ANNEXE III

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT,
ETIQUETAGE ET NOTICE

Note : Ces RCP, étiquetage et notice-patient sont les versions validées au moment de la décision de la Commission.

Après la décision de la Commission, les autorités compétentes des états membres, en lien avec l'état membre de référence, mettront à jour l'information produit, comme requis. Par conséquent, ces RCP, étiquetage et notice-patient ne représentent pas nécessairement le texte en vigueur.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Produits de santé sous prescription

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Losec 10 mg et noms associés (voir annexe I), 10 mg gélules
Losec 20 mg et noms associés (voir annexe I), 20 mg gélules
Losec 40 mg et noms associés (voir annexe I), 40 mg gélules

(voir annexe 1- à compléter au niveau national)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

10 mg : chaque gélule contient 10 mg d'oméprazole.
20 mg : chaque gélule contient 20 mg d'oméprazole.
40 mg : chaque gélule contient 40 mg d'oméprazole.

Excipients :
10 mg : chaque gélule contient 4 mg de lactose.
20 mg : chaque gélule contient 8 mg de lactose.
40 mg : chaque gélule contient 9 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.
10 mg : gélules en gélatine avec un corps rose opaque portant la mention 10 et une tête rose opaque marquée A/OS et contenant des granulés gastro-résistants.

20 mg : gélules en gélatine avec un corps rose opaque portant la mention 20 et une tête marron rouge opaque marquée A/OM et contenant des granulés gastro-résistants.

40 mg : gélules en gélatine avec un corps marron rouge portant la mention 40 et une tête marron rouge marquée A/OL et contenant des granulés gastro-résistants.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Les gélules de LOSEC sont indiquées dans :

Adultes :
- Traitement des ulcères duodénaux
- Prévention des récidives d'ulcères duodénaux
- Traitement des ulcères gastriques
- Prévention des récidives 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'oesophagite par reflux
- Traitement d'entretien des patients après cicatrisation d'une oesophagite par reflux

- Traitement du reflux gastro-œsophagien symptomatique
- Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison

Utilisation pédiatrique :
Enfants à partir d'un an et ≥ à 10 kg
- Traitement de l'œsophagite par reflux
- Traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-œsophagien

Enfants de plus de 4 ans et adolescents
- En association à des antibiotiques, traitement de l'ulcère duodénal consécutif à une infection par *H. pylori*

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie chez l'adulte

Traitement des ulcères duodénaux
La dose recommandée chez les patients ayant un ulcère duodénal évolutif est 20 mg de Losec 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 de Losec une fois par jour est recommandée et la cicatrisation est généralement obtenue en 4 semaines.

Prévention des récidives des ulcères duodénaux
Pour la prévention des récidives de l'ulcère duodénal 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 de Losec 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 de Losec 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 de Losec une fois par jour et la cicatrisation est généralement obtenue dans les 8 semaines.

Prévention des récidives des ulcères gastriques
Pour la prévention de la récidive chez les patients faiblement répondeurs, la dose recommandée est 20 mg de Losec une fois par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 40 mg de Losec 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.

- Losec 20 mg + clarithromycine 500 mg + amoxicilline 1 000 mg, chacun deux fois par jour pendant une semaine, ou
- Losec 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
- Losec 40 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.

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 de Losec 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 de Losec une fois par jour.

Traitement de l'œsophagite par reflux
La dose recommandée est 20 mg de Losec 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 de Losec 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 de Losec une fois par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 20 – 40 mg de Losec une fois par jour.

Traitement du reflux gastro-œsophagien symptomatique
La dose recommandée est 20 mg de Losec 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 de Losec 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 de Losec. 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 de Losec par jour. Pour des posologies supérieures à 80 mg par jour, la dose journalière devra être divisée et donnée en 2 prises.

Chez l'enfant

Chez l'enfant à partir d'un an et ≥ à 10 kg
Traitement de l'œsophagite par reflux
Traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-œsophagien.

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

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.

Adolescents et enfants de plus de 4 ans
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 : Losec 10 mg, amoxicilline 25 mg/kg de poids corporel et clarithromycine 7,5 mg/kg de poids corporel sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine.
31-40 kg	Association avec deux antibiotiques : Losec 20 mg, amoxicilline 750 mg et clarithromycine 7,5 mg/kg de poids corporel sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine.
>40 kg	Association avec deux antibiotiques : Losec 20 mg, amoxicilline 1 g et clarithromycine 500 mg sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine.

Populations particulières
Insuffisants rénaux
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisants hépatiques
Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, une dose journalière de 10 mg-20 mg peut suffire (voir rubrique 5.2).

Sujets âgés (>65 ans)
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2).

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

Chez les patients ayant des difficultés de déglutition et chez les enfants capables de boire ou d'avaler des aliments semi-liquides
Les patients peuvent ouvrir les gélules et avaler le contenu avec un demi-verre d'eau ou après mélange avec un aliment légèrement acide comme par exemple : jus de fruit, compote de pomme ou eau non gazeuse. On doit conseiller aux patients de prendre le mélange immédiatement (ou dans les 30 minutes) et de toujours remuer le mélange juste avant de le boire, puis de rincer le verre avec un demi-verre d'eau et le boire.

Les patients peuvent également sucer la gélule et avaler les granulés avec un demi-verre d'eau. Les granulés gastro-résistants ne doivent pas être mâchés.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'oméprazole, aux dérivés benzimidazolés ou à l'un des excipients.

L'oméprazole, comme les autres inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), ne doit pas être administré de façon concomitante avec le nelfinavir (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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'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 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.

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

Losec contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, d'une déficience en LAPP lactase ou d'une malabsorption du glucose -galactose ne doivent pas prendre ce médicament.
Un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons pourrait légèrement augmenter le risque d'infections gastrointestinales, comme une infection par *Salmonella* et par *Campylobacter* (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
Dans une étude clinique en crossover, ont été administrés pendant 5 jours le clopidogrel (dose de charge de 300 mg suivie de 75 mg/jour) 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 plaquetaire (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 vraisembablement induite par l'effet inhibiteur de l'oméprazole sur le CYP2C19. Des données inconsistantes sur les implications cliniques de cette interaction PK/PD en termes d'événements cardiovasculaires majeurs ont été rapportées dans des études observationelles et cliniques.

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 Cmax 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 resulte 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.

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. Grossesse et allaitement

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.

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

Il est peu probable que Losec affecte l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Des effets indésirables tels qu'étourdissements et troubles visuels peuvent se produire (voir rubrique 4.8). Si cela est le cas, les patients ne doivent pas conduire de véhicules automobiles ou utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents (1-10% des patients) sont les céphalées, les douleurs abdominales, la constipation, la diarrhée, les flatulences et les nausées/vomissements.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés ou suspectés au cours des essais cliniques de l'oméprazole et depuis sa mise sur le marché. Aucun des effets n'a été dose-dépendant. Les effets indésirables sont classés par fréquence et par classe de système d'organes. La fréquence est définie par la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à <1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare < 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Fréquence et classe de système d'organes	**Effet indésirable**
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare:	Leucopénie, thrombocytopénie
Très rare:	Agranulocytose, pancytopénie
Affections du système immunitaire	
Rare:	Réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angio-œdème et réaction/choc

	anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare:	Hyponatrémie
Très rare	Hypomagnésémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent:	Insomnie
Rare:	Agitation, confusion, dépression
Très rare:	Agressivité, hallucinations
Affections du système nerveux	
Fréquent:	Céphalées
Peu fréquent:	Étourdissements, paresthésie, somnolence
Rare:	Troubles du goût
Affections oculaires	
Rare:	Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent:	Vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare:	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	
Fréquent:	Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées/vomissements
Rare:	Sécheresse buccale, stomatite, candidose gastro-intestinale
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent:	Augmentation des enzymes hépatiques
Rare:	Hépatite avec ou sans ictère
Très rare:	Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients ayant une insuffisance hépatique pré-existante
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent:	Dermatite, prurit, rash, urticaire
Rare:	Alopécie, photosensibilité
Très rare:	Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Rare:	Arthralgies, myalgies
Très rare:	Faiblesses musculaires
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 sudation

Population pédiatrique :
La tolérance de l'oméprazole a été évaluée chez 310 enfants âgés de 0 à 16 ans souffrant de maladies liées à l'acidité gastrique. Les données sur l'usage à long terme sont limitées et proviennent de 46 enfants ayant reçu un traitement d'entretien par oméprazole lors d'une étude clinique dans l'œsophagite érosive sévère pendant une durée allant jusqu'à 749 jours. Le profil des événements indésirables a été généralement identique à celui observé chez les adultes, aussi bien dans les traitements à court et long terme. Il n'existe pas de données à long terme concernant les effets d'un traitement par oméprazole sur la puberté et la croissance.

4.9. Surdosage

Il y a peu d'information disponible relative aux effets d'un surdosage d'oméprazole chez les humains. Dans la littérature, des doses allant jusqu'à 560 mg ont été décrites, et des administrations de doses uniques orales d'oméprazole allant jusqu'à 2 400 mg (120 fois la dose clinique usuelle recommandée)

ont été rapportées de façon occasionnelle. Nausées, vomissements, étourdissements, douleurs abdominales, diarrhées et céphalées ont été rapportés. De même des cas d'apathie, de dépression et de confusion ont été décrits dans des cas isolés.

Les symptômes liés à un surdosage d'oméprazole décrits sont transitoires, et aucun effet grave n'a été rapporté. Le taux d'élimination est resté inchangé (cinétique de premier ordre) avec l'augmentation des doses. Le traitement, s'il est nécessaire, est symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de la pompe à protons. Code ATC : A02BC01

Mécanisme d'action
L'oméprazole est un mélange racémique de deux énantiomères réduisant la sécrétion acide gastrique par un mécanisme d'action spécifiquement ciblé. C'est un inhibiteur spécifique de la pompe à protons dans la cellule pariétale. Il agit rapidement et entraîne un contrôle de la sécrétion acide gastrique par une inhibition réversible, avec une prise journalière.

L'oméprazole est une base faible. Il est concentré et converti en forme active dans l'environnement hautement acide des canalicules intracellulaires des cellules pariétales, où il inhibe l'enzyme H+K+-ATPase (la pompe à protons). Cette étape finale du processus de formation de l'acidité gastrique est dépendante de la dose et entraîne une inhibition importante à la fois de la sécrétion acide basale et de la sécrétion acide stimulée, quel que soit le stimulus.

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

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. Avec l'oméprazole 20 mg, une diminution moyenne d'au moins 80% de l'acidité intragastrique sur 24 heures est alors maintenue chez les patients ayant un ulcère duodénal, avec une diminution moyenne de 70% environ du pic de débit acide après stimulation par la pentagastrine 24 heures après la prise.

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

La réduction de la sécrétion acide et de l'acidité intragastrique a pour conséquence la réduction/la normalisation de manière dose dépendante de l'exposition acide de l'œsophage chez les patients ayant du reflux gastro-œsophagien. L'inhibition de la sécrétion acide est liée à l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de l'oméprazole (ASC), et non à la concentration plasmatique réelle à un temps donné.

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

Effet sur H. pylori
H. pylori est associé à la maladie ulcéreuse gastro-duodénale incluant l'ulcère gastrique et l'ulcère duodénal. *H. pylori* est un facteur important dans le développement de la gastrite. *H. pylori* et l'acide gastrique sont des facteurs importants dans 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'oméprazole associé à des antimicrobiens est associée à des taux élevés de cicatrisation et de rémission à long terme des ulcères gastro-duodénaux.

Les bithérapies ont été testées et se sont révélées moins efficaces que les trithérapies. Les bithérapies peuvent cependant être envisagées lors d'une hypersensibilité connue empêchant l'utilisation des trithérapies.

Autres effets liés à l'inhibition acide
Lors d'un traitement à long terme, des kystes glandulaires gastriques ont été observés avec une fréquence légèrement augmentée. Ces modifications sont une conséquence physiologique d'une inhibition prononcée de la sécrétion acide : elles sont bénignes et réversibles.

La diminution de l'acidité gastrique, quelle qu'en soit l'origine y compris l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons, favorise le développement de bactéries intra-gastriques normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Un traitement entraînant la diminution de l'acidité peut conduire à un risque légèrement augmenté d'infections gastro-intestinales, telles que les infections par *Salmonella* et par *Campylobacter*.

Données pédiatriques
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 Héliot) a conclu à l'efficacité et à la bonne tolérance de l'oméprazole associé à deux antibiotiques (amoxicilline et clarithromycine) dans le traitement des infections à *H. pylori* chez les enfants âgés de 4 ans et plus souffrant de gastrite : taux d'éradication de *H. pylori* : 74,2 % (23/31 patients) avec oméprazole + amoxicilline + clarithromycine versus 9,4 % (3/32 patients) avec amoxicilline + clarithromycine. Néanmoins, aucune preuve n'a été apportée quant au bénéfice clinique sur les 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, avec un pic plasmatique survenant environ 1 à 2 heures après la prise. L'absorption de l'oméprazole se situe au niveau de l'intestin grêle et est habituellement totale en 3 à 6 heures. La prise concomitante d'aliments n'influence pas la biodisponibilité. La disponibilité systémique (biodisponibilité) d'une dose orale unique d'oméprazole est d'environ 40 %. Après l'administration répétée de doses quotidiennes uniques, la biodisponibilité s'élève jusqu'à environ 60 %.

Distribution
Le volume de distribution apparent chez le sujet sain est d'environ 0,3 l/kg de poids corporel. La liaison de l'oméprazole aux protéines plasmatiques est de 97 %.

Métabolisme
L'oméprazole est totalement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP). La majeure partie de son métabolisme est dépendante du polymorphisme de l'enzyme CYP2C19, responsable de la formation de l'hydroxy-oméprazole, principal métabolite plasmatique. La partie restante est dépendante d'une autre isoforme spécifique, le CYP3A4, responsable de la formation de sulfone d'oméprazole. Du fait

de la forte affinité de l'oméprazole pour le CYP2C19, il existe potentiellement une inhibition compétitive et des interactions médicamenteuses métaboliques avec d'autres substrats du CYP2C19. En revanche, l'oméprazole n'a pas le potentiel d'inhiber le métabolisme d'autres substrats du CYP3A4 du fait de sa faible affinité pour le CYP3A4. De plus, l'oméprazole n'a pas d'effet inhibiteur sur les principales enzymes CYP.

Environ 3% de la population caucasienne et 15-20% de la population asiatique possèdent une enzyme CYP2C19 peu fonctionnelle et sont appelés métaboliseurs lents. Chez ces individus, le métabolisme de l'oméprazole est probablement principalement réalisé par le CYP3A4. Après des administrations répétées de doses journalières de 20 mg d'oméprazole, l'aire sous la courbe (ASC) moyenne a été de 5 à 10 fois supérieure chez les métaboliseurs lents que chez les sujets ayant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle (métaboliseurs rapides). Les pics de concentrations plasmatiques moyens étaient également de 3 à 5 fois plus élevés. Ceci n'a pas d'implication sur la posologie quotidienne de l'oméprazole.

Excrétion
La demi-vie d'élimination plasmatique de l'oméprazole est habituellement inférieure à 1 heure après une administration quotidienne unique et répétée. L'oméprazole est éliminé complètement du plasma entre 2 administrations sans tendance à l'accumulation pour une administration quotidienne. Près de 80% de l'administration d'une dose orale d'oméprazole est excrété sous forme de métabolites dans les urines, le reste dans les fèces, provenant principalement de la sécrétion biliaire.

L'aire sous la courbe d'oméprazole (ASC) augmente avec des administrations répétées. Cette augmentation est dose-dépendante et résulte en une relation non linéaire dose - ASC après administrations répétées. Cet effet temps- et dose-dépendant est dû à une diminution du premier passage hépatique et de la clairance systémique, probablement lié à une inhibition de l'enzyme CYP2C19 par l'oméprazole et/ou ses métabolites (ex : sulfone).
Il n'a pas été mis en évidence d'effet sur la sécrétion acide gastrique par les métabolites de l'oméprazole.

Populations spécifiques

Insuffisants hépatiques
Le métabolisme de l'oméprazole des patients présentant une insuffisance hépatique est altéré, entraînant une augmentation de l'aire sous la courbe. L'oméprazole ne montre pas de tendance à l'accumulation avec une seule prise par jour.

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

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

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études chez le rat traité à long terme avec de l'oméprazole ont montré une hyperplasie des cellules ECL gastriques et des tumeurs carcinoïdes. Ces modifications sont le résultat d'une hypergastrinémie prolongée, secondaire à l'inhibition acide. Des observations similaires ont été faites après traitement avec des antagonistes du récepteur H2, des inhibiteurs de la pompe à protons, et après fundectomie partielle. De ce fait, ces changements ne résultent pas d'un effet direct d'une quelconque substance active individuelle.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Hydrogénophosphate de sodium dihydraté,
hydroxypropylcellulose,
hydroxypropyl methylcellulose,
lactose anhydre,
stéarate de magnésium,
mannitol,
copolymère d'acide méthacrylique,
cellulose microcristalline,
macrogol (glycol polyethylène),
laurylsulfate de sodium,
oxyde de fer,
dioxyde de titane,
gélatine,
encre (contenant de la laque, de l'hydroxyde d'ammonium, de l'hydroxyde de potassium et de l'oxyde de fer noir).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Flacon : conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.
Plaquettes thermoformées : à conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité**.**

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon PEHD : avec un bouchon à vis bien ajusté en polypropylène muni d'une capsule dessicante.
10 mg : 5, 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 100, 140 (hôpital uniquement), 280 (hôpital uniquement), 700 (hôpital uniquement) gélules.
20 mg : 5, 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 60, 100, 140 (hôpital uniquement), 280 (hôpital uniquement), 700 (hôpital uniquement) gélules.
40 mg : 5, 7, 14, 15, 28, 30, 60, 140 (hôpital uniquement), 280 (hôpital uniquement), 700 (hôpital uniquement) gélules.

Plaquette thermoformée en aluminium.
10 mg : 7, 14, 15, 28, 30, 35, 50, 56, 84 gélules.
20 mg : 7, 14, 15, 28, 30, 50, 60, 84 gélules.
40 mg : 7, 14, 15, 28, 30 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

(voir annexe 1- à compléter au niveau national).

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

(à compléter au niveau national).

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

(à compléter au niveau national).

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

(à compléter au niveau national).

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet (XX).

(à compléter au niveau national).

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Losec 10 mg et noms associés (voir annexe 1), 10 mg comprimés gastro-résistants
Losec 20 mg et noms associés (voir annexe 1), 20 mg comprimés gastro-résistants
Losec 40 mg et noms associés (voir annexe 1), 40 mg comprimés gastro-résistants

(voir annexe 1- à compléter au niveau national).

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

10 mg : chaque comprimé gastro-résistant contient 10, 3 mg de magnésium d'oméprazole équivalent à 10 mg d'oméprazole .
20 mg : chaque comprimé gastro-résistant contient 20, 6 mg de magnésium d'oméprazole équivalent à 20 mg d'oméprazole.
40 mg : chaque comprimé gastro-résistant contient 41, 3 mg de magnésium d'oméprazole équivalent à 40 mg d'oméprazole.

Excipients :
10 mg : chaque comprimé gastro-résistant contient 19-20 mg de saccharose.
20 mg : chaque comprimé gastro-résistant contient 19-20 mg de saccharose.
40 mg : chaque comprimé gastro-résistant contient 39-41 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant.

Losec 10 mg comprimés gastro-résistants : comprimés pelliculés, rose clair, oblongs, biconvexes, contenant des granulés gastro-résistants. Sur une face du comprimé est gravé ou et sur l'autre face 10 mg.

