

Module 1 : Dossier administratif

1.3 Informations sur le produit

1.3.1 Résumé des caractéristiques du produit (informations prescrites)

OMEP139_RCP_003

1 DENOMINATION DU MEDICAMENT

Oméprazole Ubigen 20 mg
Boite de 10 blisters de 7 comprimés enrobés

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sr. No	Ingrédients Nom chimique	Spécification	Quantité (mg / comprimé)	Fonction
01	Oméprazole magnésium ^(A)	USP	20.64	Inhibiteur pompe à proton
02	Lactose monohydraté	BP	136.36	Diluant
03	Cellulose microcristalline	BP	61.40	Diluant
04	Hydrogénophosphate disodique anhydre	BP	6.00	Agent tampon
05	Crospovidone	USP-NF	5.00	Désintégrant
06	Lauryl sulfate de sodium	BP	2.50	Surfactant
07	Povidone (PVPK-30)	BP	6.50	Liant
08	Alcool isopropylique ^(#)	BP	60.00	Agent de granulation
09	Silice colloïdale anhydre	BP	2.50	Glissant
10	Crospovidone	USP/NF	5.00	Désintégrant
11	Talc purifié	BP	3.50	Glissant
12	Stearate de magnésium	BP	2.60	Lubrifiant
13	Spraycel pré-enrobé	Interne	5.80	Agent d'enrobage
14	Alcool isopropylique ^(#)	BP	44.89	Solvant
15	Dichlorométhane ^(#)	BP	67.35	Solvant
16	Diethyl phthalate ^(#)	BP	2.02	Plastifiant
17	Spraycel SC-AQE 9031 (blanc entérique)	Interne	20.20	Agent d'enrobage
18	Eau purifiée ^(#)	BP	Q.S.P.	Solvant

^(#) non présent dans le produit final.

^(A) = La quantité d'ingrédient actif doit être calculée sur un dosage à 100 % et sur une base anhydre.

Excipient(s) à effet notoire: lactose.

3 **FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimés oraux enrobés.

4 **DONNEES CLINIQUES**

4.1 **Indications thérapeutiques**

L'OMEPRAZOLE UBIGEN est indiquées dans les situations suivantes :

- Traitement des ulcères duodénaux
- Prévention des récurrences d'ulcères duodénaux
- Traitement des ulcères gastriques
- Prévention des récurrences d'ulcères gastriques
- En association à des antibiotiques appropriés, éradication de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) dans la maladie ulcéreuse gastroduodénale.
- Traitement des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- Prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque
- Traitement de l'œsophagite par reflux
- Traitement d'entretien des patients après cicatrisation d'une œsophagite par reflux
- Traitement du reflux gastro-œsophagien symptomatique
- Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison

La prise de comprimé est contre-indiquée chez l'enfant âgé de moins de 6 ans, car elle peut entraîner une fausse route. Il existe d'autres présentations à base d'oméprazole adaptées au jeune enfant, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien.

4.2 **Posologie et mode d'administration**

Posologie

Adultes

• Traitement des ulcères duodénaux

La dose recommandée chez les patients ayant un ulcère duodéal évolutif est 20 mg d'Oméprazole Ubigen une fois par jour. Chez la plupart des patients, la cicatrisation survient dans les 2 semaines.

Chez les patients avec une cicatrisation incomplète après le traitement initial, la cicatrisation sera généralement obtenue après 2 semaines supplémentaires de traitement. Chez les patients faiblement répondeurs, la dose de 40 mg d'Oméprazole Ubigen une fois par jour est recommandée et la cicatrisation est généralement obtenue en 4 semaines.

• Prévention des récurrences des ulcères duodénaux

Pour la prévention des récurrences de l'ulcère duodéal chez les patients non infectés par *H. pylori* ou lorsque l'éradication de *H. pylori* n'est pas possible, la dose recommandée est 20 mg d'Oméprazole Ubigen une fois par jour. Chez certains patients, une dose journalière de 10 mg peut être suffisante. En cas d'échec thérapeutique, la dose peut être augmentée à 40 mg.

• Traitement des ulcères gastriques

La dose recommandée est 20 mg d'Oméprazole Ubigen une fois par jour. Chez la plupart des patients, la cicatrisation survient dans les 4 semaines. Chez les patients non cicatrisés après le traitement initial, la cicatrisation sera obtenue au cours des 4 semaines supplémentaires de traitement. Chez les patients faiblement répondeurs, la dose recommandée est 40 mg d'Oméprazole Ubigen une fois par jour et la cicatrisation est généralement obtenue dans les 8 semaines.

- **Prévention des récurrences des ulcères gastriques**

Pour la prévention de la récurrence chez les patients faiblement répondeurs, la dose recommandée est 20 mg d'Oméprazole Ubigen une fois par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 40 mg d'Oméprazole Ubigen 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.

