

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dafrazol®

Oméprazol

1.1 Dosage 20 mg

1.2 Forme pharmaceutique gélule gastro-résistante

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 20 mg d'oméprazole.

Excipient à effet notoire : saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION

Gélule gastro-résistante,

Capsule jaune/verte contenant micro pellets sphériques blanchâtres gastro-résistantes.

Présentations

Boîtes de 14 et de 28 gélules.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adultes

- Traitement des ulcères duodénaux.
- Prévention des récurrences d'ulcères duodénaux.
- Traitement des ulcères gastriques.
- Prévention des récurrences d'ulcères gastriques.

- En association avec des antibiotiques appropriés, éradication de *Helicobacter pylori* dans la maladie ulcéreuse gastroduodénale.
- Traitement des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- Prévention des ulcères gastriques et duodénaux à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque.
- Traitement de l'œsophagite de reflux.
- Prise en charge à long terme des patients guéris d'une œsophagite de reflux.
- Traitement du reflux gastro-œsophagien symptomatique.
- Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison.

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

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

Enfants de plus de 4 ans et adolescents

- Traitement des ulcères duodénaux dus à *H. pylori* en association avec des antibiotiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes

- Traitement des ulcères duodénaux

La dose recommandée chez les patients ayant un ulcère duodéal évolutif est Dafrazol 20 mg une fois par jour. Chez la plupart des patients, la guérison survient en deux semaines. Pour les personnes qui ne seraient pas totalement guéries après la première cure, la guérison survient habituellement au cours d'une période de traitement supplémentaire de deux semaines. Dans les cas d'ulcère duodéal réfractaire aux autres schémas thérapeutiques, la dose recommandée chez les

adultes est de deux capsules de Dafrazol 20 mg, une fois par jour. La guérison se produit habituellement en 4 semaines chez ces patients.

- Prévention des récurrences des ulcères duodénaux

Pour la prévention des récurrences de l'ulcère duodéal chez les patients non porteurs de *H. pylori* ou lorsque l'éradication de *H. pylori* n'est pas possible, la dose recommandée est 20 mg de Dafrazol une fois par jour. En cas d'échec thérapeutique, la dose peut être augmentée à deux capsules de Dafrazol 20 mg, une fois par jour.

- Traitement des ulcères gastriques

La dose recommandée est 20 mg de Dafrazol une fois par jour. Chez la plupart des patients, la guérison survient dans les 4 semaines. Chez les patients non guéris après le traitement initial, la guérison sera obtenue au cours des 4 semaines supplémentaires de traitement. Chez les patients faiblement répondeurs, la dose recommandée est de deux capsules de Dafrazol 20 mg, une fois par jour et la guérison est généralement obtenue dans les 8 semaines.

- Prévention des récurrences des ulcères gastriques

Pour la prévention de la récurrence chez les patients faiblement répondeurs, la dose recommandée est 20 mg de Dafrazol une fois par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée à deux capsules de Dafrazol 20 mg, une fois par jour.

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

Pour l'éradication de *H. pylori*, le choix des antibiotiques devra prendre en compte la tolérance individuelle du patient et devra tenir compte des profils de résistance locaux, régionaux et nationaux, ainsi que des recommandations en vigueur.

- Dafrazol 20 mg + clarithromycine 500 mg + amoxicilline 1 000 mg, chacun deux fois par jour pendant une semaine, ou
- Dafrazol 20 mg + clarithromycine 250 mg (ou 500 mg) + métronidazole 400 mg (ou 500 mg ou tinidazole 500 mg), chacun deux fois par jour pendant une semaine, ou

- Dafrazol 2 capsules de 20 mg une fois par jour avec l'amoxicilline 500 mg et le métronidazole 400 mg (ou 500 mg ou tinidazole 500 mg) chacun des deux trois fois par jour pendant une semaine.

Pour tous ces schémas, la thérapie peut être répétée si le patient est encore porteur de *H. pylori*.