Losec 20 mg comprimés gastro-résistant s: comprimés pelliculés, rose, oblongs, biconvexes, contenant des granulés gastro-résistants. Sur une face du comprimé est gravé ou et sur l'autre face 20 mg.

Losec 40 mg comprimés gastro-résistants : comprimés pelliculés, rouge marron, oblongs, biconvexes, contenant des granulés gastro-résistants. Sur une face du comprimé est gravé ou et sur l'autre face 40 mg et une entaille.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Les comprimés de LOSEC sont indiqués dans :

<u>Adultes</u> :
- Traitement des ulcères duodénaux
- Prévention des récidives d'ulcères duodénaux
- Traitement des ulcères gastriques
- Prévention des récidives 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'oesophagite par reflux
- Traitement d'entretien des patients après cicatrisation d'une oesophagite par reflux
- Traitement du reflux gastro-œsophagien symptomatique
- Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison

Utilisation pédiatrique :
Enfants à partir d'un an et ≥ à 10 kg
- Traitement de l'œsophagite par reflux
- Traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-œsophagien

Enfants de plus de 4 ans et adolescents
- En association à des antibiotiques, traitement de l'ulcère duodénal consécutif à une infection par *H. pylori*

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie chez l'adulte
Traitement des ulcères duodénaux
La dose recommandée chez les patients ayant un ulcère duodénal évolutif est 20 mg de Losec 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 de Losec une fois par jour est recommandée et la cicatrisation est généralement obtenue en 4 semaines.

Prévention des récidives des ulcères duodénaux
Pour la prévention des récidives de l'ulcère duodénal 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 de Losec 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 de Losec 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 de Losec une fois par jour et la cicatrisation est généralement obtenue dans les 8 semaines.

Prévention des récidives des ulcères gastriques
Pour la prévention de la récidive chez les patients faiblement répondeurs, la dose recommandée est 20 mg de Losec une fois par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 40 mg de Losec 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.

- Losec 20 mg + clarithromycine 500 mg + amoxicilline 1 000 mg, chacun deux fois par jour pendant une semaine, ou

- Losec 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
- Losec 40 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.

Si le patient présente encore *H. pylori* positif 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 de Losec 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 de Losec une fois par jour.

Traitement de l'œsophagite par reflux
La dose recommandée est 20 mg de Losec 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 de Losec 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 de Losec une fois par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 20 – 40 mg de Losec une fois par jour.

Traitement du reflux gastro-œsophagien symptomatique
La dose recommandée est 20 mg de Losec 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 de Losec 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 de Losec. 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 de Losec par jour. Pour des posologies supérieures à 80 mg par jour, la dose journalière devra être divisée et donnée en 2 prises.

Chez l'enfant
Chez l'enfant à partir d'un an et ≥ à 10 kg
Traitement de l'œsophagite par reflux
Traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-œsophagien.

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

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.

Adolescents et enfants de plus de 4 ans
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 : Losec 10 mg, amoxicilline 25 mg/kg de poids corporel et clarithromycine 7,5 mg/kg de poids corporel sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine.
31-40 kg	Association avec deux antibiotiques : Losec 20 mg, amoxicilline 750 mg et clarithromycine 7,5 mg/kg de poids corporel sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine.
>40 kg	Association avec deux antibiotiques : Losec 20 mg, amoxicilline 1 g et clarithromycine 500 mg sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine.

Populations particulières
Insuffisants rénaux
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisants hépatiques
Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, une dose journalière de 10 mg-20 mg peut suffire (voir rubrique 5.2).

Sujets âgés (>65 ans)
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2).

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

Chez les patients ayant des difficultés de déglutition et chez les enfants capables de boire ou d'avaler des aliments semi-liquides
Les patients peuvent casser le comprimé et le disperser dans une cuillère avec de l'eau non gazeuse. Et si vous le souhaitez, mélanger avec du jus de fruit ou de la compote de pommes. 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.. **NE PAS UTILISER** du lait, ni de l'eau gazeuse. Les granulés gastro-résistants ne doivent pas être croqués.

4.2 Contre-indications

Hypersensibilité à l'oméprazole, aux dérivés benzimidazolés ou à l'un des excipients.

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).

4.3 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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'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 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.

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

Les comprimés gastro-résistants de Losec contiennent du saccharose. Les patients présentant un problème héréditaire rare d'intolérance au fructose, d'une déficience en sucrase isomaltase ou d'une malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons pourrait légèrement augmenter le risque d'infections gastrointestinales, comme une infection par *Salmonella* et par *Campylobacter* (voir rubrique 5.1).
Comme dans tous les traitement à long terme, en particulier lorsque la période de traitement est supérieure à un an, une surveillance régulière des patients est nécessaire.

4.4 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

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

Substances actives dont l'absorption est dépendante du pH
La diminution de l'acidité intragastrique au cours du traitement avec l'oméprazole peut diminuer ou augmenter l'absorption des substances actives dont l'absorption est dépendante du pH.

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

L'administration concomitante d'oméprazole avec le nelfinavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) a entraîné une diminution de l'exposition moyenne au nelfinavir de 40 % et une diminution de l'exposition moyenne de son métabolite pharmacologiquement actif M8 de 75-90 %. L'interaction pourrait également entraîner une inhibition du CYP2C19.

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

L'oméprazole (40 mg en une prise par jour) administré en association avec l'atazanavir 300 mg associé au ritonavir 100 mg, chez des volontaires sains, a entraîné une diminution de 75 % de l'exposition à l'atazanavir. L'augmentation de la posologie de l'atazanavir à 400 mg n'a pas compensé l'impact de l'oméprazole sur l'exposition à l'atazanavir. L'association d'oméprazole (20 mg une fois par jour) avec l'atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg chez des volontaires sains a diminué approximativement de 30% l'exposition à l'atazanavir en comparaison à l'exposition observée avec l'atazanavir 300 mg/ ritonavir 100 mg une fois par jour administré seul.

Digoxine
Un traitement concomitant par oméprazole (20 mg par jour) et digoxine chez des sujets sains augmente la biodisponibilité de la digoxine de 10%. La toxicité de la digoxine est rarement rapportée. Cependant, il faut être prudent chez les patients âgés lorsque l'oméprazole est administré à de fortes doses. La surveillance thérapeutique de la digoxine doit alors être renforcée.

Clopidogrel
Dans une étude clinique en crossover, ont été administrés pendant 5 jours le clopidogrel (dose de charge de 300 mg suivie de 75 mg/jour) 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 plaquetaire (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 inconsistantes sur les implications cliniques de cette interaction PK/PD en termes d'événements cardiovasculaires majeurs ont été rapportées dans des études observationelles et cliniques.

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 Cmax 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 resulte 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.

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 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 et allaitement

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.

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

Il est peu probable que Losec affecte l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Des effets indésirables tels qu'étourdissements et troubles visuels peuvent se produire (voir rubrique 4.8). Si cela est le cas, les patients ne doivent pas conduire de véhicules automobiles ou utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents (1-10% des patients) sont les céphalées, les douleurs abdominales, la constipation, la diarrhée, les flatulences et les nausées/vomissements.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés ou suspectés au cours des essais cliniques de l'oméprazole et depuis sa mise sur le marché. Aucun des effets n'a été dose-dépendant. Les effets indésirables sont classés par fréquence et par classe de système d'organes. La fréquence est définie par la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à <1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare < 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Fréquence et classe de système d'organes	**Effet indésirable**
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare:	Leucopénie, thrombocytopénie
Très rare:	Agranulocytose, pancytopénie
Affections du système immunitaire	

Rare:	Réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angio-œdème et réaction/choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare:	Hyponatrémie
Très rare	Hypomagnésémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent:	Insomnie
Rare:	Agitation, confusion, dépression
Très rare:	Agressivité, hallucinations
Affections du système nerveux	
Fréquent:	Céphalées
Peu fréquent:	Étourdissements, paresthésie, somnolence
Rare:	Troubles du goût
Affections oculaires	
Rare:	Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent:	Vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare:	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	
Fréquent:	Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées/vomissements
Rare:	Sécheresse buccale, stomatite, candidose gastro-intestinale
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent:	Augmentation des enzymes hépatiques
Rare:	Hépatite avec ou sans ictère
Très rare:	Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients ayant une insuffisance hépatique pré-existante
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent:	Dermatite, prurit, rash, urticaire
Rare:	Alopécie, photosensibilité
Très rare:	Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Rare:	Arthralgies, myalgies
Très rare:	Faiblesses musculaires
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 sudation

Population pédiatrique :
La tolérance de l'oméprazole a été évaluée chez 310 enfants âgés de 0 à 16 ans souffrant de maladies liées à l'acidité gastrique. Les données sur l'usage à long terme sont limitées et proviennent de 46 enfants ayant reçu un traitement d'entretien par oméprazole lors d'une étude clinique dans l'œsophagite érosive sévère pendant une durée allant jusqu'à 749 jours. Le profil des événements indésirables a été généralement identique à celui observé chez les adultes, aussi bien dans les traitements à court et long terme. Il n'existe pas de données à long terme concernant les effets d'un traitement par oméprazole sur la puberté et la croissance.

4.9 Surdosage

Il y a peu d'information disponible relative aux effets d'un surdosage d'oméprazole chez les humains. Dans la littérature, des doses allant jusqu'à 560 mg ont été décrites, et des administrations de doses

uniques orales d'oméprazole allant jusqu'à 2 400 mg (120 fois la dose clinique usuelle recommandée) ont été rapportées de façon occasionnelle. Nausées, vomissements, étourdissements, douleurs abdominales, diarrhées et céphalées ont été rapportés. De même des cas d'apathie, de dépression et de confusion ont été décrits dans des cas isolés.

Les symptômes liés à un surdosage d'oméprazole décrits sont transitoires, et aucun effet grave n'a été rapporté. Le taux d'élimination est resté inchangé (cinétique de premier ordre) avec l'augmentation des doses. Le traitement, s'il est nécessaire, est symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de la pompe à protons. Code ATC : A02BC01

Mécanisme d'action
L'oméprazole est un mélange racémique de deux énantiomères réduisant la sécrétion acide gastrique par un mécanisme d'action spécifiquement ciblé. C'est un inhibiteur spécifique de la pompe à protons dans la cellule pariétale. Il agit rapidement et entraîne un contrôle de la sécrétion acide gastrique par une inhibition réversible, avec une prise journalière.

L'oméprazole est une base faible. Il est concentré et converti en forme active dans l'environnement hautement acide des canalicules intracellulaires des cellules pariétales, où il inhibe l'enzyme H+K+-ATPase (la pompe à protons). Cette étape finale du processus de formation de l'acidité gastrique est dépendante de la dose et entraîne une inhibition importante à la fois de la sécrétion acide basale et de la sécrétion acide stimulée, quel que soit le stimulus.

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

Effet sur la sécrétion acide gastrique
Une prise orale d'oméprazole une fois par jour entraine une inhibition rapide et efficace de la sécrétion acide gastrique sur 24 heures avec un maximum d'effet obtenu après 4 jours de traitement. Avec l'oméprazole 20 mg, une diminution moyenne d'au moins 80% de l'acidité intragastrique sur 24 heures est alors maintenue chez les patients ayant un ulcère duodénal, avec une diminution moyenne de 70% environ du pic de débit acide après stimulation par la pentagastrine 24 heures après la prise.

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

La réduction de la sécrétion acide et de l'acidité intragastrique a pour conséquence la réduction/la normalisation de manière dose dépendante de l'exposition acide de l'œsophage chez les patients ayant du reflux gastro-œsophagien. L'inhibition de la sécrétion acide est liée à l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de l'oméprazole (ASC), et non à la concentration plasmatique réelle à un temps donné.

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

Effet sur H. pylori
H. pylori est associé à la maladie ulcéreuse gastro-duodénale incluant l'ulcère gastrique et l'ulcère duodénal. *H. pylori* est un facteur important dans le développement de la gastrite. *H. pylori* et l'acide gastrique sont des facteurs importants dans 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'oméprazole associé à des antimicrobiens est associée à des taux élevés de cicatrisation et de rémission à long terme des ulcères gastro-duodénaux.

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 acide
Lors d'un traitement à long terme, des kystes glandulaires gastriques ont été observés avec une fréquence légèrement augmentée. Ces modifications sont une conséquence physiologique d'une inhibition prononcée de la sécrétion acide : elles sont bénignes et réversibles.

La diminution de l'acidité gastrique, quelle qu'en soit l'origine y compris l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons, favorise le développement de bactéries intra-gastriques normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Un traitement entraînant la diminution de l'acidité peut conduire à un risque légèrement augmenté d'infections gastro-intestinales, telles que les infections par *Salmonella* et par *Campylobacter*.

Données pédiatriques
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 Héliot) a conclu à l'efficacité et à la bonne tolérance de l'oméprazole associé à deux antibiotiques (amoxicilline et clarithromycine) dans le traitement des infections à *H. pylori* chez les enfants âgés de 4 ans et plus souffrant de gastrite : taux d'éradication de *H. pylori* : 74,2 % (23/31 patients) avec oméprazole + amoxicilline + clarithromycine versus 9,4 % (3/32 patients) avec amoxicilline + clarithromycine. Néanmoins, aucune preuve n'a été apportée quant au bénéfice clinique sur les 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, avec un pic plasmatique survenant environ 1 à 2 heures après la prise. L'absorption de l'oméprazole se situe au niveau de l'intestin grêle et est habituellement totale en 3 à 6 heures. La prise concomitante d'aliments n'influence pas la biodisponibilité. La disponibilité systémique (biodisponibilité) d'une dose orale unique d'oméprazole est d'environ 40 %. Après l'administration répétée de doses quotidiennes uniques, la biodisponibilité s'élève jusqu'à environ 60 %.

Distribution
Le volume de distribution apparent chez le sujet sain est d'environ 0,3 l/kg de poids corporel. La liaison de l'oméprazole aux protéines plasmatiques est de 97 %.

Une bioéquivalence entre Losec gélule et Losec comprimé gastro-résistant pour les doses de 10, 20 et 40 mg a été démontrée. Cette bioéquivalence est basée sur la concentration plasmatique (sur l'aire en dessous de la courbe) ainsi que sur la concentration plasmatique maximale (C max).

Métabolisme

L'oméprazole est totalement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP). La majeure partie de son métabolisme est dépendante du polymorphisme de l'enzyme CYP2C19, responsable de la formation de l'hydroxy-oméprazole, principal métabolite plasmatique. La partie restante est dépendante d'une autre isoforme spécifique, le CYP3A4, responsable de la formation de sulfone d'oméprazole. Du fait de la forte affinité de l'oméprazole pour le CYP2C19, il existe potentiellement une inhibition compétitive et des interactions médicamenteuses métaboliques avec d'autres substrats du CYP2C19. En revanche, l'oméprazole n'a pas le potentiel d'inhiber le métabolisme d'autres substrats du CYP3A4 du fait de sa faible affinité pour le CYP3A4.
De plus, l'oméprazole n'a pas d'effet inhibiteur sur les principales enzymes CYP.

Environ 3% de la population caucasienne et 15-20% de la population asiatique possèdent une enzyme CYP2C19 peu fonctionnelle et sont appelés métaboliseurs lents. Chez ces individus, le métabolisme de l'oméprazole est probablement principalement réalisé par le CYP3A4. Après des administrations répétées de doses journalières de 20 mg d'oméprazole, l'aire sous la courbe (ASC) moyenne a été de 5 à 10 fois supérieure chez les métaboliseurs lents que chez les sujets ayant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle (métaboliseurs rapides). Les pics de concentrations plasmatiques moyens étaient également de 3 à 5 fois plus élevés. Ceci n'a pas d'implication sur la posologie quotidienne de l'oméprazole.

Excrétion
La demi-vie d'élimination plasmatique de l'oméprazole est habituellement inférieure à 1 heure après une administration quotidienne unique et répétée. L'oméprazole est éliminé complètement du plasma entre 2 administrations sans tendance à l'accumulation pour une administration quotidienne. Près de 80% de l'administration d'une dose orale d'oméprazole est excrété sous forme de métabolites dans les urines, le reste dans les fèces, provenant principalement de la sécrétion biliaire.

L'aire sous la courbe d'oméprazole (ASC) augmente avec des administrations répétées. Cette augmentation est dose-dépendante et résulte en une relation non linéaire dose - ASC après administrations répétées. Cet effet temps- et dose-dépendant est dû à une diminution du premier passage hépatique et de la clairance systémique, probablement lié à une inhibition de l'enzyme CYP2C19 par l'oméprazole et/ou ses métabolites (ex : sulfone).
Il n'a pas été mis en évidence d'effet sur la sécrétion acide gastrique par les métabolites de l'oméprazole.

Populations spécifiques

Insuffisants hépatiques
Le métabolisme de l'oméprazole des patients présentant une insuffisance hépatique est altéré, entraînant une augmentation de l'aire sous la courbe. L'oméprazole ne montre pas de tendance à l'accumulation avec une seule prise par jour.

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

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline,
Monostéarate de glycéryl,
Hydroxypropylcellulose,
Hydroxypropyl methylcellulose,
Stéarate de magnésium,
Copolymère d'acide méthacrylique,
Sphéres de sucre,
Paraffine,
Macrogol (polyethylène glycol),
Polysorbate,
Polyvinylpyrrolidone cross lié,
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH),
Stéaryl fumarate de sodium,
Talc,
Citrate de triéthyle,
Oxyde de fer,
Dioxyde de titane.

6.2 Incompatibilités.

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Flacon : conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.
Plaquette thermoformée : à conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité**.**

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon PE : avec un bouchon à vis bien ajusté en polypropylène muni d'une capsule dessicante.
10 mg : 7, 14, 15, 28, 30, 50, 100, 140 (hôpital uniquement), comprimés.
20 mg : 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 100, 140 (hôpital uniquement), 200 (hôpital uniquement), 280 (hôpital uniquement) comprimés.
40 mg : 7, 14, 15, 28, 30, 100 comprimés.

Plaquette thermoformée en aluminium.
10 mg : 5, 7, 10, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 560 (hôpital uniquement) comprimés.
20 mg : 5, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 560 (hôpital uniquement) comprimés.
40 mg : 5, 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 100, 560 (hôpital uniquement) comprimés.

Plaquette thermoformée unidose (hôpital uniquement),
10 mg : 25x1, 28x1, 50x1, 56x1, comprimés.

20 mg : 25x1, 28x1, 50x1, 56x1, 100x1 comprimés.
40 mg : 25x1, 28x1, 50x1, comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

(voir annexe 1- à compléter au niveau national).

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

(à compléter au niveau national).

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

(à compléter au niveau national).

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

(à compléter au niveau national).

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet (XX).

(à compléter au niveau national).

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Losec et noms associés (voir annexe 1) 40 mg, poudre pour solution pour perfusion

(voir annexe 1- à compléter au niveau national)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 42,6 mg d'oméprazole sodique, quantité correspondant à 40 mg d'oméprazole. Après reconstitution, 1 ml contient 0,426 mg d'oméprazole sodique, quantité correspondant à 0,4 mg d'oméprazole.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion (poudre pour perfusion).
L'intervalle de pH dans le glucose est environ 8, 9- 9, 5 et dans le chlorure de sodium 0, 9% (9, 3-10, 3).

