1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MOPRALPRO 20 mg, comprimé gastro-résistant

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Oméprazole magnésium..... 20,60 mg

Quantité correspondant à oméprazole..... 20,00 mg

Pour un comprimé de 340,00 mg.

Excipient à effet notoire : 19 à 20 mg de saccharose par comprimé gastro-résistant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant.

Comprimé pelliculé oblong rose biconvexe gravé « 20 mg » sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie chez l'adulte

La posologie recommandée est de 1 comprimé à 20 mg par jour.

La durée du traitement est de 14 jours.

La prise des comprimés pendant 2 ou 3 jours consécutifs peut être nécessaire pour l'obtention d'une amélioration des symptômes. La majorité des patients obtiennent un soulagement complet des brûlures d'estomac en 7 jours. Une fois les symptômes disparus, le traitement doit être arrêté.

Populations particulières

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez le sujet âgé ou l'insuffisant rénal (voir rubrique 5.2). Les patients atteints d'insuffisance hépatique doivent consulter un médecin avant de prendre MOPRALPRO 20 mg (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Il est recommandé de prendre MOPRALPRO 20 mg avant le repas :

- du matin en cas de symptômes prédominants durant la journée,
- du soir en cas de symptômes prédominants durant la nuit.

Les comprimés doivent être avalés entiers avec un demi verre d'eau. Ils ne doivent pas être mâchés ou croqués.

Les comprimés peuvent être dispersés à température ambiante dans de l'eau non gazeuse, un jus de fruit ou une compote. Une fois dispersé en microgranules gastro-résistants, le comprimé doit être pris immédiatement (ou dans les 30 minutes) après avoir mélangé délicatement. Les microgranules restants doivent être avalés, sans être croqués, après avoir rajouté un peu d'eau.

Les comprimés ne doivent pas être dispersés dans du lait ou de l'eau gazeuse.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

Ce médicament ne doit pas être administré avec le nelfinavir (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

- perte non intentionnelle de poids, vomissements persistants, dysphagie, hématémèse, méléna, car la prise d'oméprazole peut masquer les symptômes et retarder le diagnostic d'une affection sévère. Dans ces cas, une affection maligne doit être écartée.
- antécédents d'ulcère gastrique ou de chirurgie digestive.
- traitement symptomatique continu contre l'indigestion ou les brulures d'estomac depuis 4 semaines ou plus.
- jaunisse ou de maladie hépatique grave.
- apparition de nouveaux symptômes ou modification récente de symptômes chez des patients âgés de plus de 55 ans.

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

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

L'administration concomitante d'atazanavir avec les inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). Si la coadministration de l'atazanavir avec un inhibiteur de la pompe à protons est jugée indispensable, une surveillance clinique (par exemple charge virale) est recommandée en association avec une augmentation de la dose d'atazanavir à 400 mg avec 100 mg de ritonavir. La dose de 20 mg d'oméprazole ne doit pas être dépassée.

L'oméprazole est un inhibiteur du CYP2C19. Lors de l'initialisation ou de la fin d'un traitement avec de l'oméprazole, le potentiel d'interactions avec des médicaments métabolisés par le CYP2C19 doit être pris en compte.

Un traitement par des inhibiteurs de la pompe à protons peut conduire à une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales, telles que Salmonella et Campylobacter (voir rubrique 5.1).

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 MOPRALPRO. 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 MOPRALPRO 20 mg 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.

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.

Informations sur les excipients

Ce médicament contient du saccharose (19 à 20 mg par comprimé). 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.

MOPRALPRO 20 mg, comprimé gastro-résistant contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, ce qui équivaut 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 d'autres principes actifs

Principes actifs à absorption pH dépendante

+ Nelfinavir, atazanavir

Les taux plasmatiques de nelfinavir et d'atazanavir sont considérablement diminués en cas de coadministration avec l'oméprazole.

L'administration concomitante de l'oméprazole avec le nelfinavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

La coadministration d'oméprazole (40 mg par jour) a réduit l'exposition moyenne de nelfinavir de 40% et celle de son métabolite actif de 75-90%. L'interaction pourrait aussi impliquer l'inhibition du CYP2C19.