- Traitement des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'AINS

Pour le traitement des ulcères gastriques et duodénaux induits par les AINS, la dose recommandée est 20 mg de Dafrazol une fois par jour. Chez la plupart des patients, la guérison survient dans les 4 semaines. Chez les patients non guéris après le traitement initial, la guérison sera obtenue au cours des 4 semaines supplémentaires de traitement.

- Prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risque

Pour la prévention des ulcères gastriques ou duodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risque (âge > 60 ans, antécédents d'ulcères gastriques et duodénaux, antécédent d'hémorragie digestive haute) la dose recommandée est 20 mg de Dafrazol une fois par jour.

- Traitement de l'œsophagite par reflux

La dose recommandée est 20 mg de Dafrazol une fois par jour. Chez la plupart des patients, la guérison survient dans les 4 semaines. Chez les patients non guéris après le traitement initial de 4 semaines, la guérison sera obtenue au cours de 4 semaines supplémentaires de traitement.

Chez les patients ayant une œsophagite sévère, la dose recommandée est de 2 capsules de Dafrazol 20 mg une fois par jour, et la guérison est généralement obtenue dans les 8 semaines.

- Traitement du reflux gastro-œsophagien symptomatique

La dose recommandée est 20 mg de Dafrazol par jour, éventuellement augmentée à 2 capsules de Dafrazol 20 mg par jour en cas de réponse inadéquate. Si les symptômes ne sont pas contrôlés après 4 semaines de traitement, des investigations supplémentaires sont recommandées.

- Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison

Chez les patients ayant un syndrome de Zollinger-Ellison, la posologie doit être ajustée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps que nécessaire. La dose initiale recommandée est 60 mg d'oméprazole une fois par jour (3 capsules de Dafrazol 20 mg). Tous les patients ayant une maladie sévère et une réponse inadaptée aux autres traitements ont été efficacement contrôlés, et plus de 90 % d'entre eux ont été maintenus à des doses comprises entre 20 et 120 mg d'oméprazole par jour. Quand la dose quotidienne dépasse 80 mg par jour, la dose quotidienne devra être divisée et donnée en 2 prises.

Population pédiatrique

Les enfants à partir d'un an et ≥ 10 kg

- Traitement de l'œsophagite par reflux (la durée du traitement est de 4 à 8 semaines).
- Traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-œsophagien: (la durée du traitement est de 2 à 4 semaines. Si les symptômes ne sont pas contrôlés après 2 à 4 semaines de traitement, des investigations supplémentaires sont recommandées).

Les posologies recommandées sont les suivantes:

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

Âge	Poids	Posologie
		La posologie peut être augmentée à 40 mg une fois par jour si nécessaire.

Les enfants de plus de 4 ans et adolescents

- Traitement de l'ulcère duodénal consécutif à une infection par *H. pylori*: Lors du choix des antibiotiques à utiliser, il conviendra de tenir compte des recommandations officielles locales, régionales et nationales, concernant la résistance bactérienne, la durée du traitement (le plus souvent 7 jours, mais cette durée peut atteindre parfois 14 jours), et l'utilisation adéquate de ces antibiotiques.
- Le traitement devra être surveillé par un spécialiste.

Les posologies recommandées sont les suivantes:

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

Populations particulières

- Insuffisance rénale. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale.
- Insuffisance hépatique. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, une dose journalière de 10 mg-20 mg peut suffire.
- Population gériatrique (>65 ans). Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Mode d'administration

Il est recommandé de prendre les capsules de Dafrazol le matin, de préférence à jeun, et de les avaler en entier avec un demi-verre d'eau. Les capsules ne doivent être ni mâchées ni croquées.

Pour les patients ayant des difficultés de déglutition et les enfants, les capsules peuvent être ouvertes et le contenu peut être avalé 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.