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Losec par voie intraveineuse est indiqué en alternative au traitement par voie orale dans les indications suivantes :

Adultes :
- Traitement des ulcères duodénaux
- Prévention des récidives d'ulcères duodénaux
- Traitement des ulcères gastriques
- Prévention des récidives 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'oesophagite par reflux
- Traitement d'entretien des patients après cicatrisation d'une oesophagite par reflux
- Traitement du reflux gastro-œsophagien symptomatique
- Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
En alternative au traitement par voie orale
Chez les patients pour lesquels la voie orale n'est pas appropriée, 40 mg de Losec IV est recommandé une fois par jour. Chez les patients souffrant d'un syndrome de Zollinger-Ellison, la dose initiale recommandée de Losec par voie intraveineuse est de 60 mg par jour. Des doses journalières plus importantes peuvent être nécessaires et un ajustement individuel de posologie doit être fait. Si les doses sont supérieures à 60 mg par jour, la dose doit être divisée en deux prises quotidiennes.

Losec est administré en perfusion intraveineuse sur une durée comprise entre 20 et 30 minutes.

Pour les instructions concernant la reconstitution du produit avant administration, voir rubrique 6.6.

Population particulière
Insuffisants rénaux
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisants hépatiques
Une dose journalière de 10 mg-20 mg peut être suffisante chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir. rubrique 5.2).

Sujets âgés (> 65 ans)
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2).

Enfants
L'expérience de l'utilisation de Losec administré par voie intraveineuse est limitée chez l'enfant.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'oméprazole, aux dérivés benzimidazolés ou à l'un des excipients.

L'oméprazole, comme les autres inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), ne doit pas être administré de façon concomitante avec le nelfinavir (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

L'association concomitante de l'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 avec une augmentation de la dose de l'atazanavir à 400 mg avec 100 mg de ritonavir ; une dose maximale de 20 mg d'oméprazole ne doit pas être dépassée.

L'oméprazole, comme tous les médicaments anti-sécrétoires gastriques acides, peut réduire l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine), en raison de l'hypo – ou achlorhydrie. Ceci devra être pris en compte lors d'un traitement au long cours chez les patients disposant de réserves réduites ou présentant des facteurs de risques 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.

Un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons pourrait légèrement augmenter le risque d'infections gastrointestinales, comme une infection par *Salmonella* et par *Campylobacter* (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 avec l'oméprazole peut diminuer ou augmenter l'absorption des substances actives dont l'absorption est dépendante du pH.

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

L'administration concomitante d'oméprazole avec le nelfinavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) a entraîné une diminution de l'exposition moyenne au nelfinavir de 40 % et une diminution de l'exposition moyenne de son métabolite pharmacologiquement actif M8 de 75-90 %. L'interaction pourrait également entraîner une inhibition du CYP2C19.

L'administration concomitante d'oméprazole avec l'atazanavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
L'oméprazole (40 mg en une prise par jour) administré en association avec l'atazanavir 300 mg associé au ritonavir 100 mg, chez des volontaires sains, a entraîné une diminution de 75 % de l'exposition à l'atazanavir. L'augmentation de la posologie de l'atazanavir à 400 mg n'a pas compensé l'impact de l'oméprazole sur l'exposition à l'atazanavir. L'association d'oméprazole (20 mg une fois par jour) avec l'atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg chez des volontaires sains a diminué approximativement de 30% l'exposition à l'atazanavir en comparaison à l'exposition observée avec l'atazanavir 300 mg/ ritonavir 100 mg une fois par jour administré seul.

Digoxine
Un traitement concomitant par oméprazole (20 mg par jour) et digoxine chez des sujets sains augmente la biodisponibilité de la digoxine de 10%. La toxicité de la digoxine est rarement rapportée. Cependant, il faut être prudent chez les patients âgés lorsque l'oméprazole est administré à de fortes doses. La surveillance thérapeutique de la digoxine doit alors être renforcée.

Clopidogrel
Dans une étude clinique en crossover, ont été administrés pendant 5 jours le clopidogrel (dose de charge de 300 mg suivie de 75 mg/jour) 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 plaquetaire (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 inconsistantes sur les implications cliniques de cette interaction PK/PD en termes d'événements cardiovasculaires majeurs ont été rapportées dans des études observationelles et cliniques.

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 Cmax 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 resulte de l'administration concomitante d'oméprazole avec du saquinavir/ritonavir une augmentation des concentrations plasmatiques d'environ 70% pour le saquinavir, ceci associé à une bonne tolérance chez les patients infectés par le VIH.

Tacrolimus
L'administration concomitante d'oméprazole augmente les concentrations sériques de tacrolimus. Une surveillance renforcée des concentrations du tacrolimus et de la fonction rénale (clairance de la créatinine) doit être réalisée ainsi qu'un ajustement du dosage du tacrolimus si nécessaire.

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. Grossesse et allaitement

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.

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

Il est peu probable que Losec affecte l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Des effets indésirables tels qu'étourdissements et troubles visuels peuvent se produire (voir rubrique 4.8). Si cela est le cas, les patients ne doivent pas conduire de véhicules automobiles ou utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents (1-10% des patients) sont les céphalées, les douleurs abdominales, la constipation, la diarrhée, les flatulences et les nausées/vomissements.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés ou suspectés au cours des essais cliniques de l'oméprazole et depuis sa mise sur le marché. Aucun des effets n'a été dose-dépendant. Les effets indésirables sont classés par fréquence et par classe de système d'organes. La fréquence est définie par la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à <1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare < 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Fréquence et classe de système d'organes	**Effet indésirable**
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare:	Leucopénie, thrombocytopénie
Très rare:	Agranulocytose, pancytopénie
Affections du système immunitaire	
Rare:	Réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angio-œdème et réaction/choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare:	Hyponatrémie
Très rare	Hypomagnésémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent:	Insomnie
Rare:	Agitation, confusion, dépression
Très rare:	Agressivité, hallucinations
Affections du système nerveux	
Fréquent:	Céphalées
Peu fréquent:	Étourdissements, paresthésie, somnolence
Rare:	Troubles du goût
Affections oculaires	
Rare:	Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent:	Vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare:	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	
Fréquent:	Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées/vomissements
Rare:	Sécheresse buccale, stomatite, candidose gastro-intestinale
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent:	Augmentation des enzymes hépatiques
Rare:	Hépatite avec ou sans ictère
Très rare:	Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients ayant une insuffisance hépatique pré-existante
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent:	Dermatite, prurit, rash, urticaire
Rare:	Alopécie, photosensibilité
Très rare:	Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Rare:	Arthralgies, myalgies
Très rare:	Faiblesses musculaires
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 sudation

Des cas d'atteintes visuelles irréversibles ont été décrits chez un nombre isolé de patients présentant une altération sévère de l'état général et ayant reçu de l'oméprazole par voie intraveineuse, essentiellement à fortes doses, sans qu'un lien de causalité n'ait été établi.

4.9 Surdosage

Il y a peu d'information disponible relative aux effets d'un surdosage d'oméprazole chez les humains. Dans la littérature, des doses allant jusqu'à 560 mg ont été décrites, et des administrations de doses uniques orales d'oméprazole allant jusqu'à 2 400 mg (120 fois la dose clinique usuelle recommandée) ont été rapportées de façon occasionnelle. Nausées, vomissements, étourdissements, douleurs abdominales, diarrhées et céphalées ont été rapportés. De même des cas d'apathie, de dépression et de confusion ont été décrits dans des cas isolés.

Les symptômes liés à un surdosage d'oméprazole décrits sont transitoires, et aucun effet grave n'a été rapporté. Le taux d'élimination est resté inchangé (cinétique de premier ordre) avec l'augmentation des doses. Le traitement, s'il est nécessaire, est symptomatique.

Dans des études cliniques, des doses intraveineuses allant jusqu'à 270 mg sur une même journée et jusqu'à 650 mg sur une période de trois jours n'ont pas entraîné d'événements indésirables liés à la dose.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de la pompe à protons. Code ATC : A02BC01

Mécanisme d'action

L'oméprazole est un mélange racémique de deux énantiomères réduisant la sécrétion acide gastrique par un mécanisme d'action spécifiquement ciblé. C'est un inhibiteur spécifique de la pompe à protons dans la cellule pariétale. Il agit rapidement et entraîne un contrôle de la sécrétion acide gastrique par une inhibition réversible, avec une prise journalière.

L'oméprazole est une base faible. Il est concentré et converti en forme active dans l'environnement hautement acide des canalicules intracellulaires des cellules pariétales, où il inhibe l'enzyme H+K+-ATPase (la pompe à protons). Cette étape finale du processus de formation de l'acidité gastrique est dépendante de la dose et entraîne une inhibition importante à la fois de la sécrétion acide basale et de la sécrétion acide stimulée, quel que soit le stimulus.

Effets pharmacodynamiques

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

Effet sur la sécrétion acide gastrique

L'oméprazole administré par voie intraveineuse produit une inhibition dose dépendante de la sécrétion acide gastrique chez l'homme. Afin d'obtenir immédiatement une réduction de l'acidité intragastrique, similaire à celle observée avec l'administration orale répétée de doses de 20 mg, l'administration d'une première dose de 40 mg par voie intraveineuse est recommandée. Il en résulte une diminution immédiate de l'acidité intragastrique, et une diminution moyenne sur 24 heures d'environ 90 % à la fois pour la perfusion et l'injection intraveineuse.

L'inhibition de la sécrétion acide est liée à l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction de l'oméprazole (ASC) et non à la concentration plasmatique à un temps donné.

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

Effet sur H. pylori
H. pylori est associé à la maladie ulcéreuse gastro-duodénale incluant l'ulcère gastrique et l'ulcère duodénal. *H. pylori* est un facteur important dans le développement de la gastrite. *H. pylori* et l'acide gastrique sont des facteurs importants dans 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'oméprazole associé à des antibiotiques est associée à des taux élevés de cicatrisation et de rémission à long terme des ulcères gastro-duodénaux.

Autres effets liés à l'inhibition acide
Lors d'un traitement à long terme, des kystes glandulaires gastriques ont été observés avec une fréquence légèrement augmentée. Ces modifications sont une conséquence physiologique d'une inhibition prononcée de la sécrétion acide : elles sont bénignes et réversibles.

La diminution de l'acidité gastrique, quelle qu'en soit l'origine y compris l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons, favorise le développement de bactéries intra-gastriques normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Un traitement entraînant la diminution de l'acidité peut conduire à un risque légèrement augmenté d'infections gastro-intestinales, telles que les infections par *Salmonella* et par *Campylobacter*.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Métabolisme
L'oméprazole est totalement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP). La majeure partie de son métabolisme est dépendante du polymorphisme de l'enzyme CYP2C19, responsable de la formation de l'hydroxy-oméprazole, principal métabolite plasmatique. La partie restante est dépendante d'une autre isoforme spécifique, le CYP3A4, responsable de la formation de sulfone d'oméprazole. Du fait de la forte affinité de l'oméprazole pour le CYP2C19, il existe potentiellement une inhibition compétitive et des interactions médicamenteuses métaboliques avec d'autres substrats du CYP2C19. En revanche, l'oméprazole n'a pas le potentiel d'inhiber le métabolisme d'autres substrats du CYP3A4 du fait de sa faible affinité pour le CYP3A4.
De plus, l'oméprazole n'a pas d'effet inhibiteur sur les principales enzymes CYP.

Environ 3% de la population caucasienne et 15-20% de la population asiatique possèdent une enzyme CYP2C19 peu fonctionnelle et sont appelés métaboliseurs lents. Chez ces individus, le métabolisme de l'oméprazole est probablement principalement réalisé par le CYP3A4. Après des administrations répétées de doses uniques journalières de 20 mg d'oméprazole, l'aire sous la courbe (ASC) moyenne a été de 5 à 10 fois supérieure chez les métaboliseurs lents que chez les sujets ayant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle (métaboliseurs rapides). Les pics de concentrations plasmatiques moyens étaient également de 3 à 5 fois plus élevés. Ceci n'a pas d'implication sur la posologie quotidienne de l'oméprazole.

Excrétion
La clairance plasmatique totale est d'environ 30-40 l/h après une dose unique. La demi-vie d'élimination plasmatique de l'oméprazole est habituellement inférieure à 1 heure après une administration quotidienne unique et répétée. L'oméprazole est éliminé complètement du plasma entre 2 administrations sans tendance à l'accumulation pour une administration quotidienne. Près de 80% de

l'administration d'une dose est excrété sous forme de métabolites dans les urines, le reste dans les fèces, provenant principalement de la sécrétion biliaire.

L'aire sous la courbe d'oméprazole (ASC) augmente avec des administrations répétées. Cette augmentation est dose-dépendante et résulte en une relation non linéaire dose - ASC après administrations répétées. Cet effet temps- et dose-dépendant est dû à une diminution du premier passage hépatique et de la clairance systémique, probablement lié à une inhibition de l'enzyme CYP2C19 par l'oméprazole et/ou ses métabolites (ex : sulfone).
Il n'a pas été mis en évidence d'effet sur la sécrétion acide gastrique par les métabolites de l'oméprazole.

Populations spécifiques

Insuffisants hépatiques
Le métabolisme de l'oméprazole des patients présentant une insuffisance hépatique est altéré, entraînant une augmentation de l'aire sous la courbe. L'oméprazole ne montre pas de tendance à l'accumulation avec une seule prise par jour.

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études chez le rat traité à long terme avec de l'oméprazole ont montré une hyperplasie des cellules ECL gastriques et des tumeurs carcinoïdes. Ces modifications sont le résultat d'une hypergastrinémie prolongée, secondaire à l'inhibition acide. Des observations similaires ont été faites après traitement avec des antagonistes du récepteur H2, des inhibiteurs de la pompe à protons, et après fundectomie partielle. De ce fait, ces changements ne résultent pas d'un effet direct d'une quelconque substance active individuelle.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Edétate disodique
Hydroxyde de sodium (pour un ajustement de pH).

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres produits que ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

Sans ouvrir la boîte : 2 ans.

La solution reconstituée :
La stabilité physico-chimique de la solution pour perfusion reconstituée dans du chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) a été démontrée pendant 12 heures à 25 °C.
La stabilité physico-chimique de la solution pour perfusion reconstituée dans du glucose 50mg/ml (5 %) a été démontrée pendant 6 heures à 25 °C.

D’un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, à moins qu’il ne soit reconstitué sous des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

Conserver le flacon dans l’emballage extérieur d’origine à l'abri de la lumière. Les flacons peuvent cependant être conservés 24 heures exposés à la lumière d’intérieur en dehors de la boîte.

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué : voir rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 10 ml en verre incolore en borosilicate de type I fermé par un bouchon en élastomère butylhalogéné, une capsule de sertissage en aluminium protégée par une enveloppe en plastique polypropylène.
Boîte de 1x40 mg , 5 x40 mg ou 10x40 mg flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Le contenu de chaque flacon, doit être dissous dans environ 5 ml et être alors immédiatement dilué dans 100 ml. Une solution pour perfusion de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution pour perfusion de glucose 50 mg/ml (5 %) doivent être utilisées. La stabilité de l’oméprazole est influencée par le pH de la solution pour perfusion ce qui explique pourquoi aucun autre solvant ou quantité ne doit être utilisé pour la dilution.

Préparation

1. Au moyen d'une seringue, aspirer 5 ml de la solution pour perfusion issue du flacon ou de la poche de 100 ml.
2. Introduire ce volume dans le flacon d’oméprazole lyophilisé et mélanger fortement jusqu'à dissolution complète.
3. Aspirer la solution d’oméprazole obtenue à l’aide d’une seringue.
4. Transférer cette solution dans le flacon ou la poche pour perfusion.
5. Répéter les étapes 1 à 4 de façon à s'assurer que tout le produit a été transféré du flacon vers le flacon ou la poche de perfusion.

Méthode alternative pour perfusion dans des conditionnements flexibles
1. Au moyen d'un set de transfert à double entrée, brancher l'une des entrées sur la membrane d’injection de la poche de perfusion. Connecter l'autre entrée sur le flacon de lyophilisat d’oméprazole.
2. Dissoudre l’oméprazole en pompant la solution pour perfusion dans la poche de perfusion vers le flacon d’oméprazole.
3. S'assurer que l’oméprazole est bien dissout.

La solution pour injection est administrée en perfusion intraveineuse sur 20 à 30 minutes.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

(voir annexe 1- à compléter au niveau national).

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

(à compléter au niveau national).

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

(à compléter au niveau national).

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

(à compléter au niveau national).

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet (XX).

(à compléter au niveau national).

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Losec et noms associés (voir annexe 1) 40 mg, poudre et solvant pour solution pour injection

(voir annexe 1- à compléter au niveau national)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de poudre pour solution pour injection contient 42,6 mg d'oméprazole sodique, quantité correspondant à 40 mg d'oméprazole. Après reconstitution, 1 ml contient 4,26 mg d'oméprazole sodique quantité correspondant à 4 mg d'oméprazole.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution pour injection (poudre pour injection et solvant pour injection).
pH : 8,8 à 9,2.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Losec par voie intraveineuse est indiqué en alternative au traitement par voie orale dans les indications suivantes :

Adultes :

- Traitement des ulcères duodénaux
- Prévention des récidives d'ulcères duodénaux
- Traitement des ulcères gastriques
- Prévention des récidives 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'oesophagite par reflux
- Traitement d'entretien des patients après cicatrisation d'une oesophagite par reflux
- Traitement du reflux gastro-œsophagien symptomatique
- Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

En alternative au traitement par voie orale

Chez les patients pour lesquels la voie orale n'est pas appropriée, 40 mg de Losec IV est recommandé une fois par jour. Chez les patients ayant un syndrome de Zollinger-Ellison, la dose initiale recommandée par voie intraveineuse est de 60 mg par jour. Des doses journalières plus importantes peuvent être nécessaires et un ajustement individuel de posologie doit être fait. Si les doses sont supérieures à 60 mg par jour, la dose doit être divisée en deux prises quotidiennes.

Losec solution pour injection doit être administrée uniquement par injection intraveineuse et ne doit pas être ajoutée à une solution pour perfusion. Après reconstitution, l'injection doit être administrée lentement au moins sur une période de 2 minutes 30 avec un débit maximum de 4 ml par minute. Pour les instructions concernant la reconstitution du produit avant administration, voir rubrique 6.6.

Population particulière
Insuffisants rénaux
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisants hépatiques
Une dose journalière de 10 mg-20 mg peut être suffisante chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir. rubrique 5.2).

Sujets âgés (> 65 ans)
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2).

Enfants
L'expérience de l'utilisation de Losec administré par voie intraveineuse est limitée chez l'enfant.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'oméprazole, aux dérivés benzimidazolés ou à l'un des composants.

L'oméprazole, comme les autres inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), ne doit pas être administré de façon concomitante avec le nelfinavir (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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'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 et à la fin d'un traitement avec l'oméprazole, le risque d'interactions avec les produits métabolisés par le CYP2C19 doit être envisagé. Une interaction entre le clopidogrel et l'oméprazole a été observée (voir rubrique 4.5). La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. Par précaution, l'utilisation concomitante d'oméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée.

Un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons pourrait légèrement augmenter le risque d'infections gastrointestinales, comme une infection par *Salmonella* et par *Campylobacter* (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 avec l'oméprazole peut diminuer ou augmenter l'absorption des substances actives dont l'absorption est dépendante du pH.

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

L'administration concomitante d'oméprazole avec le nelfinavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) a entraîné une diminution de l'exposition moyenne au nelfinavir de 40 % et une diminution de l'exposition moyenne de son métabolite pharmacologiquement actif M8 de 75-90 %. L'interaction pourraît 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'expositio 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
Dans une étude clinique en crossover, ont été administrés pendant 5 jours le clopidogrel (dose de charge de 300 mg suivie de 75 mg/jour) 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 plaquetaire (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 vraisembablement induite par l'effet inhibiteur de l'oméprazole sur le CYP2C19. Des données inconsistantes sur les implications cliniques de cette interaction PK/PD en termes d'événements cardiovasculaires majeurs ont été rapportées dans des études observationelles et cliniques.