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

Si le patient présente encore *H. Pylori* après cette trithérapie, le traitement peut être répété.

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

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

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

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

- **Traitement de l'œsophagite par reflux**

La dose recommandée est 20 mg d'Oméprazole Ubigen une fois par jour. Chez la plupart des patients, la cicatrisation survient dans les 4 semaines. Chez les patients non cicatrisés après le traitement initial de 4 semaines, la cicatrisation sera obtenue au cours de 4 semaines supplémentaires de traitement.

Chez les patients ayant une œsophagite sévère, la dose recommandée est 40 mg d'Oméprazole Ubigen une fois par jour, et la cicatrisation est généralement obtenue dans les 8 semaines.

- **Traitement d'entretien des patients après cicatrisation d'une œsophagite par reflux**

Après cicatrisation des œsophagites par reflux, le traitement d'entretien recommandé est 10 mg d'Oméprazole Ubigen une fois par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 20 – 40 mg d'Oméprazole Ubigen une fois par jour.

- **Traitement du reflux gastro-œsophagien symptomatique**

La dose recommandée est 20 mg d'Oméprazole Ubigen par jour. Certains patients répondent à la dose de 10 mg par jour et par conséquent, la posologie peut être ajustée individuellement.

Si les symptômes ne sont pas contrôlés après 4 semaines de traitement par 20 mg d'Oméprazole Ubigen par jour, des investigations supplémentaires sont recommandées.

• Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison

Chez les patients ayant un syndrome de Zollinger-Ellison, la posologie doit être ajustée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps que nécessaire. La dose initiale journalière recommandée est 60 mg d'Oméprazole Ubigen. 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 Ubigen par jour. Pour des posologies supérieures à 80 mg par jour, la dose journalière devra être divisée et donnée en 2 prises.

Populations particulières

Insuffisance Rénale : aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

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

Sujets âgés : aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Il est recommandé de prendre les comprimés d'Oméprazole Ubigen le matin, et de les avaler en entier avec un demi-verre d'eau. Les comprimés ne doivent être ni mâchés ni croqués.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, aux dérivés benzimidazolés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- La prise de comprimé est contre-indiquée chez l'enfant âgé de moins de 6 ans, car elle peut entraîner une fausse route. Il existe d'autres présentations à base d'oméprazole adaptées au jeune enfant.
- 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

Ce médicament contient du **lactose**. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de l'adulte ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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

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

L'oméprazole, comme tous les médicaments anti-sécrétoires gastriques acides, peut réduire l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine), en raison de l'hypochlorhydrie. 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.

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.

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 l'oméprazole. La survenue d'un LECS après traitement par 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.

Population pédiatrique

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

Un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons pourrait légèrement augmenter le risque d'infections gastro-intestinales, comme une infection par *Salmonella* et par

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

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

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 300mg / suivie d'une dose d'entretien de 75mg 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 anti-vitamines 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 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 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

Il n'y a aucun effet indésirable de l'oméprazole lors de la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né n'a été démontré. 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

L'oméprazole n'est pas susceptible d'affecter la capacité à conduire ou à utiliser des machines. Des effets indésirables tels que des vertiges et des troubles visuels peuvent se produire (voir rubrique 4.8). Si c'est le cas, les patients ne doivent pas conduire ou utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

L'oméprazole est bien toléré. De rares cas de nausées, céphalées, diarrhées, constipation et de ballonnements, de flatulences et de nausées/vomissement sont été rapportés.

Des éruptions cutanées ont été notées chez quelques patients.

Ces manifestations ont le plus souvent été légères et transitoires et sans relation directe avec le traitement.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés ou suspectés au cours des essais cliniques de l'oméprazole et depuis sa mise sur le marché :

- Affections hématologiques et du système lymphatique (réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angio-œdème et réaction/choc anaphylactique),
- Affections du système immunitaire (réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angio-œdème et réaction/choc anaphylactique)
- Troubles du métabolisme et de la nutrition, (hyponatrémie, hypomagnésémie ; une hypomagnésémie sévère peut conduire à une hypocalcémie. une hypomagnésémie peut également être associée à une hypokaliémie.)
- Affections psychiatriques (insomnie, agitation, confusion, dépression, agressivité, hallucinations)
- Affections du système nerveux (céphalées, étourdissements, paresthésie, somnolence, troubles du goût)
- Affections oculaires (vision trouble)
- Affections de l'oreille et du labyrinthe (vertiges)
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (bronchospasme)
- Affections gastro-intestinales (douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées/vomissements, polypes des glandes fundiques (bénins), sécheresse buccale, stomatite, candidose gastro-intestinale, colite microscopique)
- Affections hépatobiliaires (augmentation des enzymes hépatiques, hépatite avec ou sans ictère, insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients ayant une insuffisance hépatique préexistante)
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané (dermatite, prurit, rash, urticaire, alopecie,

photosensibilité, érythème polymorphe, syndrome de stevens-johnson, nécrolyse épidermique toxique, lupus érythémateux cutané subaigu (voir rubrique 4.4).