Une alternative consiste pour les patients à sucer la capsule et à avaler les granules avec un demi-verre d'eau. Les granules à enrobage entérique ne doivent pas être mâchés.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'oméprazole, 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 en même temps que le nelfinavir.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- En présence de tout symptôme alarmant (p. ex. perte de poids importante et involontaire, vomissements répétés, dysphagie, hématurie ou méléna) et en cas de suspicion ou de présence d'un ulcère gastrique, l'éventualité d'une lésion maligne doit être écartée car le traitement peut atténuer les symptômes et retarder le diagnostic.
- L'association concomitante d'atazanavir avec des inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas recommandée. Si l'on juge inévitable l'association d'atazanavir avec un inhibiteur de la pompe à protons, une surveillance clinique étroite (p. ex. de la charge virale) est recommandée en même temps qu'un passage de la dose d'atazanavir à 400 mg avec adjonction de 100 mg de ritonavir ; il ne faut pas dépasser 20 mg d'oméprazole.
- L'oméprazole, comme tous les médicaments anti-sécrétoires gastriques acides, peut réduire l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine), en raison de l'hypo- ou achlorhydrie. Ceci devra être pris en compte lors d'un traitement au long cours chez les patients disposant de réserves réduites ou présentant des facteurs de risques de diminution de l'absorption de la vitamine B12.
- L'oméprazole est un inhibiteur du CYP2C19. Au début ou à la fin d'un traitement par ce médicament, il faut envisager la possibilité d'interactions avec des médicaments métabolisés par le CYP2C19.
- Une interaction entre le clopidogrel et l'oméprazole a été observée. La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. Par précaution, l'utilisation concomitante d'oméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée.
- Une hypomagnésémie sévère a été rapportée chez les patients traités avec des IPP tels qu'oméprazole durant au moins trois mois et dans la majorité des cas durant un an. Des manifestations sévères d'hypomagnésémie telles que fatigue, tétanie, délire, convulsions, vertiges et arythmies ventriculaires peuvent se produire mais elles peuvent commencer d'une manière insidieuse et ne pas être remarquées. Chez la majorité des patients affectés, l'hypomagnésémie s'est améliorée après l'administration de magnésium et l'interruption des IPP. Une hypomagnésémie sévère peut entraîner une hypocalcémie. Une hypomagnésémie peut également être associée à une hypokaliémie

- Chez les patients qui seront traités pour une longue période ou qui prennent des IPP en association avec de la digoxine ou des médicaments pouvant causer une hypomagnésémie (p. ex. diurétiques), les professionnels de la santé doivent en tenir compte qu'ils doivent mesurer les taux de magnésium avant de débiter un traitement avec des IPP et périodiquement au cours du traitement.
- Les inhibiteurs de pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à doses élevées et durant de longues périodes (> 1 an), peuvent modérément augmenter le risque de fracture au niveau de la hanche, du poignet et de la colonne vertébrale, principalement chez les sujets âgés ou en présence d'autres facteurs de risque reconnus. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de pompe à protons puissent augmenter le risque global de fractures de 10-40 %. Une partie de cette augmentation peut être due à d'autres facteurs de risque.
- Les patients à risque d'ostéoporose doivent recevoir des soins conformes aux recommandations cliniques actuelles et doivent avoir des apports de vitamine D et de calcium adéquats.
- Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS). Les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés à des cas très occasionnels de LECS. Si des lésions se développent, notamment au niveau de régions cutanées exposées au soleil, et si elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient devra rapidement consulter un médecin et le professionnel de la santé devra envisager d'arrêter Dafrazol. La survenue de LECS après un traitement antérieur 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 Dafrazol doit être interrompu au moins 5 jours avant de mesurer le taux de CgA. 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 gélules Dafrazol contiennent du saccharose (environ 50 mg par capsule). 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.

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 gastrique au cours du traitement par oméprazole pourrait augmenter ou réduire l'absorption de substances actives quand cette absorption dépend du pH gastrique.

- **Nelfinavir, atazanavir**

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

L'administration concomitante d'oméprazole avec le nelfinavir est contre-indiquée.

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 et d'atazanavir est déconseillée.