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 Cmax 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 resulte de l'administration concomitante d'oméprazole avec du saquinavir/ritonavir une augmentation des concentrations plasmatiques d'environ 70% pour le saquinavir, ceci associé à une bonne tolérance chez les patients infectés par le VIH.

Tacrolimus
L'administration concomitante d'oméprazole augmente les concentrations sériques de tacrolimus. Une surveillance renforcée des concentrations du tacrolimus et de la fonction rénale (clairance de la créatinine) doit être réalisée ainsi qu'un ajustement du dosage du tacrolimus si nécessaire.

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 Grossesse et allaitement

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.

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

Il est peu probable que Losec affecte l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Des effets indésirables tels qu'étourdissements et troubles visuels peuvent se produire (voir rubrique 4.8). Si cela est le cas, les patients ne doivent pas conduire de véhicules automobiles ou utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents (1-10% des patients) sont les céphalées, les douleurs abdominales, la constipation, la diarrhée, les flatulences et les nausées/vomissements.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés ou suspectés au cours des essais cliniques de l'oméprazole et depuis sa mise sur le marché. Aucun des effets n'a été dose-dépendant. Les effets indésirables sont classés par fréquence et par classe de système d'organes. La fréquence est définie par la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à <1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare < 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Fréquence et classe de système d'organes	**Effet indésirable**
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare:	Leucopénie, thrombocytopénie
Très rare:	Agranulocytose, pancytopénie
Affections du système immunitaire	
Rare:	Réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angio-œdème et réaction/choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare:	Hyponatrémie
Très rare	Hypomagnésémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent:	Insomnie
Rare:	Agitation, confusion, dépression
Très rare:	Agressivité, hallucinations
Affections du système nerveux	
Fréquent:	Céphalées
Peu fréquent:	Étourdissements, paresthésie, somnolence
Rare:	Troubles du goût
Affections oculaires	
Rare:	Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent:	Vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare:	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	
Fréquent:	Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées/vomissements
Rare:	Sécheresse buccale, stomatite, candidose gastro-intestinale
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent:	Augmentation des enzymes hépatiques
Rare:	Hépatite avec ou sans ictère
Très rare:	Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients ayant une insuffisance hépatique pré-existante
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent:	Dermatite, prurit, rash, urticaire
Rare:	Alopécie, photosensibilité
Très rare:	Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Rare:	Arthralgies, myalgies

Très rare:	Faiblesses musculaires
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 sudation

Des cas d'atteintes visuelles irréversibles ont été décrits chez un nombre isolé de patients présentant une altération sévère de l'état général et ayant reçu de l'oméprazole par voie intraveineuse, essentiellement à fortes doses, sans qu'un lien de causalité n'ait été établi.

4.9. Surdosage

Il y a peu d'information disponible relative aux effets d'un surdosage d'oméprazole chez les humains. Dans la littérature, des doses allant jusqu'à 560 mg ont été décrites, et des administrations de doses uniques orales d'oméprazole allant jusqu'à 2 400 mg (120 fois la dose clinique usuelle recommandée) ont été rapportées de façon occasionnelle. Nausées, vomissements, étourdissements, douleurs abdominales, diarrhées et céphalées ont été rapportés. De même des cas d'apathie, de dépression et de confusion ont été décrits dans des cas isolés.

Les symptômes liés à un surdosage d'oméprazole décrits sont transitoires, et aucun effet grave n'a été rapporté. Le taux d'élimination est resté inchangé (cinétique de premier ordre) avec l'augmentation des doses. Le traitement, s'il est nécessaire, est symptomatique.

Dans des études cliniques, des doses intraveineuses allant jusqu'à 270 mg sur une même journée et jusqu'à 650 mg sur une période de trois jours n'ont pas entraîné d'événements indésirables liés à la dose.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de la pompe à protons. Code ATC : A02BC01

Mécanisme d'action
L'oméprazole est un mélange racémique de deux énantiomères réduisant la sécrétion acide gastrique par un mécanisme d'action spécifiquement ciblé. C'est un inhibiteur spécifique de la pompe à protons dans la cellule pariétale. Il agit rapidement et entraîne un contrôle de la sécrétion acide gastrique par une inhibition réversible, avec une prise journalière.

L'oméprazole est une base faible. Il est concentré et converti en forme active dans l'environnement hautement acide des canalicules intracellulaires des cellules pariétales, où il inhibe l'enzyme H+K+-ATPase (la pompe à protons). Cette étape finale du processus de formation de l'acidité gastrique est dépendante de la dose et entraîne une inhibition importante à la fois de la sécrétion acide basale et de la sécrétion acide stimulée, quel que soit le stimulus.

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

Effet sur la sécrétion acide gastrique
L'oméprazole administré par voie intraveineuse produit une inhibition dose dépendante de la sécrétion acide gastrique chez l'homme. Afin d'obtenir immédiatement une réduction de l'acidité intragastrique, similaire à celle observée avec l'administration orale répétée de doses de 20 mg, l'administration d'une première dose de 40 mg par voie intraveineuse est recommandée. Il en résulte une diminution

immédiate de l'acidité intragastrique, et une diminution moyenne sur 24 heures d'environ 90 % à la fois pour la perfusion et l'injection intraveineuse.

L'inhibition de la sécrétion acide est liée à l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction de l'oméprazole (ASC) et non à la concentration plasmatique à un temps donné.

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

Effet sur H. pylori
H. pylori est associé à la maladie ulcéreuse gastro-duodénale incluant l'ulcère gastrique et l'ulcère duodénal. *H. pylori* est un facteur important dans le développement de la gastrite. *H. pylori* et l'acide gastrique sont des facteurs importants dans 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'oméprazole associé à des antimicrobiens est associée à des taux élevés de cicatrisation et de rémission à long terme des ulcères gastro-duodénaux.

Autres effets liés à l'inhibition de la sécrétion acide

Lors d'un traitement à long terme, des kystes glandulaires gastriques ont été observés avec une fréquence légèrement augmentée. Ces modifications sont une conséquence physiologique d'une inhibition prononcée de la sécrétion acide : elles sont bénignes et réversibles.

La diminution de l'acidité gastrique, quelle qu'en soit l'origine y compris l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons, favorise le développement de bactéries intra-gastriques normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Un traitement entraînant la diminution de l'acidité peut conduire à un risque légèrement augmenté d'infections gastro-intestinales, telles que les infections par *Salmonella* et par *Campylobacter*.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Métabolisme
L'oméprazole est totalement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP). La majeure partie de son métabolisme est dépendante du polymorphisme de l'enzyme CYP2C19, responsable de la formation de l'hydroxy-oméprazole, principal métabolite plasmatique. La partie restante est dépendante d'une autre isoforme spécifique, le CYP3A4, responsable de la formation de sulfone d'oméprazole. Du fait de la forte affinité de l'oméprazole pour le CYP2C19, il existe potentiellement une inhibition compétitive et des interactions médicamenteuses métaboliques avec d'autres substrats du CYP2C19. En revanche, l'oméprazole n'a pas le potentiel d'inhiber le métabolisme d'autres substrats du CYP3A4 du fait de sa faible affinité pour le CYP3A4.
De plus, l'oméprazole n'a pas d'effet inhibiteur sur les principales enzymes CYP.

Environ 3% de la population caucasienne et 15-20% de la population asiatique possèdent une enzyme CYP2C19 peu fonctionnelle et sont appelés métaboliseurs lents. Chez ces individus, le métabolisme de l'oméprazole est probablement principalement réalisé par le CYP3A4. Après des administrations répétées de doses uniques journalières de 20 mg d'oméprazole, l'aire sous la courbe (ASC) moyenne a été de 5 à 10 fois supérieure chez les métaboliseurs lents que chez les sujets ayant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle (métaboliseurs rapides). Les pics de concentrations plasmatiques moyens étaient également de 3 à 5 fois plus élevés. Ceci n'a pas d'implication sur la posologie quotidienne de l'oméprazole.

Excrétion

La clairance plasmatique totale est d'environ 30-40 l/h après une dose unique. La demi-vie d'élimination plasmatique de l'oméprazole est habituellement inférieure à 1 heure après une administration quotidienne unique et répétée. L'oméprazole est éliminé complètement du plasma entre 2 administrations. Près de 80% de l'administration d'une dose d'oméprazole est excrété sous forme de métabolites dans les urines, le reste dans les fèces, provenant principalement de la sécrétion biliaire.

L'aire sous la courbe d'oméprazole (ASC) augmente avec des administrations répétées dû à une diminution de la clairance systémique probablement provoquée par une inhibition de l'enzyme CYP2C19 par l'oméprazole et/ou ses métabolites (ex : sulfone).
Il n'a pas été mis en évidence d'effet sur la sécrétion acide gastrique par les métabolites de l'oméprazole.

Populations spécifiques

Insuffisants hépatiques
Le métabolisme de l'oméprazole des patients présentant une insuffisance hépatique est altéré, entraînant une augmentation de l'aire sous la courbe. L'oméprazole ne montre pas de tendance à l'accumulation avec une seule prise par jour.

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études chez le rat traité à long terme avec de l'oméprazole ont montré une hyperplasie des cellules ECL gastriques et des tumeurs carcinoïdes. Ces modifications sont le résultat d'une hypergastrinémie prolongée, secondaire à l'inhibition acide. Des observations similaires ont été faites après traitement avec des antagonistes du récepteur H2, des inhibiteurs de la pompe à protons, et après fundectomie partielle. De ce fait, ces changements ne résultent pas d'un effet direct d'une quelconque substance active individuelle.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Flacon de substance active
Hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH).

Ampoule de solvant
Monohydrate d'acide citrique.
Macrogol 400
Eau pour injection

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres produits que ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Sans ouvrir la boîte : 2 ans.

La solution reconstituée :
La stabilité physico-chimique après reconstitution a été démontrée à 25 °C pendant 4 heures.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, à moins qu'il ne soit reconstitué sous des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière. Les flacons peuvent cependant être conservés 24 heures exposés à la lumière d'intérieur en dehors de la boîte.

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué : voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Etui combiné (I et II).
I : Flacon de 10 ml contenant la substance sèche. Flacon en verre borosilicaté de type I incolore fermé par un bouchon en élastomère butylhalogéné, une capsule de sertissage en aluminium protégée par une enveloppe en polypropylène.
II : 10 ml de solvant dans une ampoule (incolore en verre borosilicaté).
Boîte de 1x40 mg (I et II) , 5 x40 mg (I et II) ou 10x40 mg (I et II) flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Losec solution pour injection est obtenue en dissolvant le lyophilisat avec le solvant l'accompagnant. Aucun autre solvant ne doit être utilisé.

La stabilité de l'oméprazole est influencée par le pH de la solution pour injection. Par conséquent, aucun autre solvant ni autre quantité ne doivent être utilisés pour la dilution. Des solutions préparées dans le non respect de ces recommandations pourraient être identifiées par une coloration de la solution en jaune ou en marron et ces solutions sont inutilisables. Utiliser uniquement des solutions claires, sans couleur ou très légèrement jaune marron.

Préparation :

Note : Les étapes 1 à 5 devront être réalisées immédiatement les unes après les autres.
1-Avec une seringue prélever tout le solvant de l'ampoule (10 ml).
2-Ajouter 5 ml de ce solvant dans l'ampoule contenant le lyophilisat d'oméprazole.
3-Retirer autant que possible l'air contenu dans l'ampoule avec la seringue afin de faciliter l'ajout du reste du solvant.
4-Ajouter le reste de solvant dans l'ampoule en s'assurant que la seringue est vide.
5-Remuer et secouer l'ampoule pour s'assurer que le lyophilisat d'oméprazole est dissout.

Losec solution pour injection doit être administrée uniquement par injection intraveineuse et ne doit pas être ajoutée à une solution pour perfusion. Après reconstitution, l'injection doit être administrée lentement au moins sur une période de 2 minutes 30 avec un débit maximum de 4 ml par minute.

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

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

(voir annexe 1- à compléter au niveau national).

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

(à compléter au niveau national).

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

(à compléter au niveau national).

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

(à compléter au niveau national).

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet (XX).

(à compléter au niveau national).

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Produits de santé sans prescription

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Losec et noms associés (voir annexe 1), 10 mg comprimés gastro-résistants
Losec noms associés (voir annexe 1), 20 mg comprimés gastro-résistants

(voir annexe 1- à compléter au niveau national)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

10 mg : chaque comprimé gastro-résistant contient 10,3 mg de magnésium d'oméprazole équivalent à 10 mg d'oméprazole.
20 mg : chaque comprimé gastro-résistant contient 20,6 mg de magnésium d'oméprazole équivalent à 20 mg d'oméprazole.

Excipients :
10 mg : chaque comprimé gastro-résistant contient 19-20 mg de saccharose.
20 mg : chaque comprimé gastro-résistant contient 19-20 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant.

Losec 10 mg comprimés gastro-résistants : comprimés pelliculés, rose clair, oblongs, biconvexes, contenant des granulés gastro-résistants. Sur une face du comprimé est gravé ou et sur l'autre face 10 mg.

Losec 20 mg comprimés gastro-résistants : comprimés pelliculés rose, oblongs, biconvexes, contenant des granulés gastro-résistants. Sur une face du comprimé est gravé ou et sur l'autre face 20 mg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Losec comprimés gastro-résistants est indiqué dans le traitement des symptômes du reflux (par exemple brûlures, régurgitations acides) chez les adules.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie chez l'adulte

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

Il peut être nécessaire de prendre les comprimés pendant 2-3 jours consécutifs pour obtenir une amélioration des symptômes.

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

Populations particulières

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

Insuffisants hépatiques
Les patients présentant une insuffisance hépatique doivent être conseillés par le médecin avant de prendre Losec (voir rubrique 5.2).

Sujets âgés (>65 ans)
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2).

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

Chez les patients ayant des difficultés de déglutition
Casser le comprimé et le disperser dans une cuillère avec de l'eau non gazeuse. Si vous le souhaitez, mélanger avec du jus de fruit ou de la compote de pomme. Le mélange doit être pris immédiatement (ou dans les 30 minutes). Toujours remuer le mélange juste avant de le boire. Puis rincer le verre avec un demi-verre d'eau et le boire. **NE PAS UTILISER** du lait, ni de l'eau gazeuse. Les granulés gastro-résistants ne doivent pas être croqués.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à l'oméprazole, aux dérivés benzimidazolés ou à l'un des excipients.

L'oméprazole, comme les autres inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), ne doit pas être administré de façon concomitante avec le nelfinavir (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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 étroiten (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 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.

Les comprimés gastro-résistants de Losec contiennent du saccharose. Les patients présentant un problème héréditaire rare d'intolérance au fructose, d'une déficience en sucrase isomaltase ou d'une malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons pourrait légèrement augmenter le risque d'infections gastrointestinales, comme une infection par *Salmonella* et par *Campylobacter* (voir rubrique 5.1).
Les patients avec des symptômes d'indigestion ou de brûlures d'estomac se répétant sur le long terme doivent voir leur médecin à intervalles réguliers. Plus particulièrement, les patients âgés de plus de 55 ans prenant de manière quotidienne des médicaments OTC (« over-the counter, non soumis à prescription médicale) contre l'indigestion ou les brûlures d'estomac doivent en informer leur pharmacien ou médecin.

Les patients doivent être informés qu'une consultation chez un médecin est nécessaire si :
- Ils ont eu précédemment un ulcère gastrique ou ont subi une opération gastrointestinale.
- Ils sont sous traitement symptomatique continu contre l'indigestion ou les brûlures d'estomac depuis 4 semaines ou plus.
- Ils ont une jaunisse ou une maladie hépatique grave.
- Ils sont âgés de plus de 55 ans avec de nouveaux symptômes ou qui ont changé récemment.

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

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

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

Substances actives dont l'absorption est dépendante du pH
La diminution de l'acidité intragastrique au cours du traitement avec l'oméprazole peut diminuer ou augmenter l'absorption des substances actives dont l'absorption est dépendante du pH.

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

L'administration concomitante d'oméprazole avec le nelfinavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) a entraîné une diminution de l'exposition moyenne au nelfinavir de 40 % et une diminution de l'exposition moyenne de son métabolite pharmacologiquement actif M8 de 75-90 %. L'interaction pourrait également entraîner une inhibition du CYP2C19.

L'administration concomitante d'oméprazole avec l'atazanavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
L'oméprazole (40 mg en une prise par jour) administré en association avec l'atazanavir 300 mg associé au ritonavir 100 mg, chez des volontaires sains, a entraîné une diminution de 75 % de l'exposition à l'atazanavir. L'augmentation de la posologie de l'atazanavir à 400 mg n'a pas compensé l'impact de l'oméprazole sur l'exposition à l'atazanavir. L'association d'oméprazole (20 mg une fois par jour) avec l'atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg chez des volontaires sains, a diminué approximativement de 30% l'exposition à l'atazanavir en comparaison à l'exposition observée avec l'atazanavir 300 mg/ ritonavir 100 mg une fois par jour administré seul.

Digoxine
Un traitement concomitant par oméprazole (20 mg par jour) et digoxine chez des sujets sains augmente la biodisponibilité de la digoxine de 10%. La toxicité de la digoxine est rarement rapportée. Cependant, il faut être prudent chez les patients âgés est nécessaire lorsque l'oméprazole est administré à de fortes doses. La surveillance thérapeutique de la digoxine doit alors être renforcée.

Clopidogrel
Dans une étude clinique en crossover, ont été administrés pendant 5 jours le clopidogrel (dose de charge de 300 mg suivie de 75 mg/jour) 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 plaquetaire (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 inconsistantes sur les implications cliniques de cette interaction PK/PD en termes d'événements cardiovasculaires majeurs ont été rapportées dans des études observationelles et cliniques.

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 Cmax 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 resulte de l'administration concomitante d'oméprazole avec du saquinavir/ritonavir une augmentation de des concentrations plasmatiques d'environ 70% pour le saquinavir, ceci associé à une bonne tolérance chez les patients infectés par le VIH.

Tacrolimus
L'administration concomitante d'oméprazole augmente les concentrations sériques de tacrolimus. Une surveillance renforcée des concentrations du tacrolimus et de la fonction rénale (clairance de la créatinine) doit être réalisée ainsi qu'un ajustement du dosage du tacrolimus si nécessaire.

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. Grossesse et allaitement

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.