- Affections musculo-squelettiques et systémiques (fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres, arthralgies, myalgies, faiblesses musculaires)
- Affections du rein et des voies urinaires (néphrite interstitielle)
- Affections des organes de reproduction et du sein (gynécomastie)
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration (malaise, œdème périphérique, augmentation de la sudation).

4.9 Surdosage

Aucun cas d'intoxication chez l'Homme n'a été rapporté. De ce fait, hormis le traitement symptomatique, aucune recommandation thérapeutique spécifique ne peut être donnée en cas de surdosage.

Des doses uniques orales jusqu'à 160 mg et des doses IV uniques jusqu'à 80 mg ont été bien tolérées. Des doses IV allant jusqu'à 200 mg/jour et jusqu'à 520 mg pendant 3 jours ont été administrées sans que des effets indésirables n'aient été observés.

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

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

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Effets sur la gastrine sérique

Dans des études portant sur 200 patients ou plus, les taux sériques de gastrine ont augmenté au cours des 1 à 2 premières semaines d'administration quotidienne de doses thérapeutiques d'oméprazole. Ceci s'est produit en parallèle avec l'inhibition de la sécrétion acide. Aucune autre augmentation de la gastrine sérique ne s'est produite avec l'administration continue d'oméprazole. Une augmentation de la gastrine provoque une hyperplasie des cellules de type entérochromaffine et une augmentation des taux sériques de chromogranine A (CgA). L'augmentation des taux de CgA peut conduire à des résultats faussement positifs dans les études de diagnostic des tumeurs neuroendocrines.

Effets des cellules de type entérochromaffine (ECL)

Des échantillons de biopsie gastrique humaine ont été obtenus auprès de plus de 3000 patients pédiatriques et adultes traités par l'oméprazole dans le cadre d'études cliniques à long terme. L'incidence de l'hyperplasie des cellules de type entérochromaffine dans ces

études a augmenté avec le temps; cependant, aucun cas de carcinoïdes à cellules ECL, de dysplasie ou de néoplasie n'a été identifié chez ces patients. Ces études, cependant, sont d'une puissance et d'une durée insuffisante pour tirer des conclusions sur l'influence possible de l'administration à long terme d'oméprazole dans le développement de toute affection précancéreuse ou maligne.

Autres effets

Les effets systémiques de l'oméprazole sur le système nerveux central, les systèmes cardiovasculaire et respiratoire n'ont pas été trouvés à ce jour. L'oméprazole, administré à des doses orales de 30 ou 40 mg pendant 2 à 4 semaines, n'a montré aucun effet sur la fonction thyroïdienne, le métabolisme des glucides ou les taux circulants d'hormone parathyroïdienne, de cortisol, d'estradiol, de testostérone, de prolactine, de cholécystokinine ou de sécrétine.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'oméprazole et l'oméprazole magnésien sont labiles aux acides et sont donc administrés par voie orale sous forme de granules à enrobage entérique dans des capsules ou des comprimés. L'absorption de l'oméprazole est rapide, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes environ 1 à 2 heures après la prise. L'absorption de l'oméprazole a lieu dans l'intestin grêle et est généralement terminée dans les 3-6 heures. La prise concomitante de nourriture n'a aucune influence sur la biodisponibilité. La disponibilité systémique (biodisponibilité) d'une dose orale unique d'oméprazole est d'environ 40%. Après administration répétée une fois par jour, la biodisponibilité augmente à environ 60%.

Distribution

Le volume de distribution apparent chez les sujets sains est d'environ 0,3 l / kg de poids corporel. L'oméprazole est lié aux protéines plasmatiques à 97%.

La bioéquivalence entre les gélules de Losec et les comprimés gastrorésistants de Losec, basée à la fois sur la courbe concentration plasmatique de l'oméprazole (ASC) et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de l'oméprazole, a été démontrée pour toutes les doses, 10 mg, 20 mg et 40 mg.

Métabolisme

L'oméprazole est complètement métabolisé par le système du cytochrome P450 (CYP). La majeure partie de son métabolisme dépend du CYP2C19 polymorphiquement exprimé, responsable de la formation de l'hydroxyomeprazole, le principal métabolite dans le plasma.