L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) et d'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg à des volontaires en bonne santé entraînait une diminution de 75 % de l'exposition à l'atazanavir.

L'augmentation de la 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 d'études chez des sujets sains ont montré une interaction pharmacocinétique (PK)/ pharmacodynamique (PD) entre le clopidogrel (300 mg en dose de charge/75 mg par jour en dose de maintien) et l'oméprazole (80 mg par jour p.o) entraînant une exposition diminuée au métabolite actif du clopidogrel de 46% en moyenne, et entraînant une diminution de l'inhibition maximale (induite par l'ADP) de l'agrégation plaquettaire de 16% en moyenne.

Par précaution, l'utilisation concomitante d'oméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée.

- **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 la CYP2C19

L'oméprazole est un inhibiteur modéré de la CYP2C19, la principale enzyme métabolisante de l'oméprazole. Dès lors, le métabolisme des substances actives administrées en concomitance et traitées, elles aussi, par le CYP2C19 peut s'en trouver altéré et l'exposition systémique à ces substances peut augmenter. Des exemples de tels médicaments sont la warfarine et d'autres antagonistes de la vitamine K, le cilostazol, le diazépam et la phénytoïne.

- **Cilostazol**

- L'administration, dans le cadre d'une étude croisée, de doses de 40 mg d'oméprazole à des sujets en bonne santé augmentait la C_{max} et

l'ASC du cilostazol de 18 et 26 % respectivement, et celles de l'un de ses métabolites actifs de 29 et 69 %.

○ **Phénytoïne**

- Une surveillance de la concentration plasmatique de phénytoïne est recommandée pendant les deux premières semaines qui suivent l'instauration du traitement par oméprazole et, si on ajuste la dose de phénytoïne, une surveillance et un nouvel ajustement de la dose s'imposent à la fin du traitement par oméprazole.

Mécanisme inconnu

● **Saquinavir**

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**

On a signalé que l'administration concomitante d'oméprazole augmentait les taux sériques de tacrolimus. Il faut renforcer la surveillance des concentrations de tacrolimus, ainsi que celle de la fonction rénale (clairance de la créatinine), et ajuster la dose de tacrolimus si nécessaire.

● **Méthotrexate**

Lorsque le méthotrexate est administré en association avec des inhibiteurs de la pompe à protons, on a rapporté une augmentation des taux de méthotrexate chez certains patients. Lors de l'administration de méthotrexate à fortes doses, un arrêt temporaire de l'oméprazole devra éventuellement être envisagé.

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

● **Inhibiteurs du CYP2C19 et/ou du CYP3A4**

Comme l'oméprazole est métabolisé par le CYP2C19 et le CYP3A4, il est possible que des substances actives connues pour inhiber l'une ou l'autre de ces enzymes (comme la clarithromycine et le voriconazole) augmentent les taux sériques

d'oméprazole en ralentissant son métabolisme. 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 ayant 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 Grossesse, allaitement et fertilité

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 réalisées sur les animaux avec le mélange racémique, oméprazole, administré par voie orale, n'ont montré aucun effet sur la fertilité.

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

Il est peu probable que l'oméprazole affecte l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Des effets indésirables tels qu'étourdissements et troubles

visuels peuvent se produire. Si cela est le cas, les patients ne doivent pas conduire de véhicules automobiles ou utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés avec oméprazole sont définies comme suit :

- très fréquent ($\geq 1/10$),
- fréquent (de $\geq 1/100$ à $< 1/10$),
- peu fréquent (de $\geq 1/1000$ à $< 1/100$),
- rare (de $\geq 1/10000$ à $< 1/1000$),
- très rare ($< 1/10000$),
- fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Classe de système d'organes	Réaction médicamenteuse indésirable
Fréquence	
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Leucopénie, thrombopénie
Très rare	Agranulocytose, pancytopénie
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions d'hypersensibilité, p. ex. fièvre, angio-œdème et réaction/choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare	Hyponatrémie
Fréquence indéterminée	Hypomagnésémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Insomnie
Rare	Agitation, confusion, dépression
Très rare	Agressivité, hallucinations
Affections du système nerveux	

