûlures d'estomac doivent en informer leur pharmacien ou médecin.

Les patients doivent être informés qu'une consultation chez un médecin est nécessaire si :

- ils ont eu précédemment un ulcère gastrique ou ont subi une opération gastro-intestinale,
- ils sont sous traitement symptomatique continu contre l'indigestion ou les brûlures d'estomac depuis 4 semaines ou plus,
- ils ont une jaunisse ou une maladie hépatique grave,
- ils sont âgés de plus de 55 ans avec de nouveaux symptômes ou qui ont changé récemment.

Les patients ne doivent pas prendre l'oméprazole comme traitement préventif.

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

OMEPRAZOLE SANDOZ CONSEIL 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 gastro-résistante, 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 avec 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 administré seul.

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 (dose de charge de 300mg / suivie d'une dose d'entretien de 75mg par jour) et l'oméprazole (80 mg par jour par voie orale) entrainant une diminution moyenne de 46 % de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel et entrainant 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 diminuée. 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 de 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 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 des 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 plus que doublé 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 événement 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

Il est peu probable qu'OMEPRAZOLE SANDOZ CONSEIL 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

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	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare :	Leucopénie, thrombopénie
Très rare :	Agranulocytose, pancytopénie
Affections du système immunitaire	
Rare :	Réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angiœdème et réaction/choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare :	Hyponatrémie
Fréquence indéterminée :	Hypomagnésémie. Une hypomagnésémie sévère peut entraîner 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 :	Etourdissements, 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	

Fréquence et classe de système d'organes	Effet indésirable
Fréquent :	Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées/vomissements, polypes des glandes fundiques (bénins)
Rare :	Sécheresse buccale, stomatite, candidose gastro-intestinale
Fréquence 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, nécrolyse épidermique toxique
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 :	Néphrites tubulo-interstitielles (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

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'informations disponibles relatives 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 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, médicaments pour ulcère peptique et reflux gastro-oesophagien (RGO), inhibiteurs de la pompe à protons. Code ATC : A02BC1

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 permet 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.

Aucun effet de tachyphylaxie n’a été observé lors de traitements par oméprazole.

Autres effets liés à l’inhibition de la sécrétion 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 *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.

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.

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 particulières

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).

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

Sphères de sucre (contient du saccharose et de l'amidon de maïs), hypromellose, laurylsulfate de sodium, oxyde de magnésium lourd, povidone K25, talc, acide méthacrylique - copolymère d'acrylate d'éthyle 1 :1 (dispersion 30 %), citrate de triéthyle.

Enveloppe de la gélule

Gélatine, dioxyde de titane (E 171).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans

Pour le flacon en PEHD :

Durée de conservation après première ouverture : 100 jours.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

Pour la plaquette :

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

Pour le flacon en PEHD

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

Pour les précautions de conservation après ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

7 et 14 gélules gastro-résistantes sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).

7, 10 et 14 gélules gastro-résistantes en flacon blanc (PEHD) muni d'un bouchon à vis (PP) avec fermeture sécurité-enfant ou avec une bague d'inviolabilité et contenant un dessiccant (capsule de gel de silice).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SANDOZ
49 AVENUE GEORGES POMPIDOU
92300 LEVALLOIS-PERRET

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

- 34009 224 213 8 4 : 7 gélules sous plaquette (Aluminium/Aluminium).
- 34009 224 214 4 5 : 14 gélules sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 224 215 0 6 : 7 gélules en flacon (PEHD) avec un bouchon à vis (polypropylène) et une sécurité enfant et contenant un dessiccant.
- 34009 224 216 7 4 : 14 gélules en flacon (PEHD) avec un bouchon à vis (polypropylène) et une sécurité enfant et contenant un dessiccant.

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.