La partie restante dépend d'une autre isoforme spécifique, le CYP3A4, responsable de la formation de l'oméprazole sulfone. En raison de la forte affinité de l'oméprazole pour le CYP2C19, il existe un potentiel d'inhibition compétitive et d'interactions médicamenteuses métaboliques avec d'autres substrats du CYP2C19. Cependant, en raison de sa faible affinité pour le CYP3A4, l'oméprazole n'a aucun potentiel pour inhiber le métabolisme des autres substrats 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% des populations asiatiques manquent d'une enzyme CYP2C19 fonctionnelle et sont appelés métaboliseurs lents. Chez ces personnes, le métabolisme de l'oméprazole est probablement principalement catalysé par le CYP3A4. Après administration répétée une fois par jour de 20 mg d'oméprazole, l'ASC moyenne était de 5 à 10 fois plus élevée chez les métaboliseurs lents que chez les sujets ayant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle (métaboliseurs rapides). Les concentrations plasmatiques maximales moyennes étaient également plus élevées, de 3 à 5 fois. Ces résultats n'ont aucune incidence sur la posologie de l'oméprazole.

Excrétion

La demi-vie d'élimination plasmatique de l'oméprazole est habituellement inférieure à une heure après l'administration d'une dose unique et répétée. L'oméprazole est complètement éliminé du plasma entre les doses sans tendance à l'accumulation lors de l'administration une fois par jour. Près de 80% d'une dose orale d'oméprazole est excrétée sous forme de métabolites dans l'urine, le reste dans les fèces, provenant principalement de la sécrétion biliaire.

L'ASC de l'oméprazole augmente avec l'administration répétée. Cette augmentation dépend de la dose et entraîne une relation dose-ASC non linéaire après une administration répétée. Cette dépendance au temps et à la dose est due à une diminution du métabolisme de premier passage et à une clairance systémique probablement causée par une inhibition de l'enzyme CYP2C19 par l'oméprazole et / ou ses métabolites (par exemple la sulfone).

Aucun métabolite n'a eu d'effet sur la sécrétion d'acide gastrique.

Populations spéciales**Fonction hépatique altérée**

Le métabolisme de l'oméprazole chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique est altéré, ce qui entraîne une augmentation de l'ASC. L'oméprazole n'a pas montré de tendance à s'accumuler avec un dosage unique.

Altération de la fonction rénale

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

Personnes âgées

Le taux de métabolisme de l'oméprazole est quelque peu réduit chez les sujets âgés (75-79 ans).

Patients pédiatriques

Pendant le traitement avec les doses recommandées pour les enfants à partir de l'âge de 1 an, des concentrations plasmatiques similaires ont été obtenues par rapport aux adultes. 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 précliniques

Des cas d'hyperplasie gastrique ECL et de carcinoïdes ont été observés lors d'études de longue durée sur des rats traités à l'oméprazole. Ces changements sont le résultat d'une hypergastrinémie prolongée secondaire à l'inhibition de l'acidité. Des résultats similaires ont été obtenus après traitement avec des antagonistes des récepteurs H2, des inhibiteurs de la pompe à protons et après fundectomie partielle.

6 DONNEES PHARMACEUTIQUES**6.1 Liste des excipients**

Comprimé: lactose monohydraté ; cellulose microcristalline ; hydrogénophosphate disodique anhydre ; crospovidone ; lauryl sulfate de sodium ; povidone (pvpk-30) ; alcool isopropylique (#) ; silice colloïdale anhydre ; crospovidone ; talc purifié ; stearate de magnésium ;

Enrobage: spraycel pré-enrobé ; alcool isopropylique (#) ; dichlorométhane (#) ; diethyl phthalate (#) ; spraycel sc-aqe 9031 ; (blanc entérique) ; eau purifiée (#).

(#) non présent dans le produit final.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

24 mois.

6.4 Précautions spéciales de stockage

Stocker à une température inférieure à 30° C.

Conserver hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas dépasser la date limite d'utilisation figurant sur le conditionnement extérieur.

Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature du conditionnement

Comprimés à enrobage entérique de couleur blanche à blanc cassé, de forme ronde, biconvexe, lisses des deux côtés.

10 sachets en aluminium contenant chacun 7 comprimés sous plaquette sont conditionnés dans une boîte en carton imprimé avec une notice bilingue français / anglais.

7. COORDONNEES DU LABORATOIRE EXPLOITANT ET DU FABRICANT

7.1 Nom et adresse du détenteur de l'autorisation de mise sur le marché

UBITHERA PHARMA PVT. LTD.

Unit No 218, 2srd floor, Vardhman Crown Mall

Plot No -2, LSC, Sector 19, Dwarka, New Delhi-110075, Inde

7.2 Nom et adresse du fabricant

Lincoln Pharmaceuticals Limited

Trimul Estate, Khatraj, Tal. Kalol, Dist. Gandhinagar, Gujarat, Inde

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sans objet.

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

Sans objet.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Juillet 2021.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTION POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE:
[Liste II]