Classe de système d'organes	Réaction médicamenteuse indésirable
Fréquence	
Fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Étourdissements, paresthésie, somnolence
Rare	Troubles du goût
Affections oculaires	
Rare	Vision brouillée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Douleur abdominale, constipation, diarrhée, flatulences, nausées/vomissements, polypes des glandes fungiques (bénins)
Rare	Bouche sèche, 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 des patients déjà atteints d'une maladie hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Dermatite, prurit, éruption cutanée, urticaire
Rare	Alopécie, photosensibilité
Très rare	Érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell
Fréquence indéterminée	Lupus érythémateux cutané subaigu
Affections musculo-squelettiques et systémiques	

Classe de système d'organes	Réaction médicamenteuse indésirable
Fréquence	
Peu fréquent	Fractures de la hanche, du poignet ou de vertèbres
Rare	Arthralgie, myalgie
Très rare	Faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare	Néphrite interstitielle
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 transpiration

Population pédiatrique

L'innocuité de l'oméprazole a été évaluée sur un total de 310 enfants âgés de 0 à 16 ans, atteints d'une maladie relative à l'acidité. Il existe des données limitées sur l'innocuité à long terme recueillies chez 46 enfants qui, dans une étude clinique consacrée à l'oesophagite érosive sévère, suivaient une thérapie d'entretien par oméprazole pendant des périodes allant jusqu'à 749 jours. Le profil d'événements indésirables était généralement semblable à celui observé chez l'adulte lors de traitements menés aussi bien à court qu'à long terme. Il n'y a pas de données à long terme sur les effets du traitement par oméprazole sur la puberté et la croissance.

4.9 Surdosage

On dispose de peu de renseignements sur les effets du surdosage en oméprazole chez l'homme. Dans la littérature, des prises allant jusqu'à 560 mg ont été décrites, ainsi que d'occasionnelles prises uniques de doses orales atteignant jusqu'à 2400 mg d'oméprazole (120 fois la dose clinique recommandée habituelle). Nausées,

vomissements, étourdissements, 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 ont été transitoires, et on n'a rapporté aucune complication grave. La vitesse d'élimination était inchangée (cinétique du premier ordre) lors de l'augmentation des doses.

Le traitement, s'il est nécessaire, est symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour les troubles acides, médicaments pour les ulcères peptiques et le reflux gastro-oesophagien, inhibiteurs de la pompe à protons.

Code ATC : A02BC01.

Mécanisme d'action

L'oméprazole 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, concentrée puis convertie en sa forme active dans le milieu hautement acide des canalicules intracellulaires de la cellule pariétale, où il inhibe l'enzyme H^+K^+ -ATPase, appelée pompe à protons. Cet effet sur la dernière étape du processus de formation d'acide gastrique dépend de la dose et entraîne une inhibition hautement efficace de la sécrétion d'acide, tant basale que stimulée, et ce quel que soit le stimulus.

Effets pharmacodynamiques

Effet sur la sécrétion acide gastrique

Une prise orale d'oméprazole une fois par jour entraîne une inhibition rapide et efficace de la sécrétion acide gastrique sur 24 heures avec un maximum d'effet obtenu après 4 jours de traitement.

Sous oméprazole 20 mg, une réduction moyenne d'au moins 80 % de l'acidité gastrique de 24 heures se maintient ensuite chez les patients qui présentent un ulcère duodénal, tandis que la baisse moyenne du débit maximal d'acide après stimulation par la pentagastrine atteint environ 70 % 24 heures après l'administration.

Une prise orale d'oméprazole 20 mg maintient un pH gastrique ≥ 3 pendant en moyenne 17 heures sur une période de 24 heures chez les patients ayant un ulcère duodénal.