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

Il est peu probable que Losec affecte l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Des effets indésirables tels qu'étourdissements et troubles visuels peuvent se produire (voir rubrique 4.8). Si cela est le cas, les patients ne doivent pas conduire de véhicules automobiles ou utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents (1-10% des patients) sont les céphalées, les douleurs abdominales, la constipation, la diarrhée, les flatulences et les nausées/vomissements.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés ou suspectés au cours des essais cliniques de l'oméprazole et depuis sa mise sur le marché. Aucun des effets n'a été dose-dépendant. Les effets indésirables sont classés par fréquence et par classe de système d'organes. La fréquence est définie par la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à <1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare < 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Fréquence et classe de système d'organes	**Effet indésirable**
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare:	Leucopénie, thrombocytopénie
Très rare:	Agranulocytose, pancytopénie
Affections du système immunitaire	
Rare:	Réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angio-œdème et réaction/choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare:	Hyponatrémie
Très rare	Hypomagnésémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent:	Insomnie
Rare:	Agitation, confusion, dépression
Très rare:	Agressivité, hallucinations
Affections du système nerveux	
Fréquent:	Céphalées
Peu fréquent:	Étourdissements, paresthésie, somnolence
Rare:	Troubles du goût
Affections oculaires	
Rare:	Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent:	Vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare:	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	
Fréquent:	Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées/vomissements
Rare:	Sécheresse buccale, stomatite, candidose gastro-intestinale
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent:	Augmentation des enzymes hépatiques
Rare:	Hépatite avec ou sans ictère
Très rare:	Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients ayant une insuffisance

	hépatique pré-existante
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent:	Dermatite, prurit, rash, urticaire
Rare:	Alopécie, photosensibilité
Très rare:	Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Rare:	Arthralgies, myalgies
Très rare:	Faiblesses musculaires
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 sudation

4.9. Surdosage

Il y a peu d'information disponible relative aux effets d'un surdosage d'oméprazole chez les humains. Dans la littérature, des doses allant jusqu'à 560 mg ont été décrites, et des administrations de doses orales uniques d'oméprazole allant jusqu'à 2 400 mg (120 fois la dose clinique usuelle recommandée) ont été rapportées de façon occasionnelle. Nausées, vomissements, étourdissements, douleurs abdominales, diarrhées et céphalées ont été rapportés. De même des cas d'apathie, de dépression et de confusion ont été décrits dans des cas isolés.

Les symptômes liés à un surdosage d'oméprazole décrits sont transitoires, et aucun effet grave n'a été rapporté. Le taux d'élimination est resté inchangé (cinétique de premier ordre) avec l'augmentation des doses. Le traitement, s'il est nécessaire, est symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de la pompe à protons. Code ATC : A02BC01

Mécanisme d'action
L'oméprazole est un mélange racémique de deux énantiomères réduisant la sécrétion acide gastrique par un mécanisme d'action spécifiquement ciblé. C'est un inhibiteur spécifique de la pompe à protons dans la cellule pariétale. Il agit rapidement et entraîne un contrôle de la sécrétion acide gastrique par une inhibition réversible, avec une prise journalière.

L'oméprazole est une base faible. Il est concentré et converti en forme active dans l'environnement hautement acide des canalicules intracellulaires des cellules pariétales, où il inhibe l'enzyme H+K+-ATPase (la pompe à protons). Cette étape finale du processus de formation de l'acidité gastrique est dépendante de la dose et entraîne une inhibition importante à la fois de la sécrétion acide basale et de la sécrétion acide stimulée, quel que soit le stimulus.

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

Effet sur la sécrétion acide gastrique

Une prise orale d'oméprazole une fois par jour entraîne une inhibition rapide et soutenue de la sécrétion acide gastrique sur 24 heures avec un maximum d'effet obtenu après 4 jours de traitement. Avec l'oméprazole 20 mg, une diminution moyenne d'au moins 80% de l'acidité intragastrique sur 24 heures est alors maintenue chez les patients ayant un ulcère duodénal, avec une diminution moyenne de 70% environ du pic de débit acide après stimulation par la pentagastrine 24 heures après la prise.

Une prise orale d'oméprazole 20 mg maintient un pH intragastrique ≥ 3 pendant en moyenne 17 heures sur une période de24 heures chez les patients ayant un ulcère duodénal.

La réduction de la sécrétion acide et de l'acidité intragastrique a pour conséquence la réduction/la normalisation de manière dose dépendante de l'exposition acide de l'œsophage chez les patients ayant du reflux gastro-œsophagien. L'inhibition de la sécrétion acide est liée à l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de l'oméprazole (ASC), et non à la concentration plasmatique réelle à un temps donné.

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

Autres effets liés à l'inhibition de la sécrétion acide
Lors d'un traitement à long terme, des kystes glandulaires gastriques ont été observés avec une fréquence légèrement augmentée. Ces modifications sont une conséquence physiologique d'une inhibition prononcée de la sécrétion acide : elles sont bénignes et réversibles.

La diminution de l'acidité gastrique, quelle qu'en soit l'origine y compris l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons, favorise le développement de bactéries intra-gastriques normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Un traitement entraînant la diminution de l'acidité peut conduire à un risque légèrement augmenté d'infections gastro-intestinales, telles que les infections par *Salmonella* et par *Campylobacter*.

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.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
L'oméprazole et le magnésium d'oméprazole sont instables en milieu acide, et de ce fait l'administration orale se fait sous forme de granulés gastro-résistants en gélules ou comprimés. L'absorption de l'oméprazole est rapide, avec un pic plasmatique survenant environ 1 à 2 heures après la prise. L'absorption de l'oméprazole se situe au niveau de l'intestin grêle et est habituellement totale en 3 à 6 heures. La prise concomitante d'aliments n'influence pas la biodisponibilité. La disponibilité systémique (biodisponibilité) d'une dose orale unique d'oméprazole est d'environ 40 %. Après l'administration répétée de doses quotidiennes uniques, la biodisponibilité s'élève jusqu'à environ 60 %.

Distribution
Le volume de distribution apparent chez le sujet sain est d'environ 0,3 l/kg de poids corporel. La liaison de l'oméprazole aux protéines plasmatiques est de 97 %.

Métabolisme
L'oméprazole est totalement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP). La majeure partie de son métabolisme est dépendante du polymorphisme de l'enzyme CYP2C19, responsable de la formation de l'hydroxy-oméprazole, principal métabolite plasmatique. La partie restante est dépendante d'une autre isoforme spécifique, le CYP3A4, responsable de la formation de sulfone d'oméprazole. Du fait de la forte affinité de l'oméprazole pour le CYP2C19, il existe potentiellement une inhibition compétitive et des interactions médicamenteuses métaboliques avec d'autres substrats du CYP2C19.

En revanche, l'oméprazole n'a pas le potentiel d'inhiber le métabolisme d'autres substrats du CYP3A4 du fait de sa faible affinité pour le CYP3A4.
De plus, l'oméprazole n'a pas d'effet inhibiteur sur les principales enzymes CYP.

Environ 3% de la population caucasienne et 15-20% de la population asiatique possèdent une enzyme CYP2C19 peu fonctionnelle et sont appelés métaboliseurs lents. Chez ces individus, le métabolisme de l'oméprazole est probablement principalement réalisé par le CYP3A4. Après des administrations répétées de doses journalières de 20 mg d'oméprazole, l'aire sous la courbe (ASC) moyenne a été de 5 à 10 fois supérieure chez les métaboliseurs lents que chez les sujets ayant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle (métaboliseurs rapides). Les pics de concentrations plasmatiques moyens étaient également de 3 à 5 fois plus élevés. Ceci n'a pas d'implication sur la posologie quotidienne de l'oméprazole.

Excrétion
La demi-vie d'élimination plasmatique de l'oméprazole est habituellement inférieure à 1 heure après une administration quotidienne unique et répétée. L'oméprazole est éliminé complètement du plasma entre 2 administrations sans tendance à l'accumulation pour une administration quotidienne. Près de 80% de l'administration d'une dose orale d'oméprazole est excrété sous forme de métabolites dans les urines, le reste dans les fèces, provenant principalement de la sécrétion biliaire.

L'aire sous la courbe d'oméprazole (ASC) augmente avec des administrations répétées. Cette augmentation est dose-dépendante et résulte en une relation non linéaire dose - ASC après administrations répétées. Cet effet temps- et dose-dépendant est dû à une diminution du premier passage hépatique et de la clairance systémique, probablement lié à une inhibition de l'enzyme CYP2C19 par l'oméprazole et/ou ses métabolites (ex : sulfone).
Il n'a pas été mis en évidence d'effet sur la sécrétion acide gastrique par les métabolites de l'oméprazole.

Populations spécifiques

Insuffisants hépatiques
Le métabolisme de l'oméprazole des patients présentant une insuffisance hépatique est altéré, entraînant une augmentation de l'aire sous la courbe. L'oméprazole ne montre pas de tendance à l'accumulation avec une seule prise par jour.

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études chez le rat traité à long terme avec de l'oméprazole ont montré une hyperplasie des cellules ECL gastriques et des tumeurs carcinoïdes. Ces modifications sont le résultat d'une hypergastrinémie prolongée, secondaire à l'inhibition acide. Des observations similaires ont été faites après traitement avec des antagonistes du récepteur H2, des inhibiteurs de la pompe à protons, et après fundectomie partielle. De ce fait, ces changements ne résultent pas d'un effet direct d'une quelconque substance active individuelle.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline,

Monostéarate de glycéryl,
Hydroxypropylcellulose,
Hydroxypropyl methylcellulose,
Stéarate de magnésium,
Copolymère d'acide méthacrylique,
Sphéres de sucre,
Paraffine,
Macrogol (polyethylène glycol),
Polysorbate,
Polyvinylpyrrolidone cross lié,
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH),
Stéaryl fumarate de sodium,
Talc,
Citrate de triéthyle,
Oxyde de fer,
Dioxyde de titane.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Plaquettes thermoformées : à conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité**.**

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée en aluminium.
10 mg : 7, 14, 28 comprimés.
20 mg : 7, 14 comprimés.

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

(à compléter au niveau national).

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

(à compléter au niveau national).

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

(à compléter au niveau national).

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

(à compléter au niveau national).

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Etui pour plaquette thermoformée
Etui pour flacon
Etiquette pour flacon

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Losec et noms associés (voir annexe 1), 10 mg gélules
Losec et noms associés (voir annexe 1), 20 mg gélules
Losec et noms associés (voir annexe 1), 40 mg gélules

(voir annexe 1- à compléter au niveau national)
oméprazole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque gélule contient 10 mg d'oméprazole.
Chaque gélule contient 20 mg d'oméprazole.
Chaque gélule contient 40 mg d'oméprazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélules.

Plaquette thermoformée de :
7 gélules.
14 gélules
15 gélules
28 gélules
30 gélules
35 gélules (seulement 10 mg)
50 gélules (seulement 10 et 20 mg)
56 gélules (seulement 10 mg)
60 gélules (seulement 20 mg)
84 gélules (seulement 10 et 20 mg)

Flacons (PEHD) de :
5 gélules
7 gélules
10 gélules (seulement 10 et 20 mg)
14 gélules
15 gélules
28 gélules
30 gélules
50 gélules (seulement 10 et 20 mg)
56 gélules (seulement 10 mg)

60 gélules
100 gélules (seulement 10 et 20 mg)
140 gélules
280 gélules
700 gélules.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Etui pour plaquette thermoformée : à conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Etui pour flacon et étiquette : conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

(voir annexe 1- à compléter au niveau national)

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

(A compléter au niveau national)

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Losec et noms associés (voir annexe 1), 10 mg
Losec et noms associés (voir annexe 1), 20 mg
Losec et noms associés (voir annexe 1), 40 mg
Etui hospitalier : justification de ne pas inclure l'information en braille acceptée.
(A compléter au niveau national)

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUDES

Plaquette thermoformée

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Losec et noms associés (voir annexe 1), 10 mg gélules
Losec et noms associés (voir annexe 1), 20 mg gélules
Losec et noms associés (voir annexe 1), 40 mg gélules

(voir annexe 1- à compléter au niveau national)
oméprazole

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

(voir annexe 1- à compléter au niveau national)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Etui pour flacon
Etui pour plaquette thermoformée
Etui porte-feuille
Etiquette pour flacon

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Losec et noms associés (voir annexe 1), 10 mg comprimés gastro-résistants
Losec et noms associés (voir annexe 1), 20 mg comprimés gastro-résistants
Losec et noms associés (voir annexe 1), 40 mg comprimés gastro-résistants
(voir annexe 1- à compléter au niveau national)
oméprazole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé gastro-résistant contient 10 mg d'oméprazole.
Chaque comprimé gastro-résistant contient 20 mg d'oméprazole.
Chaque comprimé gastro-résistant contient 40 mg d'oméprazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du saccharose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés gastro-résistants.

Plaquette thermoformée de :
5 comprimés
7 comprimés
10 comprimés (seulement 10 mg)
14 comprimés
15 comprimés
25 comprimés
28 comprimés
30 comprimés
50 comprimés
56 comprimés
60 comprimés
84 comprimés (seulement le 10 et 20 mg)
90 comprimés (seulement le 10 et 20 mg)
98 comprimés (seulement le 20 mg)
100 comprimés
560 comprimés

Plaquette thermoformée unidose perforée :
25x1comprimés
28x1 comprimés
50x1 comprimés

56x1 comprimés (seulement 10 et 20 mg)
100x1 comprimés (seulement 20 mg)

Flacons (PEHD) de
7 comprimés
14 comprimés
15 comprimés
28 comprimés
30 comprimés
50 comprimés (seulement 10 et 20 mg)
56 comprimés (seulement 20 mg)
100 comprimés
140 comprimés (seulement 10 et 20 mg)
200 comprimés (seulement 20 mg)
280 comprimés (seulement 20 mg)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

Etui pour plaquette thermoformée et étui porte-feuille : à conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.
Etui pour flacon : conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

(voir annexe 1- à compléter au niveau national)

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

(à compléter au niveau national)

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Losec et noms associés (voir annexe 1), 10 mg
Losec et noms associés (voir annexe 1), 20 mg
Losec et noms associés (voir annexe 1), 40 mg
Etui hospitalier : justification de ne pas inclure l'information en braille acceptée.
(à compléter au niveau national)

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUDES

Plaquette thermoformée

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Losec et noms associés (voir annexe 1), 10 mg comprimés gastro-résistants
Losec et noms associés (voir annexe 1), 20 mg comprimés gastro-résistants
Losec et noms associés (voir annexe 1), 40 mg comprimés gastro-résistants
(voir annexe 1- à compléter au niveau national)
oméprazole

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

(voir annexe 1- à compléter au niveau national)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETUI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Losec et noms associés (voir annexe 1) 40 mg, poudre pour solution pour perfusion

(voir annexe 1- à compléter au niveau national).

oméprazole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque flacon contient de l'oméprazole sodique correspondant à 40 mg d'oméprazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chaque flacon contient de l'edétate disodique et de l'hydroxyde de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon x40 mg.
5 flacons x40 mg.
10 flacons x40 mg.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

(voir annexe 1- à compléter au niveau national).

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

(à compléter au niveau national).

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Etui hospitalier : justification de ne pas inclure l'information en braille acceptée.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Flacon

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Losec et noms associés (voir annexe 1) 40 mg, poudre pour perfusion

(voir annexe 1- à compléter au niveau national).

oméprazole
I.V.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Losec et noms associés (voir annexe 1) 40 mg, poudre et solvant pour solution injectable (I+II)

(voir annexe 1- à compléter au niveau national)

oméprazole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque flacon contient de l'oméprazole sodique correspondant à 40 mg d'oméprazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

I. Poudre pour injection
Chaque flacon contient de l'hydroxyde de sodium.

II. Solvant pour injection
Chaque ampoule contient de l'acide citrique monohydraté, du macrogol 400 et de l'eau pour injection.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1x40 mg
5x40 mg
10x40 mg

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

(voir annexe 1- à compléter au niveau national)

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

(à compléter au niveau national)

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

N/A (conditionnement hospitalier)

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Losec et noms associés (voir annexe 1) 40 mg, poudre pour injection

(voir annexe 1- à compléter au niveau national)

oméprazole
I.V.

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Ampoule

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour reconstitution du Losec et noms associés (voir annexe 1) solution injectable

(voir annexe 1- à compléter au niveau national)

voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

10 ml.

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Etui OTC pour flacon et plaquette thermoformée
Etui porte-feuille
Etiquette pour flacon

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Losec et noms associés (voir annexe 1), 10 mg comprimés gastro-résistants.
Losec noms associés (voir annexe 1), 20 mg comprimés gastro-résistants.

(voir annexe 1- à compléter au niveau national).
oméprazole.

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé gastro-résistant contient 10 mg d'oméprazole.
Chaque comprimé gastro-résistant contient 20 mg d'oméprazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du saccharose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés gastro-résistants.

Plaquette thermoformée :
7 comprimés
14 comprimés
28 comprimés (seulement 10 mg)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Etui pour plaquette thermoformée : à conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

(voir annexe 1- à compléter au niveau national)

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

(à compléter au niveau national)

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Traitement à court terme des symptômes du reflux gastro-oesophagien (par exemple pyrosis, régurgitation acide) chez l'adulte.
Prendre un comprimé de 20 mg ou deux comprimés de 10 mg une fois par jour pendant 14 jours.
Contactez votre médecin après cette période si les symptômes persistent.
Lire la notice avant utilisation.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Losec et noms associés (voir annexe 1), 10 mg
Losec et noms associés (voir annexe 1), 20 mg
(à compléter au niveau national)

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUDES

Plaquette thermoformée

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Losec et noms associés (voir annexe 1), 10 mg comprimés gastro-résistants
Losec noms associés (voir annexe 1), 20 mg comprimés gastro-résistants

(voir annexe 1- à compléter au niveau national).
oméprazole.

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

(voir annexe 1- à compléter au niveau national).

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

NOTICE

Produits de santé sous prescription

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Losec et noms associés (voir annexe 1), 10 mg gélules
Losec et noms associés (voir annexe 1), 20 mg gélules
Losec et noms associés (voir annexe 1), 40 mg gélules
(voir annexe 1- à compléter au niveau national)
Oméprazole

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.
- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Losec et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Losec
3. Comment prendre Losec
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Losec
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE LOSEC ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Losec contient la substance active oméprazole. Il appartient à la classe des médicaments appelée inhibiteurs de la pompe à protons. Il diminue la quantité d'acide produite par votre estomac.

Losec est utilisé pour traiter les affections suivantes :
Chez les adultes :
- le reflux gastro-oesophagien (RGO). L'acide de l'estomac remonte au niveau de l'œsophage (le tube qui relie la gorge à l'estomac) entraînant douleur, inflammation et brûlures.
- les ulcères de la partie haute de votre intestin (ulcère duodénal) ou de votre estomac (ulcère gastrique).
- les ulcères infectés par une bactérie appelée *Helicobacter pylori.* Dans ce cas, votre médecin peut également vous prescrire des antibiotiques qui permettent de traiter l'infection et de guérir l'ulcère.
- les ulcères de l'estomac associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Losec peut aussi être utilisé pour la prévention de ceux-ci si vous prenez des AINS.
- un excès d'acide dans l'estomac dû à une grosseur au niveau du pancréas (syndrome de Zollinger-Ellison)

Chez les enfants :
Enfants âgés de plus d'un an et avec un poids corporel ≥ 10 kg
- le reflux gastro-oesophagien (RGO). L'acide de l'estomac remonte au niveau de l'œsophage (le tube qui relie la gorge à l'estomac) entraînant douleur, inflammation et brûlures.
  Les symptômes chez l'enfant peuvent comprendre des remontées dans la bouche du contenu de l'estomac (régurgitation), des vomissements et une prise de poids limitée.

Enfants âgés de plus de 4 ans et adolescents

- les ulcères infectés par une bactérie appelée *Helicobacter pylori.* Dans ce cas, le médecin peut également prescrire à votre enfant des antibiotiques qui permettent de traiter l'infection et de guérir l'ulcère.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE LOSEC

Ne prenez jamais Losec
- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'oméprazole ou à l'un des autres composants contenus dans Losec.
- si vous êtes allergique à un autre inhibiteur de la pompe à protons (par exemple pantoprazole, lanzoprazole, rabéprazole, ésoméprazole).
- Si vous prenez un médicament contenant du nelfinavir (utilisé pour le VIH).

Si vous avez des doutes, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Losec.