L'administration concomitante de l'oméprazole avec l'atazanavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg par jour) et d'atazanavir 300 mg/ ritonavir 100 mg chez des volontaires sains a entraîné une diminution de l'exposition de l'atazanavir de 75%. L'augmentation de la dose d'atazanavir à 400 mg n'a pas été suffisante pour compenser l'impact de l'oméprazole sur l'exposition de l'atazanavir. La coadministration de l'oméprazole (20

mg par jour) avec l'atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg chez des volontaires sains a entraîné une diminution d'environ 30% de l'exposition de l'atazanavir comparé à l'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg une fois par jour.

+ Digoxine

Le traitement concomitant d'oméprazole (20 mg par jour) avec la digoxine chez des sujets sains a augmenté la biodisponibilité de la digoxine de 10%. La toxicité de la digoxine a rarement été rapportée. Toutefois, une attention particulière doit être portée lorsque l'oméprazole est donné à doses fortes chez des sujets âgés. La surveillance thérapeutique de la digoxine doit alors être renforcée.

+ Clopidogrel

Dans une étude clinique en crossover, le clopidogrel (dose de charge de 300 mg suivie de 75 mg/jour) a été administré pendant 5 jours seul ou associé à l'oméprazole (80 mg en même temps que le clopidogrel). L'exposition du métabolite actif du clopidogrel a diminué de 46 % (jour 1) et de 42 % (jour 5) quand le clopidogrel et l'oméprazole ont été administrés ensemble. L'inhibition moyenne de l'aggrégation plaquettaire (IAP) a été diminuée de 47% (24 heures) et de 30% (jour 5) quand le clopidogrel et l'oméprazole ont été administrés ensemble. Dans une autre étude, il a été montré qu'administrer du clopidogrel et de l'oméprazole à des moments différents n'empêche pas leur interaction qui est vraisemblablement induite par l'effet inhibiteur de l'oméprazole sur le CYP2C19. Des données contradictoires sur les implications cliniques de cette interaction PK/PD en termes d'événements cardiovasculaires majeurs ont été rapportées dans des études observationnelles et cliniques.

+ Autres principes actifs

L'absorption de posaconazole, erlotinib, kétoconazole et itraconazole est significativement diminuée et ainsi l'efficacité clinique peut être diminuée. Pour le posaconazole et l'erlotinib, l'utilisation concomitante doit être évitée.

+ Sotorasib

Risque de diminution de l’effet du sotorasib, par diminution de son absorption.

Principes actifs métabolisés par le CYP2C19

L'oméprazole est un inhibiteur modéré du CYP2C19, principale enzyme métabolisant l'oméprazole. Ainsi, le métabolisme de principes actifs concomitants, également métabolisés par le CYP2C19, peut être diminué et l'exposition systémique à ces principes actifs augmentée. C'est le cas par exemple pour la R-warfarine, et d'autres antagonistes de la vitamine K, le cilostazol, le diazépam et la phénytoïne.

+ Cilostazol

L'oméprazole, donné à des doses de 40 mg chez des sujets sains dans une étude croisée, a augmenté la Cmax et la surface sous la courbe de 18% et 26% respectivement et un de ses métabolites actifs de 29% et 69% respectivement.

+ Phénytoïne

La surveillance de la concentration plasmatique de phénytoïne est recommandée pendant les 2 premières semaines après initiation du traitement par l'oméprazole et si un ajustement de la dose de phénytoïne est effectué, une surveillance et un autre ajustement de la dose doivent être réalisés jusqu'à la fin du traitement par l'oméprazole.

Mécanisme inconnu

+ Saquinavir

L'administration concomitante d'oméprazole avec le saquinavir/ritonavir a entraîné une augmentation des taux plasmatiques jusqu'à 70% pour le saquinavir associé à une bonne tolérance chez les patients VIH positif.

+ Tacrolimus

Il a été rapporté que l'administration concomitante d'oméprazole augmentait les concentrations sériques du tacrolimus. Une surveillance renforcée des concentrations sanguines du tacrolimus et de la fonction rénale (clairance de la créatinine) doit être effectuée et la posologie du tacrolimus doit être adaptée si besoin.