En conséquence de la réduction de la sécrétion d'acide et de l'acidité gastrique, l'oméprazole réduit/normalise l'exposition de l'œsophage à l'acide parallèlement à sa dose chez les patients qui présentent un reflux gastro-oesophagien. L'inhibition de la sécrétion d'acide est liée à l'aire sous la courbe (ASC) qui décrit l'évolution de la concentration plasmatique d'oméprazole en fonction du temps, et non pas à la concentration plasmatique immédiate réelle.

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

Effet sur *Helicobacter pylori*

H. pylori est associé à la maladie ulcéreuse gastroduodénale. Cette bactérie constitue un facteur majeur d'apparition de gastrite. L'action conjuguée de *H. pylori* et de l'acide gastrique influe fortement sur le développement de la maladie ulcéreuse gastroduodénale.

H. pylori est un facteur important dans le développement de la gastrite atrophique, associée à une augmentation du risque de développer un cancer gastrique.

L'éradication de *H. pylori* par l'administration d'oméprazole et d'antimicrobiens est associée à des taux élevés de guérison et de rémission à long terme des ulcères gastroduodénaux. Les bithérapies ont été testées et se sont révélées moins efficace

que les trithérapies. Les bithérapies peuvent cependant être envisagées en cas d'hypersensibilité connue empêchant l'utilisation des trithérapies.

Autres effets liés à l'inhibition de l'acide

Pendant un traitement à long terme, des kystes glandulaires gastriques ont été rapportés à une fréquence légèrement augmentée. Ces variations, conséquences physiologiques de la puissante inhibition de la sécrétion d'acide, sont bénignes et semblent réversibles.

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 gastriques normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Un traitement entraînant la diminution de l'acidité peut conduire à un risque légèrement augmenté d'infections gastro-intestinales, telles que les infections par *Salmonella* et par *Campylobacter* et, chez les patients hospitalisés, éventuellement à *Clostridium difficile*. Pendant le traitement par des médicaments anti-sécrétoires, la concentration sérique de gastrine augmente en réaction à la diminution de la sécrétion acide. De même, le taux de CgA augmente à cause de la diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation du taux de CgA peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines.

D'après des données publiées, la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons devrait être interrompue entre 5 jours et 2 semaines avant de mesurer le taux de CgA. Le but est de permettre un retour à la normale des taux de CgA qui auraient été artificiellement augmentés par la prise d'IPP.

Une augmentation du nombre de cellules ECL, éventuellement associée à l'augmentation des taux de gastrine sériques, a été observée chez certains patients (chez les enfants et chez les adultes) au cours d'un traitement par l'oméprazole sur le long terme. On considère que les conclusions tirées n'ont aucune pertinence clinique.

Population pédiatrique

Dans une étude non contrôlée menée 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-oesophagien ont été traités avec 0,5 mg, 1 mg ou 1,5 mg d'oméprazole/kg. La fréquence des épisodes de vomissements/régurgitation a diminué de 50 % après 8 semaines de traitement quelle que soit la dose.

Eradication de *H. pylori* chez l'enfant

Une étude clinique en double aveugle randomisée (étude Hélot) a conclu que l'administration d'oméprazole en association avec deux antibiotiques (amoxicilline et clarithromycine) était inoffensive et efficace dans le traitement de l'infection à *H. pylori* chez les enfants âgés de 4 ans ou plus atteints de gastrite : taux d'éradication de *H. pylori* : 74,2 % (23/31 patients) sous oméprazole + amoxicilline + clarithromycine contre 9,4 % (3/32 patients) sous amoxicilline + clarithromycine. On n'observait toutefois aucune preuve d'un quelconque bénéfice clinique sur le plan des symptômes dyspeptiques. Cette étude n'apporte aucune information concernant les enfants de moins de 4 ans.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'oméprazole et le magnésium d'oméprazole sont instables en milieu acide, et de ce fait l'administration orale se fait sous forme de granulés gastro-résistants en gélules ou comprimés. L'absorption de l'oméprazole est rapide, puisque les taux plasmatiques maximaux surviennent environ 1 à 2 heures après l'administration. 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 de nourriture n'a pas d'influence sur la biodisponibilité. La disponibilité systémique (biodisponibilité) d'une dose orale unique d'oméprazole est d'environ 40 %.