Faites attention avec Losec
Losec peut masquer des symptômes d'autres maladies. Par conséquent, avant que vous ne commenciez à prendre Losec ou lorsque vous êtes sous traitement, vous devez informer immédiatement votre médecin si l'un des éléments suivants se produit :
- Vous perdez du poids sans raison ou si vous avez des problèmes à avaler.
- Vous avez des douleurs à l'estomac ou une indigestion.
- Vous vomissez de la nourriture ou du sang.
- Vous avez des selles noires (teintées de sang).
- Vous souffrez de diarrhée sévère ou persistante, car l'oméprazole a été associé à une faible augmentation de diarrhées infectieuses.
- Si vous avez des problèmes hépatiques sévères.

Si vous prenez Losec au long-cours (durée supérieure à un an), votre médecin vous surveillera probablement de façon régulière. Vous devez définir précisément tous les symptômes et évènements nouveaux ou exceptionnels quand vous voyez votre médecin.

Utilisation d'autres médicaments
Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou pharmacien. Losec peut interagir sur le fonctionnement d'autres médicaments et certains médicaments peuvent avoir un effet sur Losec.

Vous ne devez pas prendre Losec si vous prenez un médicament contenant du **nelfinavir** (utilisé pour le VIH).

Vous devez informer votre médecin ou pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :
- Kétoconazole, itraconazole ou voriconazole (utilisés dans le traitement des infections fongiques) ;
- Digoxine (utilisé dans le traitement de problèmes cardiaques) ;
- Diazépam (utilisé dans le traitement de l'anxiété, de l'épilepsie ou comme relaxant musculaire) ;
- Phénytoïne (utilisé dans l'épilepsie) ; si vous prenez de la phénytoïne, une surveillance par votre médecin serait nécessaire au début et à l'arrêt de l'administration de Losec ;
- Médicaments anti-coagulants pour fluidifier le sang tel que la warfarine ou autres anti vitamines K; une surveillance par votre médecin serait nécessaire au début et à l'arrêt de l'administration de Losec ;
- Rifampicine (utilisé pour traiter la tuberculose) ;
- Atazanavir (utilisé pour traiter l'infection VIH) ;

- Tacrolimus (dans le cas de greffe d'organe) ;
- Millepertuis *(Hypericum perforatum)* (utilisé dans le traitement de la dépression modérée) ;
- Cilostazol (utilisé dans le traitement de la claudication intermittente) ;
- Saquinavir (utilisé pour traiter l'infection VIH) ;
- Clopidogrel (utilisé pour prévenir les caillots de sang (thrombus)).

Si votre médecin vous a prescrit les antibiotiques suivants : amoxicilline et clarithromycine avec Losec pour le traitement d'un ulcère à *Helicobacter pylori*, il est important que vous informiez votre médecin de tous les autres médicaments que vous prenez.

Aliments et boissons
Les gélules peuvent être prises avec de la nourriture ou à jeun.

Grossesse et allaitement
Si vous êtes enceinte ou susceptible de l'être, dites-le à votre médecin avant de prendre Losec. Votre médecin décidera si vous pouvez prendre Losec pendant cette période.

Votre médecin vous dira si vous pouvez prendre Losec pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Losec n'est pas susceptible d'entraîner des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets secondaires tels qu'un étourdissement et des troubles visuels peuvent se produire (voir rubrique 4). Si c'est le cas, vous ne devez pas conduire de véhicules ou utiliser des machines.

Informations importantes concernant certains composants de Losec
Losec en gélule contient du lactose. Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE LOSEC

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.
Votre médecin vous dira combien de gélules vous devez prendre et pendant combien de temps vous devez les prendre. Cela dépendra de votre état de santé et de votre âge.
Les doses habituelles sont données ci-dessous.

Adultes :

Traitement des symptômes du reflux gastro-oesophagien tels que **brûlures et régurgitation acide** :
- Si votre médecin constate que votre œsophage a été légèrement endommagé, la dose usuelle est de 20 mg une fois par jour pendant 4-8 semaines. Votre médecin peut vous demander de prendre une dose de 40 mg pendant 8 semaines supplémentaires si votre œsophage n'a pas encore cicatrisé.
- La dose usuelle une fois que votre œsophage a été guéri est de 10 mg une fois par jour.
- Si votre œsophage n'a pas été endommagé, la dose usuelle est de 10 mg une fois par jour.

Traitement des **ulcères dans la partie haute de votre intestin** (ulcère duodénal) :
- La dose usuelle est de 20 mg une fois par jour pendant 2 semaines. Votre médecin peut vous demander de prendre la même dose pendant 2 semaines supplémentaires si votre ulcère n'a pas été cicatrisé.
- Si l'ulcère n'a pas été complètement cicatrisé, la dose peut être augmentée à 40 mg une fois par jour pendant 4 semaines.

Traitement des **ulcères de l'estomac** (ulcère gastrique) :

- La dose usuelle est de 20 mg une fois par jour pendant 4 semaines. Votre médecin peut vous demander de prendre la même dose pendant 4 semaines supplémentaires si votre ulcère n'a pas été cicatrisé.
- Si l'ulcère n'est pas complètement cicatrisé, la dose peut être augmentée à 40 mg une fois par jour pendant 8 semaines.

Prévention de la récidive de l'ulcère duodénal ou gastrique :
- la dose usuelle est de 10 mg ou 20 mg une fois par jour. Votre médecin peut augmenter la dose à 40 mg une fois par jour.

Traitement de **l'ulcère** duodénal et gastrique **provoqué par des AINS** (anti-inflammatoires non stéroïdiens) :
- La dose usuelle est de 20 mg une fois par jour pendant 4-8 semaines.

Prévention des ulcères du duodénum et de l'estomac si vous prenez des **AINS** :
- La dose usuelle est de 20 mg une fois par jour.

Traitement et prévention des **ulcères provoqués par une infection par *Helicobacter pilori*** *:*
- La dose usuelle est de 20 mg de Losec deux fois par jour pendant une semaine.
- Votre médecin va vous prescrire en même temps deux antibiotiques parmi l'amoxicilline, la clarithromycine et le métronidazole.

Traitement d'un excès d'acide dans l'estomac dû à une grosseur au niveau du pancréas **(syndrome de Zollinger-Ellison)**
- La dose usuelle est de 60 mg par jour.
- Votre médecin peut ajuster la dose en fonction de vos besoins et il décidera également de la durée pendant laquelle vous prendrez le médicament.

Enfants :

Traitement des symptômes du reflux gastro-œsophagien tels que **brûlures et régurgitations acides**.
- Les enfants âgés de plus de 1 an et pesant plus de 10 kg peuvent prendre Losec. La posologie dépendra du poids de l'enfant et le médecin décidera de la dose correcte à administrer.

Traitement et prévention des **ulcères provoqués par une infection par *Helicobacter pylori***.
- Les enfants âgés de plus de 4 ans peuvent prendre Losec. La posologie dépendra du poids de l'enfant et le médecin décidera de la dose correcte à administrer.
- Votre médecin prescrira à votre enfant deux antibiotiques en même temps : l'amoxicilline et la clarithromycine.

Posologie
- Il est recommandé de prendre vos gélules le matin.
- Les gélules peuvent être prises avec de la nourriture ou à jeun.
- Elles doivent être avalées entières avec un demi-verre d'eau. Les gélules ne doivent pas être mâchées ni croquées car elles contiennent des granulés pelliculés ce qui empêche le médicament d'être détruit par l'acidité de l'estomac. Il est important de ne pas détériorer les granulés.

Que faire si vous ou votre enfant avez des difficultés à avaler les gélules
- Si vous ou votre enfant avez des difficultés à avaler vos gélules :
  - Ouvrir la gélule et avaler le contenu directement avec un demi-verre d'eau ou mettre le contenu dans un verre d'eau non gazeuse, un jus de fruit légèrement acide (jus d'orange, pomme ou ananas) ou dans de la compote de pomme.
  - Toujours remuer juste avant de boire le mélange (le mélange ne sera pas homogène). Puis boire le mélange immédiatement ou dans les 30 minutes.

- pour s'assurer que vous avez bu tout le médicament, bien rincer le verre avec un demi-verre d'eau et le boire. Les morceaux solides contiennent le médicament, ne pas les mâcher ni les croquer.

Si vous avez pris plus de Losec que vous n'auriez dû
Si vous avez pris plus de Losec que prescrit par votre médecin, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien immédiatement.

Si vous oubliez de prendre Losec
Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous y pensez. Cependant, si vous êtes à proximité du moment de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose que vous avez oubliée.
Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Losec peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous remarquez un des effets indésirables suivants, ceux-ci étant rares mais sérieux, arrêtez de prendre Losec et contactez immédiatement un médecin :
- Apparition soudaine d'une respiration sifflante, gonflement des lèvres, de la langue et de la gorge ou du corps, éruptions cutanées, perte de connaissance ou difficultés à avaler (réactions allergiques graves).
- Rougeurs de la peau avec des bulles ou une desquamation. Parfois, les bulles peuvent être importantes et s'accompagner d'un saignement au niveau des lèvres, des yeux, de la bouche, du nez et des parties génitales. Ceci peut correspondre à un syndrome de Stevens-Johnson ou à une nécrolyse épidermique toxique.
- Jaunisse, urines foncées et fatigue peuvent être des symptômes d'une maladie du foie.

Ces effets indésirables peuvent se produire avec des fréquences qui sont définies comme suit :

Très fréquents	Affecte plus d'un utilisateur sur 10
Fréquents	Affecte 1 à 10 utilisateurs sur 100
Peu fréquents	Affecte 1 à 10 utilisateurs sur 1000
Rares	Affecte 1 à 10 utilisateurs sur 10 000
Très rares	Affecte moins de 1 pour 10 000
Fréquence indéterminée	Ne peut être estimée sur la base des données disponibless.

Les autres effets indésirables sont :
Effets indésirables fréquents
- Maux de tête.
- Effets sur l'estomac ou l'intestin : diarrhée, douleurs à l'estomac, constipation, flatulence.
- Nausées, vomissements**.**

Effets indésirables peu fréquents
- Gonflement des pieds et des chevilles.
- Troubles du sommeil (insomnie).
- Etourdissements, fourmillements, somnolence.
- Vertiges.
- Modifications des résultats des tests sanguins contrôlant le fonctionnement de votre foie.
- Eruptions cutanées, urticaire et démangeaisons.
- Malaise général, manque d'énergie.

Effets indésirables rares

- Troubles sanguins tels qu'une diminution du nombre de globules blancs ou de plaquettes. Ces effets peuvent provoquer une faiblesse, des ecchymoses ou faciliter la survenue d'infections.
- Réactions allergiques, parfois très graves incluant le gonflement des lèvres, de la langue et de la gorge, de la fièvre, une respiration sifflante.
- Diminution du taux de sodium dans le sang. Celle-ci peut provoquer une faiblesse, des vomissements et des crampes.
- Agitation, confusion ou dépression.
- Troubles du goût.
- Troubles de la vue, tels que vision trouble.
- Respiration sifflante ou souffle court (bronchospasme).
- Sécheresse buccale.
- Inflammation de l'intérieur de la bouche.
- Infection appelée « muguet » qui peut affecter l'intestin et est causé par un champignon.
- Troubles hépatiques incluant la jaunisse, pouvant entraîner une peau colorée en jaune, des urines sombres et de la fatigue.
- Perte de cheveux (alopécie).
- Eruption cutanée lors d'une exposition au soleil.
- Douleurs articulaires (arthralgie) ou musculaires (myalgie).
- Problèmes rénaux sévères (néphrite interstitielle).
- Augmentation de la sueur.

Effets indésirables très rares

- Modification du nombre de cellules du sang incluant l'agranulocytose (déficit en globules blancs).
- Agressivité.
- Hallucinations visuelles, sensorielles ou auditives.
- Troubles hépatiques sévères entraînant une insuffisance hépatique et une inflammation du cerveau.
- Apparition soudaine d'éruptions cutanées sévères, bulles ou desquamations importantes de la peau pouvant être associées à une fièvre importante et à des douleurs articulaires (érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique).
- Faiblesse musculaire.
- Gonflement des seins chez l'homme.
- Hypomagnésémie.

Losec peut dans de très rares cas affecter les globules blancs entraînant un déficit immunitaire. Vous devez consulter votre médecin dès que possible si vous avez une infection avec des symptômes tels que de la fièvre avec une fatigue générale **très importante**, ou de la fièvre avec des symptômes d'infection locale tels que des douleurs dans le cou, la gorge, la bouche, ou des difficultés à uriner. Si vous avez ces symptômes, un déficit de globules blancs (agranulocytose) pourra être éliminé par un test sanguin. Il est important que vous donniez des informations sur vos médicaments dans ce cas.

Ne soyez pas inquiet par cette liste d'effets indésirables potentiels, vous pouvez n'en avoir aucun. Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

4. COMMENT CONSERVER LOSEC

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

- Ne pas utiliser Losec après la date de péremption mentionnée après EXP sur le conditionnement. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
- A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
- A conserver dans l'emballage extérieur d'origine ou pour les flacons, conservez le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.
- Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Losec

- La substance active est l'oméprazole. La gélule de Losec contient 10 mg, 20 mg ou 40 mg oméprazole.
- Les autres composants sont : hydrogénophosphate de sodium dihydraté, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose anhydre, stéarate de magnésium, mannitol, copolymère d'acide méthacrylique, cellulose microcristalline, macrogol (glycol polyéthyléne), laurylsulfate de sodium, oxyde de fer, dioxyde de titane, gélatine, encre alimentaire (contenant de la laque, de l'hydroxyde d'ammonium, de l'hydroxyde de potassium et de l'oxyde de fer noir).

Qu'est-ce que Losec et contenu de l'emballage extérieur

- Les gélules de Losec 10 mg ont un corps rose portant la mention 10 et une tête rose portant la mention A/OS.
- Les gélules de Losec 20 mg ont un corps rose portant la mention 20 et une tête marron rouge portant la mention A/OM.
- Les gélules de Losec 40 mg ont un corps marron rouge portant la mention 40 et une tête marron rouge portant la mention A/OL.

Conditionnements :

- 10 mg :
  - Flacons PEHD : 5, 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60 ou 100, conditionnement hospitalier de 140, 280 ou 700 gélules.
  - Plaquettes thermoformées de 7, 14, 15, 28, 30, 35, 50, 56 et 84 gélules.

- 20 mg :
  - Flacons PEHD : 5, 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 60 ou 100 ; conditionnement hospitalier de 140, 280 ou 700 gélules.
  - Plaquettes thermoformées de 7, 14, 15, 28, 30, 50, 60 ou 84 gélules.

- 40 mg :
  - Flacons PEHD : 5, 7, 14, 15, 28, 30, 60 ou 100 ; conditionnement hospitalier de 140, 280 ou 700 gélules.
  - Plaquettes thermoformées de 7, 14, 15, 28 ou 30 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant
(voir annexe 1- à compléter au niveau national)

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

(voir annexe 1- à compléter au niveau national)

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.
(voir annexe 1- à compléter au niveau national)

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Losec et noms associés (voir annexe 1), 10 mg comprimés gastro-résistants.
Losec et noms associés (voir annexe 1), 20 mg comprimés gastro-résistants.
Losec et noms associés (voir annexe 1), 40 mg comprimés gastro-résistants.
(voir annexe 1- à compléter au niveau national)
Oméprazole

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.
- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Losec et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Losec
3. Comment prendre Losec
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Losec
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE LOSEC ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Losec contient la substance active oméprazole. Il appartient à la classe des médicaments appelée inhibiteurs de la pompe à protons. Il diminue la quantité d'acide produite par votre estomac.

Losec est utilisé pour traiter les affections suivantes :
Chez les adultes :
- le reflux gastro-oesophagien (RGO). L'acide de l'estomac remonte au niveau de l'œsophage (le tube qui relie la gorge à l'estomac) entraînant douleur, inflammation et brûlures.
- les ulcères de la partie haute de votre intestin (ulcère duodénal) ou de votre estomac (ulcère gastrique).
- les ulcères infectés par une bactérie appelée Helicobacter pylori. Dans ce cas, votre médecin peut également vous prescrire des antibiotiques qui permettent de traiter l'infection et de guérir l'ulcère.
- les ulcères de l'estomac associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Losec peut aussi être utilisé pour la prévention de ceux-ci si vous prenez des AINS.
- un excès d'acide dans l'estomac dû à une grosseur au niveau du pancréas (syndrome de Zollinger-Ellison)

Chez les enfants :
Enfants âgés de plus d'un an et avec un poids corporel ≥ 10 kg
- le reflux gastro-oesophagien (RGO). L'acide de l'estomac remonte au niveau de l'œsophage (le tube qui relie la gorge à l'estomac) entraînant douleur, inflammation et brûlures.
  Les symptômes chez l'enfant peuvent comprendre des remontées dans la bouche du contenu de l'estomac (régurgitation), des vomissements et une stagnation du poids.

Enfants âgés de plus de 4 ans et adolescents
- les ulcères infectés par une bactérie appelée *Helicobacter pylori*. Dans ce cas, le médecin peut également prescrire à votre enfant des antibiotiques qui permettent de traiter l'infection et de guérir l'ulcère.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE LOSEC

Ne prenez jamais Losec

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'oméprazole ou à l'un des autres composants contenus dans Losec.
- si vous êtes allergique à un autre inhibiteur de la pompe à protons (par exemple pantoprazole, lanzoprazole, rabéprazole, ésoméprazole).
- Si vous prenez un médicament contenant du nelfinavir (utilisé pour le VIH).

Si vous avez des doutes, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Losec.

Faites attention avec Losec

Losec peut masquer des symptômes d'autres maladies. Par conséquent, avant que vous ne commenciez à prendre Losec ou lorsque vous êtes sous traitement, vous devez informer immédiatement votre médecin si l'un des éléments suivants se produit :

- Vous perdez du poids sans raison ou si vous avez des problèmes à avaler.
- Vous avez des douleurs à l'estomac ou une indigestion.
- Vous vomissez de la nourriture ou du sang.
- Vous avez des selles noires (teintées de sang).
- Vous souffrez de diarrhée sévère ou persistante, car l'oméprazole a été associé à une faible augmentation de diarrhées infectieuses.
- Si vous avez des problèmes hépatiques sévères.

Si vous prenez Losec au long-cours (durée supérieure à un an), votre médecin vous surveillera probablement de façon régulière. Vous devez définir précisément tous les symptômes et évènements nouveaux ou exceptionnels quand vous voyez votre médecin.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou pharmacien. Losec peut affecter le fonctionnement d'autres médicaments et certains médicaments peuvent avoir un effet sur Losec

Vous ne devez pas prendre Losec si vous prenez un médicament contenant du **nelfinavir** (utilisé pour le VIH).

Vous devez informer votre médecin ou pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- Kétoconazole, itraconazole ou voriconazole (utilisés dans le traitement des infections fongiques) ;
- Digoxine (utilisé dans le traitement de problèmes cardiaques) ;
- Diazépam, (utilisé dans le traitement de l'anxiété, de l'épilepsie ou comme relaxant musculaire) ;
- Phénytoïne (utilisé dans l'épilepsie) ; si vous prenez de la phénytoïne, une surveillance par votre médecin serait nécessaire au début et à l'arrêt de l'administration de Losec ;
- Médicaments anti-coagulants pour fluidifier le sang tel que la warfarine ou autres anti vitamines K; une surveillance par votre médecin serait nécessaire au début et à l'arrêt de l'administration de Losec ;
- Rifampicine (utilisé pour traiter la tuberculose) ;
- Atazanavir (utilisé pour traiter l'infection VIH) ;
- Tacrolimus (dans le cas de greffe d'organe) ;
- Millepertuis (Hypericum perforatum) (utilisé dans le traitement de la dépression modérée) ;

- Cilostazol (utilisé dans le traitement de la claudication intermittente).
- Saquinavir (utilisé pour traiter l'infection VIH) ;
- Clopidogrel (utilisé pour prévenir les caillots de sang (thrombus)).