Effets d'autres principes actifs sur la pharmacocinétique de l'oméprazole

Inhibiteurs du CYP2C19 et/ou CYP3A4

L'oméprazole étant métabolisé par le CYP2C19 et par le CYP3A4, les principes actifs connus pour inhiber le CYP2C19 et le CYP3A4 (tels que la clarithromycine et le voriconazole) peuvent entraîner une augmentation des concentrations sériques d'oméprazole en diminuant le taux de métabolisation de l'oméprazole. Le traitement concomitant de voriconazole a plus que doublé l'exposition de l'oméprazole. Comme de fortes doses d'oméprazole ont été bien tolérées, l'ajustement de dose de l'oméprazole n'est pas nécessaire. Toutefois, un ajustement de dose doit être considéré chez des patients avec insuffisance hépatique grave et si un traitement long terme est envisagé.

Inducteurs du CYP2C19 et/ou CYP3A4

Les principes actifs connus pour induire le CYP2C19 ou le CYP3A4 ou les deux (tels que la rifampicine ou le millepertuis) peuvent entraîner une diminution des taux sériques d'oméprazole en augmentant le taux de métabolisation de l'oméprazole.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les résultats de trois études épidémiologiques prospectives (plus de 1000 résultats d'expositions) indiquent qu'il n'y a aucun effet indésirable de l'oméprazole lors de la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né. L'oméprazole peut être utilisé lors de la grossesse.

Allaitement

L'oméprazole est excrété dans le lait maternel, mais n'a probablement pas d'influence sur l'enfant s'il est utilisé à dose thérapeutique.

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

MOPRALPRO 20 mg n'affecte probablement pas l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Les effets indésirables comme des vertiges et des troubles de la vision peuvent survenir (voir rubrique

4.8).

Les patients présentant ce type d'effets indésirables ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents (1 à 10% des patients) sont céphalées, douleur abdominale, constipation, diarrhée, flatulences, nausées et vomissement.

Les effets indésirables mentionnés dans le tableau ci-dessous ont été identifiés ou suspectés dans des études cliniques et après commercialisation. Aucun n'a été dose dépendant. Ils sont classés selon l'ordre de fréquence suivant :

Très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100 ; 1/10) ; peu fréquent (? 1/1000 ; 1/100) ; rare (? 1/10000 ; 1/1000) ; très rare (1/10000 incluant des cas isolés) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Fréquence et classe de système d'organes	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare :	Leucopénie, thrombopénie
Très rare :	Pancytopénie, agranulocytose
Affections du système immunitaire	
Rare :	Réactions d'hypersensibilité, réaction/choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare :	Hyponatrémie
Indéterminée :	Hypomagnésémie, une hypomagnésémie sévère peut être associée à une hypocalcémie. Une hypomagnésémie peut également être associée à une hypokaliémie.
Affections psychiatriques	
Peu fréquents :	Insomnie
Rare :	Agitation, confusion, dépression
Très rare :	Agressivité, hallucinations
Affections du système nerveux	
Fréquents :	Céphalées
Peu fréquents :	Etourdissement, paresthésie, somnolence
Rare :	Dysgueusie
Affections oculaires	
Rare :	Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquents :	Vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare :	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	
Fréquents :	Diarrhée, constipation, flatulences, douleur abdominale, nausées et vomissements Polypes des glandes fundiques (bénins)
Rare :	Sécheresse buccale, stomatite, candidose gastro-intestinale
Indéterminée :	Colite microscopique
Affections hépatobiliaires	

Peu fréquents :	Augmentation des taux d'enzymes hépatiques
Rare :	Hépatite, ictère
Très rare :	Insuffisance hépatique, encéphalopathie (chez les patients ayant une maladie hépatique préexistante)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquents :	Eruption cutanée, dermatite, rash, urticaire
Rare :	Alopécie, photosensibilité
Très rare :	Erythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse toxique aigüe.
Fréquence indéterminée :	Affections de la peau et du tissu sous-cutané : lupus érythémateux cutané subaigu (voir rubrique 4.4).
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Rare :	Arthralgie, myalgie
Très rare :	Faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare :	Néphrite tubulo-interstitielle (avec évolution possible vers une insuffisance rénale)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très rare :	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquents :	Malaise, œdème périphérique
Rare :	Sudation augmentée

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 de données concernant les effets d'un surdosage avec l'oméprazole chez l'humain. Dans la littérature, des doses allant jusqu'à 560 mg ont été décrites et des doses orales uniques de 2400 mg d'oméprazole ont été rapportées (120 fois la dose usuelle recommandée). Nausées, vomissements, étourdissements, douleurs abdominales, diarrhées et céphalées ont été rapportés. Des cas isolés d'apathie, dépression et confusion ont été décrits. Les symptômes

décrits en rapport avec un surdosage d'oméprazole ont été transitoires et aucune issue sévère n'a été rapportée. Le taux d'élimination était inchangé avec des doses augmentées.