Après 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 complètement métabolisé par le système du cytochrome P450 (CYP). La fraction restante dépend d'un autre isoforme spécifique, le CYP3A4, responsable de la formation d'oméprazole sulfone. En conséquence de la haute affinité de l'oméprazole pour le CYP2C19, il existe potentiellement une inhibition compétitive et des interactions médicamenteuses métaboliques avec d'autres substrats du CYP2C19. En revanche, du fait de sa faible affinité pour le CYP3A4, l'oméprazole est incapable d'inhiber le métabolisme d'autres substrats dépendant du CYP3A4. 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 l'administration unquotidienne répétée de 20 mg d'oméprazole, l'ASC moyenne était de 5 à 10 fois plus grande chez les métaboliseurs lents que chez les sujets qui possédaient une enzyme CYP2C19 fonctionnelle (métaboliseurs rapides). Les concentrations plasmatiques maximales moyennes étaient également de 3 à 5 fois plus élevées. Ces constatations n'entraînent aucune implication sur la posologie de l'oméprazole.

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 complètement éliminé du plasma entre les administrations et il ne montre aucune tendance à l'accumulation quand il est administré une fois par jour. Près de 80 % 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). Aucun métabolite ne s'est avéré avoir un effet sur la sécrétion d'acide gastrique.

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 n'a montré aucune tendance à l'accumulation en administration unique quotidienne.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l'oméprazole, y compris la biodisponibilité systémique et la vitesse d'élimination, est inchangée chez les patients dont la fonction rénale est réduite.

Population gériatrique

La vitesse du métabolisme de l'oméprazole est quelque peu réduite chez les sujets âgés (75-79 ans).

Population pédiatrique

L'administration des doses recommandées à des enfants âgés d'un an ou plus entraînait des concentrations plasmatiques similaires à celles observées chez l'adulte. Chez les enfants de moins de 6 mois, la clairance de l'oméprazole est 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 variations sont le résultat d'une hypergastrinémie soutenue, secondaire à l'inhibition de la production d'acide. Des constatations similaires ont été faites après un traitement par des antagonistes des récepteurs H2 ou des inhibiteurs de la pompe à protons, ainsi qu'après une fundectomie partielle. Ces modifications ne résultent donc pas d'un effet direct d'une quelconque substance active.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

- Sphères de sucre (saccharose et amidon de maïs)
- Carboxyméthylamidon sodique
- Laurilsulphate de sodium
- Povidone
- Phthalate d'hypromellose
- Saccharose
- Hypromellose
- Mannitol
- Monoglycérides diacétylés
- Talc

Enveloppe de la gélule

- Gélatine
- Dioxyde de titane E171
- Oxyde de fer rouge E172
- QuiJaune de Quinoléine E104
- Indigotine E132.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Stabilité et conditions de conservation

Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature du conditionnement primaire et contenu de l'emballage extérieur

Gélule de taille N°2 – corps jaune, tête verte contenant des micro-pellets sphériques gastro-résistantes, blanche à blanchâtre sans odeur ni goût.

Les gélules sont conditionnées dans des plaquettes (blister) en aluminium/aluminium à raison de 7 capsules par blister.

Boîte de 14 capsules (2 plaquettes)

Boîte de 28 capsules (4 plaquettes)

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

7. INSCRIPTION À UNE LISTE DES SUBSTANCES VÉNÉNEUSES

Liste II.

8. FABRICANT

Nobel İlaç Sanayii ve Ticaret A.Ş.,

Sancaklar 81100 Düzce

Turquie.

9. TITULAIRE DE L'ENREGISTREMENT

Dafra Pharma GmbH,

Mühlenberg 7

4052 Bâle, Suisse.

10. DATE DE LA DERNIÈRE RÉVISION DU TEXTE

Juin 2019