Si votre médecin vous a prescrit les antibiotiques suivants : amoxicilline et clarithromycine avec Losec pour le traitement d'un ulcère à *Helicobacter pylori*, il est important que vous informiez votre médecin de tous les autres médicaments que vous prenez.

Aliments et boissons
Les gélules peuvent être prises avec de la nourriture ou à jeun.

Grossesse et allaitement
Si vous êtes enceinte ou susceptible de l'être, dites-le à votre médecin avant de prendre Losec. Votre médecin décidera si vous pouvez prendre Losec pendant cette période.

Votre médecin vous dira si vous pouvez prendre Losec pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Losec n'est pas susceptible d'entraîner des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets secondaires tels qu'un étourdissement et des troubles visuels peuvent se produire (voir rubrique 4). Si c'est le cas, vous ne devez pas conduire de véhicules ou utiliser des machines

Informations importantes concernant certains composants de Losec
Losec comprimé gastro-résistant contient du saccharose. Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE LOSEC

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Votre médecin vous dira combien de comprimés vous devez prendre et pendant combien de temps vous devez les prendre. Cela dépendra de votre état de santé et de votre âge.
Les doses habituelles sont données ci-dessous.

Adultes :

Traitement des symptômes du reflux gastro-oesophagien tels que **brûlures et régurgitation acide** :
- Si votre médecin constate que votre œsophage a été légèrement endommagé, la dose usuelle est de 20 mg une fois par jour pendant 4-8 semaines. Votre médecin peut vous demander de prendre une dose de 40 mg pendant 8 semaines supplémentaires si votre œsophage n'a pas encore cicatrisé.
- La dose usuelle une fois que votre œsophage a été guéri est de 10 mg une fois par jour.
- Si votre œsophage n'a pas été endommagé, la dose usuelle est de 10 mg une fois par jour.

Traitement des **ulcères dans la partie haute de votre intestin** (ulcère duodénal) :
- La dose usuelle est de 20 mg une fois par jour pendant 2 semaines. Votre médecin peut vous demander de prendre la même dose pendant 2 semaines supplémentaires si votre ulcère n'a pas été cicatrisé.
- Si l'ulcère n'a pas été complètement cicatrisé, la dose peut être augmentée à 40 mg une fois par jour pendant 4 semaines.

Traitement des **ulcères de l'estomac** (ulcère gastrique) :

- La dose usuelle est de 20 mg une fois par jour pendant 4 semaines. Votre médecin peut vous demander de prendre la même dose pendant 4 semaines supplémentaires si votre ulcère n'a pas été cicatrisé.
- Si l'ulcère n'est pas complètement cicatrisé, la dose peut être augmentée à 40 mg une fois par jour pendant 8 semaines.

Prévention de la récidive de l'ulcère duodénal ou gastrique :
- la dose usuelle est de 10 mg ou 20 mg une fois par jour. Votre médecin peut augmenter la dose à 40 mg une fois par jour.

Traitement de **l'ulcère** duodénal et gastrique **provoqué par des AINS** (anti-inflammatoires non stéroïdiens) :
- La dose usuelle est de 20 mg une fois par jour pendant 4-8 semaines.

Prévention des ulcères du duodénum et de l'estomac si vous prenez des **AINS** :
- La dose usuelle est de 20 mg une fois par jour.

Traitement et prévention des **ulcères provoqués par une infection par *Helicobacter pilori*** *:*
- La dose usuelle est de 20 mg de Losec deux fois par jour pendant une semaine.
- Votre médecin va vous prescrire en même temps deux antibiotiques parmi l'amoxicilline, la clarithromycine et le métronidazole.

Traitement d'un excès d'acide dans l'estomac dû à une grosseur au niveau du pancréas **(syndrome de Zollinger-Ellison)**
- La dose usuelle est de 60 mg par jour.
- Votre médecin peut ajuster la dose en fonction de vos besoins et il décidera également de la durée pendant laquelle vous prendrez le médicament.

Enfants :

Traitement des symptômes du reflux gastro-œsophagien tels que **brûlures et régurgitations acides**.
- Les enfants âgés de plus de 1 an et pesant plus de 10 kg peuvent prendre Losec. La posologie dépendra du poids de l'enfant et le médecin décidera de la dose correcte à administrer.

Traitement et prévention des **ulcères provoqués par une infection par *Helicobacter pylori***.
- Les enfants âgés de plus de 4 ans peuvent prendre Losec. La posologie dépendra du poids de l'enfant et le médecin décidera de la dose correcte à administrer.
- Votre médecin prescrira à votre enfant deux antibiotiques en même temps : l'amoxicilline et la clarithromycine.

Posologie
- Il est recommandé de prendre vos comprimés le matin.
- Les comprimés peuvent être pris avec de la nourriture ou à jeun.
- Les comprimés doivent être avalés entiers avec un demi-verre d'eau. Les comprimés ne doivent pas être mâchés ni croqués car ils contiennent des granulés pelliculés ce qui empêche le médicament d'être détruit par l'acidité de l'estomac. Il est important de ne pas détériorer les granulés contenus dans les comprimés.

Que faire si vous ou votre enfant avez des difficultés à avaler les comprimés
- Si vous ou votre enfant avez des difficultés à avaler vos comprimés :
  - Casser le comprimé et le mettre dans une cuillère d'eau ou un verre d'eau (eau non gazeuse), de jus de fruit légèrement acide (jus d'orange, pomme ou ananas) ou dans de la compote de pomme.
  - Toujours remuer juste avant de boire le mélange (le mélange ne sera pas homogène). Puis boire le mélange immédiatement ou dans les 30 minutes.

- Pour s'assurer que vous avez bu tout le médicament, bien rincer le verre avec un demi-verre d'eau et le boire. **Ne pas utiliser** de lait ni d'eau gazeuse. Les morceaux solides contiennent le médicament, ne pas les mâcher ni les croquer.

Si vous avez pris plus de Losec que vous n'auriez dû
Si vous avez pris plus de Losec que prescrit par votre médecin, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien immédiatement.

Si vous oubliez de prendre Losec
Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous y pensez. Cependant, si vous êtes à proximité du moment de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose que vous avez oubliée.
Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Losec peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous remarquez un des effets indésirables suivants, ceux-ci étant rares mais sérieux, arrêtez de prendre Losec et contactez immédiatement un médecin :
- Apparition soudaine d'une respiration sifflante, gonflement des lèvres, de la langue et de la gorge ou du corps, éruptions cutanées, perte de connaissance ou difficultés à avaler (réactions allergiques graves).
- Rougeurs de la peau avec des bulles ou une desquamation. Parfois, les bulles peuvent être importantes et s'accompagner d'un saignement au niveau des lèvres, des yeux, de la bouche, du nez et des parties génitales. Ceci peut correspondre à un syndrome de Stevens-Johnson ou à une nécrolyse épidermique toxique.
- Jaunisse, urines foncées et fatigue peuvent être des symptômes d'une maladie du foie.

Ces effets indésirables peuvent se produire avec des fréquences qui sont définies comme suit :

Très fréquents	Affecte plus d'un utilisateur sur 10
Fréquents	Affecte 1 à 10 utilisateurs sur 100
Peu fréquents	Affecte 1 à 10 utilisateurs sur 1 000
Rares	Affecte 1 à 10 utilisateurs sur 10 000
Très rares	Affecte moins de 1 utilisateur sur 10 000
Fréquence indéterminée	Ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Les autres effets indésirables sont :
Effets indésirables fréquents
- Maux de tête.
- Effets sur l'estomac ou l'intestin : diarrhée, douleurs à l'estomac, constipation, flatulence.
- Nausées, vomissements**.**

Effets indésirables peu fréquents
- Gonflement des pieds et des chevilles.
- Troubles du sommeil (insomnie).
- Etourdissements, fourmillements, somnolence.
- Vertiges.
- Modifications des résultats des tests sanguins contrôlant le fonctionnement de votre foie.
- Eruptions cutanées, urticaire et démangeaisons de la peau.
- Malaise général, manque d'énergie.

Effets indésirables rares

- Troubles sanguins tels qu'une diminution du nombre de globules blancs ou de plaquettes. Ces effets peuvent provoquer une faiblesse, des ecchymoses ou faciliter la survenue d'infections.
- Réactions allergiques, parfois très graves incluant le gonflement des lèvres, de la langue et de la gorge, de la fièvre, une respiration sifflante.
- Diminution du taux de sodium dans le sang. Celle-ci peut provoquer une faiblesse, des nausées, des vomissements et des crampes.
- Agitation, confusion ou dépression.
- Troubles du goût.
- Troubles de la vue, tels que vision trouble.
- Respiration sifflante ou souffle court (bronchospasme).
- Sécheresse buccale.
- Inflammation de l'intérieur de la bouche.
- Infection appelée « muguet » qui peut affecter l'intestin et est causé par un champignon.
- Troubles hépatiques incluant la jaunisse, pouvant entrainer une peau colorée en jaune, des urines sombres et de la fatigue.
- Perte de cheveux (alopécie).
- Eruption cutanée lors d'une exposition au soleil.
- Douleurs articulaires (arthralgie) ou musculaires (myalgie).
- Problèmes rénaux sévères (néphrite interstitielle).
- Augmentation de la sueur.

Effets indésirables très rares
- Modification du nombre de cellules du sang incluant l'agranulocytose (déficit en globules blancs).
- Agressivité.
- Hallucinations visuelles, sensorielles ou auditives.
- Troubles hépatiques sévères entraînant une insuffisance hépatique et une inflammation du cerveau.
- Apparition soudaine d'éruptions cutanées sévères, bulles ou desquamations importantes de la peau pouvant être associées à une fièvre importante et à des douleurs articulaires (érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique).
- Faiblesse musculaire.
- Gonflement des seins chez l'homme.
- Hypomagnésémie.

Losec peut dans de très rares cas affecter les globules blancs entraînant un déficit immunitaire. Vous devez consulter votre médecin dès que possible si vous avez une infection avec des symptômes tels que de la fièvre avec une fatigue générale **très importante**, ou de la fièvre avec des symptômes d'infection locale tels que des douleurs dans le cou, la gorge, la bouche, ou des difficultés à uriner. Si vous avez ces symptômes, un déficit de globules blancs (agranulocytose) pourra être éliminé par un test sanguin. Il est important que vous donniez des informations sur vos médicaments dans ce cas.

Ne soyez pas inquiet par cette liste d'effets indésirables potentiels, vous pouvez n'en avoir aucun. Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER LOSEC

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser Losec après la date de péremption mentionnée après EXP sur le conditionnement. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

- A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
- A conserver dans l'emballage extérieur d'origine et pour les flacons, conservez le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.
- Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Losec

- La substance active est l'oméprazole. Le comprimé gastro-résistant de Losec contient du magnésium d'oméprazole correspondant à 10 mg, 20 mg ou 40 mg d'oméprazole.
- Les autres composants sont : cellulose microcristalline, monostéarate de glycéryl, hydroxypropylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique, sphères de sucre, paraffine, macrogol (polyethylène glycol), polysorbate, polyvinylpyrrolidone cross lié, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), stéaryl fumarate de sodium, talc, citrate de triéthyle, oxyde de fer, dioxyde de titane.

Qu'est-ce que Losec et contenu de l'emballage extérieur

Losec 10 mg comprimé gastro-résistant : comprimé rose clair. Sur une face du comprimé est gravé ou et sur l'autre face 10 mg.

Losec 20 mg comprimé gastro-résistant : comprimé rose. Sur une face du comprimé est gravé ou et sur l'autre face 20 mg.

Losec 40 mg comprimé gastro-résistant : comprimé rouge marron. Sur une face du comprimé est gravé ou et sur l'autre face 40 mg et une entaille.

Conditionnements :

- 10 mg
  - Flacons PEHD : 7, 14, 15, 28, 30, 50, 100, 140 (hôpital uniquement), comprimés.
  - Plaquettes thermoformées de: 5, 7, 10, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 560 (hôpital uniquement), comprimés.
  - Plaquettes thermoformées unidoses perforées(conditionnements hôpital) : 25x1, 28x1, 50x1, 56x1, comprimés.

- 20 mg
  - Flacons PEHD : 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 100, 140 (hôpital uniquement), 200 (hôpital uniquement), 280 (hôpital uniquement) comprimés.
  - Plaquettes thermoformées de 5, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 560 (hôpital uniquement), comprimés.
  - Blisters unidoses (conditionnements hôpital) : 25x1, 28x1, 50x1, 56x1, 100x1 comprimés.

- 40 mg
  - Flacons HDPE : 7, 14, 15, 28, 30, 100 comprimés.
  - Blisters : 5, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 60, 100, 560 (hôpital uniquement), comprimés.
  - Plaquettes thermoformées unidoses perforées (conditionnements hôpital) : 25x1,28x1,50x1, comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

(voir annexe 1- à compléter au niveau national)

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :
(voir annexe 1- à compléter au niveau national)

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.
(voir annexe 1- à compléter au niveau national)

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Losec et noms associés (voir annexe 1) 40 mg, poudre pour solution pour perfusion
(voir annexe 1- à compléter au niveau national)
Oméprazole

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.
- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin, infirmière ou à votre pharmacien.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin, infirmière ou à votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Losec et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Losec
3. Comment utiliser Losec
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Losec
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE LOSEC ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Losec contient la substance active oméprazole. Il appartient à la classe des médicaments appelée inhibiteurs de la pompe à protons. Il diminue la quantité d'acide produite par l'estomac.

Losec poudre pour solution pour perfusion peut être utilisée comme une alternative au traitement par voie orale.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE LOSEC

N'utilisez jamais Losec
- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'oméprazole ou à l'un des autres composants contenus dans Losec.
- si vous êtes allergique à un autre inhibiteur de la pompe à protons (par exemple pantoprazole, lanzoprazole, rabéprazole, ésoméprazole).
- si vous prenez des médicaments contenant du nelfinavir (utilisé pour le VIH).

Si vous avez des doutes, parlez-en à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien avant que l'on vous administre ce médicament.

Faites attention avec Losec
Losec peut masquer des symptômes d'autres maladies. Par conséquent, avant que vous ne commenciez à prendre Losec ou lorsque vous êtes sous traitement, vous devez informer immédiatement votre médecin si l'un des éléments suivants se produit :
- Vous perdez du poids sans raison ou si vous avez des problèmes à avaler.
- Vous avez des douleurs à l'estomac ou une indigestion.
- Vous vomissez de la nourriture ou du sang.
- Vous avez des selles noires teintées de sang.
- Vous souffrez de diarrhée sévère ou persistante, car l'oméprazole a été associé à une faible augmentation de diarrhées infectieuses.

- Si vous avez des problèmes hépatiques sévères.

Utilisation d'autres médicaments
Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin, infirmière ou pharmacien. Losec peut interagir sur le fonctionnement d'autres médicaments et certains médicaments peuvent avoir un effet sur Losec.

Vous ne devez pas prendre Losec si vous prenez un médicament contenant du **nelfinavir** (utilisé pour le VIH).

Vous devez informer votre médecin ou pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :
- Kétoconazole, itraconazole ou voriconazole (utilisés dans le traitement des infections fongiques) ;
- Digoxine (utilisé dans le traitement de problèmes cardiaques) ;
- Diazépam (utilisé dans le traitement de l'anxiété, de l'épilepsie ou comme relaxant musculaire) ;
- Phénytoïne (utilisé dans l'épilepsie) ; si vous prenez de la phénytoïne, une surveillance par votre médecin serait nécessaire au début et à l'arrêt de l'administration de Losec ;
- Médicaments anti-coagulants pour fluidifier le sang tel que la warfarine ou autres anti vitamines K; une surveillance par votre médecin serait nécessaire au début et à l'arrêt de l'administration de Losec ;
- Rifampicine (utilisé pour traiter la tuberculose) ;
- Atazanavir (utilisé pour traiter l'infection VIH) ;
- Tacrolimus (dans le cas de greffe d'organe) ;
- Millepertuis (Hypericum perforatum) (utilisé dans le traitement de la dépression modérée) ;
- Cilostazol (utilisé dans le traitement de la claudication intermittente) ;
- Saquinavir (utilisé pour traiter l'infection VIH) ;
- Clopidogrel (utilisé pour prévenir les caillots de sang (thrombus)).

Si votre médecin vous a prescrit les antibiotiques suivants : amoxicilline et clarithromycine avec Losec pour le traitement d'un ulcère à *Helicobacter pylori*, il est important que vous informiez votre médecin de tous les autres médicaments que vous prenez.

Grossesse et allaitement
Si vous êtes enceinte ou susceptible de l'être, dites-le à votre médecin avant de prendre Losec. Votre médecin décidera si on peut vous administrer Losec pendant cette période.

Votre médecin vous dira si vous pouvez prendre Losec pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Losec n'est pas susceptible d'entraîner des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets secondaires tels qu'un étourdissement et des troubles visuels peuvent se produire (voir rubrique 4). Si c'est le cas, vous ne devez pas conduire de véhicules ou utiliser des machines

3. COMMENT LOSEC VOUS EST ADMINISTRE

- **Losec peut** être administré aux adultes et personnes âgées.
- L'expérience est limitée pour une utilisation de Losec par voie intraveineuse chez l'enfant.

Posologie
- Losec vous sera administré par un médecin qui décidera de la dose dont vous avez besoin
- Losec vous sera administré par perfusion dans une de vos veines.

Si on vous administre plus de Losec que vous n'auriez dû
Si vous pensez que vous avez reçu trop de Losec, parlez immédiatement à votre médecin.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Losec peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous remarquez un des effets indésirables suivants, ceux-ci étant rares mais sérieux, arrêtez de prendre Losec et contactez immédiatement un médecin :

- Apparition soudaine d'une respiration sifflante, gonflement des lèvres, de la langue et de la gorge ou du corps, éruptions cutanées, perte de connaissance ou difficultés à avaler (réactions allergiques graves).
- Rougeurs de la peau avec des bulles ou une desquamation. Parfois, les bulles peuvent être importantes et s'accompagner d'un saignement au niveau des lèvres, des yeux, de la bouche, du nez et des parties génitales. Ceci peut correspondre à un syndrome de Stevens-Johnson ou à une nécrolyse épidermique toxique.
- Jaunisse, urines foncées et fatigue peuvent être des symptômes des problèmes au niveau du foie.

Ces effets indésirables peuvent se produire avec des fréquences qui sont définies comme suit :

Très fréquents	Affecte plus d'un utilisateur sur 10
Fréquents	Affecte 1 à 10 utilisateurs sur 100
Peu fréquents	Affecte 1 à 10 utilisateurs sur 1000
Rares	Affecte 1 à 10 utilisateurs sur 10 000
Très rares	Affecte moins de 1 utilisateur sur 10 000
Fréquence indéterminée	Ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Les autres effets indésirables sont :
Effets indésirables fréquents

- Maux de tête.
- Effets sur l'estomac ou l'intestin : diarrhée, douleurs à l'estomac, constipation, flatulence.
- Nausées, vomissements**.**

Effets indésirables peu fréquents

- Gonflement des pieds et des chevilles.
- Troubles du sommeil (insomnie).
- Etourdissements, fourmillements, somnolence.
- Vertiges.
- Modifications des résultats des tests sanguins contrôlant le fonctionnement de votre foie.
- Eruptions cutanées, urticaire et démangeaisons de la peau.
- Malaise général et manque d'énergie.