En cas de surdosage, le traitement est symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de la pompe à protons, Code ATC : **A02BC01**

Mécanisme d'action

L'oméprazole, un mélange racémique de 2 énantiomères, réduit la sécrétion d'acide gastrique par un mécanisme d'action hautement sélectif. C'est un inhibiteur spécifique de la pompe à protons dans la cellule pariétale gastrique. Il agit rapidement et permet un contrôle de la sécrétion acide gastrique par une inhibition irréversible à raison d'une fois par jour.

L'oméprazole est une base faible concentrée et convertie sous sa forme active dans l'environnement hautement acide des canalicules intracellulaires des cellules pariétales. Là, elle inhibe l'enzyme H+ K+ ATPase, la pompe à protons. L'effet sur l'étape finale du processus de formation de l'acide gastrique est dose-dépendant et permet une inhibition hautement efficace de la sécrétion acide basale et stimulée indépendamment du stimulus.

Effets pharmacodynamiques

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

Effets sur la sécrétion d'acide gastrique

La prise orale d'oméprazole 1 fois par jour permet une inhibition rapide et efficace de la sécrétion acide gastrique durant la journée et la nuit, avec une efficacité maximale obtenue au bout de 4 jours de traitement. Avec l'oméprazole 20 mg, une diminution moyenne d'au moins 80% en 24 heures de l'acidité intragastrique est alors obtenue chez les patients atteints d'ulcère duodénal avec une diminution moyenne du pic d'acidité d'environ 70% après 24 heures, après stimulation à la pentagastrine.

Une dose orale unique sur 24 heures d'oméprazole 20 mg maintient un pH intragastrique supérieur ou égal à 3 pour une période moyenne de 17 heures chez les patients atteints d'ulcère duodénal.

En conséquence de la réduction de la sécrétion acide et de l'acidité intragastrique, l'oméprazole réduit et normalise, de manière dose-dépendante, l'exposition de l'œsophage à l'acidité gastrique chez les patients atteints de reflux gastro-œsophagien.

L'inhibition de la sécrétion acide est liée à l'aire sous la courbe (AUC) de la concentration plasmatique en oméprazole et non à la concentration plasmatique réelle à un temps donné.

Aucun échappement thérapeutique n'a été observé durant le traitement à l'oméprazole.

Autres effets liés à l'inhibition de l'acidité

Durant des traitements à long terme, des kystes glandulaires gastriques ont été rapportés avec une fréquence légèrement augmentée. Ces changements sont une conséquence physiologique de la très forte inhibition de la sécrétion acide, sont bénins et semblent être réversibles.

Toute diminution de l'acidité gastrique y compris celle due aux inhibiteurs de la pompe à protons, augmente le nombre de bactéries normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Le traitement par des médicaments réduisant l'acidité gastrique peut conduire à une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales, telles que Salmonella et Campylobacter.

L'oméprazole, comme tous les médicaments bloquant l'acidité gastrique, peut réduire l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) par hypo- ou achlorhydrie. Ceci doit être pris en compte chez les patients ayant des réserves réduites en vitamine B12 ou des facteurs de

risque d'absorption réduite lors d'un traitement au long cours.

Efficacité clinique

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'oméprazole et l'oméprazole magnésium étant détruits en milieu acide, ils s'administrent par voie orale sous forme de microgranules gastro-résistants en comprimés gastro-résistants.

L'absorption de l'oméprazole est rapide avec un pic plasmatique obtenu approximativement en 1 à 2 heures.

L'absorption 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 biodisponibilité absolue d'une dose orale d'oméprazole est d'environ 40%. Après administration répétée de doses quotidiennes uniques, la biodisponibilité s'élève jusqu'à environ 60%.

Distribution

Le volume de distribution de l'oméprazole chez les sujets sains est d'environ 0,3 l/kg de poids corporel.

Le taux de fixation de l'oméprazole aux protéines plasmatiques est de 97%.

Métabolisme

L'oméprazole est entièrement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP). La partie majoritaire de son métabolisme dépend du CYP2C19, responsable de la formation de l'hydroxyoméprazole, principal métabolite plasmatique. La partie restante dépend du CYP3A4, responsable de la formation de l'oméprazole sulfone. En raison de la haute affinité de l'oméprazole pour le CYP2C19, il y a un potentiel d'inhibition compétitive et d'interactions médicamenteuses métaboliques avec d'autres substrats du CYP2C19. Toutefois, en raison de la faible affinité pour le CYP3A4, l'oméprazole n'a pas le potentiel d'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 à 20 % de la population asiatique sont des métaboliseurs lents du CYP2C19. Chez ces individus, le métabolisme de l'oméprazole est probablement principalement catalysé par le CYP3A4. Après des doses répétées quotidiennes d'oméprazole 20 mg, la surface sous la courbe moyenne était 5 à 10 fois plus élevée chez les métaboliseurs lents que chez les sujets métaboliseurs rapides du CYP2C19. Le pic des concentrations plasmatiques moyennes était aussi 3 à 5 fois plus élevé. Toutefois, il n'a pas été mis en évidence que les métaboliseurs lents ont un risque plus élevé d'effets indésirables dû à une plus grande exposition à l'oméprazole ; aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Elimination

La demi-vie plasmatique d'élimination de l'oméprazole est habituellement inférieure à une heure après une dose orale unique ou répétée 1 fois par jour. L'oméprazole est complètement éliminé du plasma entre les doses sans tendance à l'accumulation en cas d'administration quotidienne 1 fois par jour.

Environ 80% d'une dose orale d'oméprazole sont excrétés dans les urines sous forme de métabolites, les 20% sont excrétés dans les fèces provenant de la sécrétion biliaire.

La surface sous la courbe augmente avec l'administration répétée. Cette augmentation est dose-dépendante et résulte d'une relation non linéaire après administration répétée. Cette dépendance au moment et à la dose est due à une diminution du premier passage métabolique et à la clairance systémique probablement causée par l'inhibition du CYP2C19 par l'oméprazole et/ou ses métabolites (sulfone par exemple).

Il n'a été trouvé aucun métabolite ayant un effet sur la sécrétion acide gastrique.

Populations particulières

Insuffisants hépatiques

Le métabolisme de l'oméprazole chez les patients présentant une dysfonction hépatique est défaillant, entraînant une augmentation de la surface sous la courbe. L'oméprazole n'a pas montré de tendance à l'accumulation avec une prise par jour.

Insuffisants rénaux

La pharmacocinétique de l'oméprazole, la biodisponibilité systémique et le taux d'élimination sont inchangés chez ces patients.

Sujets âgés

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Des hyperplasies et des cellules carcinoïdes gastriques ECL ont été observées lors des études à long terme chez le rat traité par l'oméprazole. Ces changements sont le résultat d'une hypergastrinémie secondaire à l'inhibition acide. Des résultats similaires ont été trouvés après traitement par anti-H2, inhibiteurs de la pompe à protons et après fundectomie partielle. Ainsi, ces changements ne sont pas dûs à un effet direct d'une substance active.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Monostéarate de glycérol 40-55, hydroxypropylcellulose, hypromellose, oxyde de fer rouge/brun, stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique, cellulose microcristalline, paraffine, macrogol 6000, polysorbate 80, crospovidone, hydroxyde de sodium, stéarylfumarate de sodium, sphères de saccharose, talc, dioxyde de titane, citrate de triéthyle.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25°C.
Film thermosoudé : conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger contre l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

7 comprimés sous film thermosoudé (Aluminium/Aluminium).
14 comprimés sous film thermosoudé (Aluminium/Aluminium).
7 comprimés en flacon (PE).
14 comprimés en flacon (PE).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

BAYER HEALTHCARE SAS
1 RUE CLAUDE BERNARD
59000 LILLE

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

- 34009 375 324 3 3 : 7 comprimés sous film thermosoudé (Aluminium/Aluminium).
- 34009 375 326 6 2 : 14 comprimés sous film thermosoudé (Aluminium/Aluminium).
- 34009 375 327 2 3 : 7 comprimés en flacon (PE).
- 34009 375 328 9 1 : 14 comprimés en flacon (PE).

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.