Effets indésirables rares

- Troubles sanguins tels qu'une diminution du nombre de globules blancs ou de plaquettes. Ces effets peuvent provoquer une faiblesse, des ecchymoses ou faciliter la survenue d'infections.
- Réactions allergiques, parfois très graves incluant le gonflement des lèvres, de la langue et de la gorge, de la fièvre, une respiration sifflante.
- Diminution du taux de sodium dans le sang. Celle-ci peut provoquer une faiblesse, des vomissements et des crampes.
- Agitation, confusion ou dépression.

- Troubles du goût.
- Troubles de la vue, tels que vision trouble.
- Respiration sifflante ou souffle court (bronchospasme).
- Sécheresse buccale.
- Inflammation de l'intérieur de la bouche.
- Infection appelée « muguet » qui peut affecter l'intestin et est causé par un champignon.
- Troubles hépatiques incluant la jaunisse, pouvant entrainer une peau colorée en jaune, des urines sombres et de la fatigue.
- Perte de cheveux (alopécie).
- Eruption cutanée lors d'une exposition au soleil.
- Douleurs articulaires (arthralgie) ou musculaires (myalgie).
- Problèmes rénaux sévères (néphrite interstitielle).
- Augmentation de la sueur.

Effets indésirables très rares
- Modification du nombre de cellules du sang incluant l'agranulocytose (déficit en globules blancs).
- Agressivité.
- Hallucinations visuelles, sensorielles ou auditives.
- Troubles hépatiques sévères entraînant une insuffisance hépatique et une inflammation du cerveau.
- Apparition soudaine d'éruptions cutanées sévères, bulles ou desquamations importantes de la peau pouvant être associées à une fièvre importante et à des douleurs articulaires (érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique).
- Faiblesse musculaire.
- Gonflement des seins chez l'homme.
- Hypomagnésémie.

Des cas d'atteintes visuelles irréversibles ont été décrits chez un nombre isolé de patients présentant une altération sévère de l'état général et ayant reçu de l'oméprazole par voie intraveineuse, essentiellement à fortes doses, sans qu'un lien de causalité n'ait été établi.

Losec peut dans de très rares cas affecter les globules blancs entraînant un déficit immunitaire. Vous devez consulter votre médecin dès que possible si vous avez une infection avec des symptômes tels que de la fièvre avec une fatigue générale **très importante**, ou de la fièvre avec des symptômes d'infection locale tels que des douleurs dans le cou, la gorge, la bouche, ou des difficultés à uriner. Si vous avez ces symptômes, un déficit de globules blancs (agranulocytose) pourra être éliminé par un test sanguin. Il est important que vous donniez des informations sur vos médicaments dans ce cas.

Ne soyez pas inquiet par cette liste d'effets indésirables potentiels, vous pouvez n'en avoir aucun. Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER LOSEC

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser Losec après la date de péremption mentionnée après EXP sur le flacon et le Etui. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
- A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.
- *Péremption après reconstitution*

- La solution pour perfusion reconstituée dans du chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) doit être utilisée dans les 12 heures après la préparation.
- La solution pour perfusion reconstituée dans du glucose 50 mg/ml (5 %) doit être utilisée dans les 6 heures après la préparation. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, à moins qu'il ne soit reconstitué sous des conditions aseptiques contrôlées et validées.
- Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Losec
- La substance active est l'oméprazole. Chaque flacon contient de la poudre pour solution pour perfusion, oméprazole sodique correspondant à 40 mg d'oméprazole.
- Les autres composants sont l'edétate disodique et l'hydroxyde de sodium.

Qu'est-ce que Losec et contenu de l'emballage extérieur
Losec 40 mg poudre pour solution pour perfusion (poudre pour perfusion) se présente en flacon.
Le lyophilisat dans le flacon est mis en solution avant utilisation.
Boîte de 1x40 mg, 5 x40 mg et 10x40 mg flacons.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant
(voir annexe 1- à compléter au niveau national)

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :
(voir annexe 1- à compléter au niveau national)

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.
(voir annexe 1- à compléter au niveau national)

L'information suivante est exclusivement destinée aux professionnels de la santé :

Le contenu entier de chaque flacon, doit être dissout dans environ 5 ml et être alors immédiatement dilué à 100 ml. Une solution pour perfusion de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution pour perfusion de glucose 50 mg/ml (5 %) doivent être utilisées. La stabilité de l'oméprazole est influencée par le pH de la solution pour perfusion ce qui explique pourquoi aucun autre solvant ou quantité ne doit être utilisé pour la dilution.

<u>Préparation</u>

1. Au moyen d'une seringue, aspirer 5 ml de la solution pour perfusion issue du flacon ou de la poche de 100 ml.
2. Introduire ce volume dans le flacon d'oméprazole lyophilisé et mélanger fortement jusqu'à dissolution complète.
3. Aspirer la solution d'oméprazole obtenue à l'aide d'une seringue.
4. Transférer cette solution dans le flacon ou la poche pour perfusion.
5. Répéter les étapes 1 à 4 de façon à s'assurer que tout le produit a été transféré du flacon vers le flacon ou la poche de perfusion.

<u>Méthode alternative pour perfusion dans des conditionnements flexibles</u>
1. Au moyen d'un set de transfert, brancher l'une des entrées sur la poche de perfusion. Connecter l'autre entrée sur le flacon d'oméprazole lyophilisé.

2. Dissoudre l’oméprazole en pompant la solution pour perfusion dans la poche de perfusion vers le flacon d’oméprazole.
3. S'assurer que tout l’oméprazole est bien dissous.

La solution pour perfusion est administrée en perfusion intraveineuse lente sur 20 à 30 minutes.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Losec et noms associés (voir annexe 1) 40 mg, poudre et solvant pour solution injectable
(voir annexe 1- à compléter au niveau national)
Oméprazole

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.
- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin, infirmière ou à votre pharmacien.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Losec et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Losec
3. Comment utiliser Losec
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Losec
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE LOSEC ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Losec contient la substance active oméprazole. Il appartient à la classe des médicaments appelée inhibiteurs de la pompe à protons. Il diminue la quantité d'acide produite par votre estomac.

Losec poudre et solvant pour solution injectable peut être utilisée comme une alternative au traitement par voie orale.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE LOSEC

N'utilisez jamais LOSEC
- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'oméprazole ou à l'un des autres composants contenus dans Losec.
- si vous êtes allergique à un autre inhibiteur de la pompe à protons (par exemple pantoprazole, lanzoprazole, rabéprazole, ésoméprazole).
- si vous prenez des médicaments contenant du nelfinavir (utilisé pour le VIH).

Si vous avez des doutes, parlez-en à votre médecin, infirmière ou votre pharmacien avant que l'on vous administre Losec.

Faites attention avec Losec
Losec peut masquer des symptômes d'autres maladies. Par conséquent, avant que vous ne commenciez à prendre Losec ou lorsque vous êtes sous traitement, vous devez informer immédiatement votre médecin si l'un des éléments suivants se produit :
- Vous perdez du poids sans raison ou si vous avez des problèmes à avaler.
- Vous avez des douleurs à l'estomac ou une indigestion.
- Vous vomissez de la nourriture ou du sang.
- Vous avez des selles noires (teintées de sang).
- Vous souffrez de diarrhée sévère ou persistante, car l'oméprazole a été associé à une faible augmentation de diarrhées infectieuses.
- Si vous avez des problèmes hépatiques sévères.

Utilisation d'autres médicaments
Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin, infirmière ou pharmacien. Losec peut interagir sur le fonctionnement d'autres médicaments et certains médicaments peuvent avoir un effet sur Losec.

Vous ne devez pas prendre Losec si vous prenez un médicament contenant du **nelfinavir** (utilisé pour le VIH).

Vous devez informer votre médecin ou pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :
- Kétoconazole, itraconazole ou voriconazole (utilisés dans le traitement des infections fongiques) ;
- Digoxine (utilisé dans le traitement de problèmes cardiaques) ;
- Diazépam (utilisé dans le traitement de l'anxiété, de l'épilepsie ou comme relaxant musculaire) ;
- Phénytoïne (utilisé dans l'épilepsie) ; si vous prenez de la phénytoïne, une surveillance par votre médecin serait nécessaire au début et à l'arrêt de l'administration de Losec ;
- Médicaments anti-coagulants pour fluidifier le sang tel que la warfarine ou autres anti vitamines K; une surveillance par votre médecin serait nécessaire au début et à l'arrêt de l'administration de Losec ;
- Rifampicine (utilisé pour traiter la tuberculose) ;
- Atazanavir (utilisé pour traiter l'infection VIH) ;
- Tacrolimus (dans le cas de greffe d'organe) ;
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*) (utilisé dans le traitement de la dépression modérée) ;
- Cilostazol (utilisé dans le traitement de la claudication intermittente).
- Saquinavir (utilisé pour traiter l'infection VIH) ;
- Clopidogrel (utilisé pour prévenir les caillots de sang (thrombus)).

Si votre médecin vous a prescrit les antibiotiques suivants : amoxicilline et clarithromycine avec Losec pour le traitement d'un ulcère à *Helicobacter pylori*, il est important que vous informiez votre médecin de tous les autres médicaments que vous prenez.

Grossesse et allaitement
Si vous êtes enceinte ou susceptible de l'être, dites-le à votre médecin avant de prendre Losec. Votre médecin décidera si vous pouvez prendre Losec pendant cette période.

Oméprazole est excrété dans le lait maternel mais il est peu probable qu'il ait une influence sur l'enfant lorsqu'il est utilisé à dose thérapeutique. Votre médecin vous dira si vous pouvez prendre Losec pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines :
Losec n'est pas susceptible d'entraîner des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets secondaires tels qu'un étourdissement et des troubles visuels peuvent se produire (voir rubrique 4). Si c'est le cas, vous ne devez pas conduire de véhicules ou utiliser des machines

3. COMMENT LOSEC VOUS EST ADMINISTRE

- **Losec peut être** administré aux adultes et personnes âgées.
- L'expérience est limitée pour une utilisation de Losec par voie intraveineuse chez l'enfant.

Posologie
- Losec vous sera administré par un médecin qui décidera de la dose dont vous avez besoin
- Losec vous sera administré par injection dans une de vos veines.

Si on vous administre plus de Losec que vous n'auriez dû
Si vous pensez que vous avez reçu trop de Losec, parlez immédiatement à votre médecin.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Losec peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous remarquez un des effets indésirables suivants, ceux-ci étant rares mais sérieux, arrêtez de prendre Losec et contactez immédiatement un médecin :

- Apparition soudaine d'une respiration sifflante, gonflement des lèvres, de la langue et de la gorge ou du corps, éruptions cutanées, perte de connaissance ou difficultés à avaler (réactions allergiques graves).
- Rougeurs de la peau avec des bulles ou une desquamation. Parfois, les bulles peuvent être importantes et s'accompagner d'un saignement au niveau des lèvres, des yeux, de la bouche, du nez et des parties génitales. Ceci peut correspondre à un syndrome de Stevens-Johnson ou à une nécrolyse épidermique toxique.
- Jaunisse, urines foncées et fatigue peuvent être des symptômes de problèmes au niveau du foie.

Ces effets indésirables peuvent se produire avec des fréquences qui sont définies comme suit :

Très fréquents	Affecte plus d'un utilisateur sur 10
Fréquents	Affecte 1 à 10 utilisateurs sur 100
Peu fréquents	Affecte 1 à 10 utilisateurs sur 1 000
Rares	Affecte 1 à 10 utilisateurs 10 000
Très rares	Affecte moins de 1 pour 10 000
Fréquence indéterminée	Ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Les autres effets indésirables sont :
Effets indésirables fréquents

- Maux de tête.
- Effets sur l'estomac ou l'intestin : diarrhée, douleurs à l'estomac, constipation, flatulence.
- Nausées, vomissements**.**

Effets indésirables peu fréquents

- Gonflement des pieds et des chevilles.
- Troubles du sommeil (insomnie).
- Etourdissements, fourmillements, somnolence.
- Vertiges.
- Modifications des résultats des tests sanguins contrôlant le fonctionnement de votre foie.
- Eruptions cutanées, urticaire et démangeaisons de la peau.
- Malaise général et manque d'énergie.

Effets indésirables rares

- Troubles sanguins tels qu'une diminution du nombre de globules blancs ou de plaquettes. Ces effets peuvent provoquer une faiblesse, des ecchymoses ou faciliter la survenue d'infections.
- Réactions allergiques, parfois très graves incluant le gonflement des lèvres, de la langue et de la gorge, de la fièvre, une respiration sifflante.
- Diminution du taux de sodium dans le sang. Celle-ci peut provoquer une faiblesse, des nausées, des vomissements et des crampes.
- Agitation, confusion ou dépression.
- Troubles du goût.

- Troubles de la vue, tels que vision trouble.
- Respiration sifflante ou souffle court (bronchospasme).
- Sécheresse buccale.
- Inflammation de l'intérieur de la bouche.
- Infection appelée « muguet » qui peut affecter l'intestin et est causé par un champignon.
- Troubles hépatiques incluant la jaunisse, pouvant entrainer une peau colorée en jaune, des urines sombres et de la fatigue.
- Perte de cheveux (alopécie).
- Eruption cutanée lors d'une exposition au soleil.
- Douleurs articulaires (arthralgie) ou musculaires (myalgie).
- Problèmes rénaux sévères (néphrite interstitielle).
- Augmentation de la sueur.

Effets indésirables très rares
- Modification du nombre de cellules du sang incluant l'agranulocytose (déficit en globules blancs).
- Agressivité.
- Hallucinations visuelles, sensorielles ou auditives.
- Troubles hépatiques sévères entraînant une insuffisance hépatique et une inflammation du cerveau.
- Apparition soudaine d'éruptions cutanées sévères, bulles ou desquamations importantes de la peau pouvant être associées à une fièvre importante et à des douleurs articulaires (érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique).
- Faiblesse musculaire.
- Gonflement des seins chez l'homme.
- Hypomagnésémie.

Des cas d'atteintes visuelles irréversibles ont été décrits chez un nombre isolé de patients présentant une altération sévère de l'état général et ayant reçu de l'oméprazole par voie intraveineuse, essentiellement à fortes doses, sans qu'un lien de causalité n'ait été établi.

Losec peut dans de très rares cas affecter les globules blancs entraînant un déficit immunitaire. Vous devez consulter votre médecin dès que possible si vous avez une infection avec des symptômes tels que de la fièvre avec une fatigue générale **très importante**, ou de la fièvre avec des symptômes d'infection locale tels que des douleurs dans le cou, la gorge, la bouche, ou des difficultés à uriner. Si vous avez ces symptômes, un déficit de globules blancs (agranulocytose) pourra être éliminé par un test sanguin. Il est important que vous donniez des informations sur vos médicaments dans ce cas.

Ne soyez pas inquiet par cette liste d'effets indésirables potentiels, vous pouvez n'en avoir aucun. Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER LOSEC

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser Losec après la date de péremption mentionnée après EXP sur l'étiquette et le Etui. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
- A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.
- *Péremption après reconstitution*
  La solution reconstituée ne doit pas être conservée à des températures dépassant 25°C et doit être utilisée dans les 4 heures après la préparation. D'un point de vue microbiologique, le produit doit

être utilisé immédiatement, à moins qu'il ne soit reconstitué sous des conditions aseptiques contrôlées et validées.

- Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Losec

- La substance active est l'oméprazole. Chaque flacon contient de la poudre pour solution injectable, oméprazole sodique correspondant à 40 mg d'oméprazole.
- Les autres composants sont
  Poudre pour injection: hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH).
  Solvant pour injection: acide citrique monohydraté (pour l'ajustement du pH), macrogol 400 et eau pour injection

Qu'est-ce que Losec et contenu de l'emballage extérieur

Losec 40 mg poudre et solvant pour solution injectable (poudre pour injection, solvant pour reconstitution de la solution injectable) se présente en conditionnement combiné composé d'un flacon contenant le lyophilisat (I) et une ampoule contenat le solvant (II).

Le lyophilisat dans le flacon est mis en solution avant utilisation.

Conditionnements : 1x40 mg (I+II), 5 x40 mg (I+II), 10x40 mg (I+II).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

(voir annexe 1- à compléter au niveau national)

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

(voir annexe 1- à compléter au niveau national)

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.

(voir annexe 1- à compléter au niveau national)

L'information suivante est exclusivement destinée aux professionnels de la santé :

Losec solution injectable est obtenue en dissolvant le lyophilisat avec le solvant l'accompagnant. Aucun autre solvant ne doit être utilisé.

La stabilité de l'oméprazole est influencée par le pH de la solution injectable. Par conséquent, aucun autre solvant ni autre quantité ne doivent être utilisés pour la dilution. Des solutions préparées dans le non respect de ces recommandations pourraient être identifiées par une coloration de la solution en jaune ou en marron et ces solutions sont inutilisables. Utiliser uniquement des solutions claires, sans couleur ou très légèrement jaune marron.

Préparation :

Note : Les étapes 1 à 5 devront être réalisées immédiatement les unes après les autres.

1-Avec une seringue prélever tout le solvant de l'ampoule (10 ml).
2-Ajouter environ 5 ml de ce solvant dans le flacon contenant le lyophilisat d'oméprazole.
3-Retirer autant que possible l'air contenu dans le flacon avec la seringue afin de faciliter l'ajout de solvant.
4-Ajouter le reste de solvant dans le flacon en s'assurant que la seringue est vide.
5-Remuer et secouer le flacon pour s'assurer que le lyophilisat d'oméprazole est dissout.

Losec solution injectable doit être administrée uniquement par injection intraveineuse et ne doit pas être ajoutée à une solution pour perfusion. Après reconstitution, l'injection doit être administrée lentement au moins sur une période de 2 minutes 30 avec un débit maximum de 4 ml par minute.

NOTICES

Produits de santé sans prescription

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Losec et noms associés (voir annexe 1), 10 mg comprimés gastro-résistants.
Losec et noms associés (voir annexe 1), 20 mg comprimés gastro-résistants.
(voir annexe 1- à compléter au niveau national)
Oméprazole

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament. Elle contient des informations importantes pour votre traitement.
Ce médicament est disponible sans ordonnance. Vous devez prendre Losec avec attention afin d'obtenir le meilleur résultat.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez besoin de plus d'informations et de conseils, adressez-vous à votre pharmacien.
- Si les symptômes s'aggravent ou persistent après 14 jours, consultez un médecin.
- **Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant grave, veuillez en informer votre médecin ou à votre pharmacien.**

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Losec et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Losec
3. Comment prendre Losec
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Losec
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE LOSEC ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Losec, comprimés gastro-résistants, contient la substance active oméprazole. Il appartient à la classe des médicaments appelée inhibiteurs de la pompe à protons. Il diminue la quantité d'acide produite par votre estomac.

Losec est utilisé chez les adultes pour le traitement à court terme des symptômes de reflux (par exemple : brûlures d'estomac, régurgitation acide).

Le reflux est le retour de l'acide de l'estomac dans l'œsophage, ce qui rend celui-ci enflammé et douloureux. Cela peut provoquer des symptômes tels qu'une sensation douloureuse de brûlure dans la poitrine remontant jusqu'à la gorge (brûlure d'estomac) et un goût acide dans la bouche (régurgitation acide).
Il peut être nécessaire de prendre les comprimés pendant 2-3 jours consécutifs pour obtenir une amélioration des symptômes.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE LOSEC

Ne prenez jamais Losec
- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'oméprazole ou à l'un des autres composants contenus dans Losec.
- si vous êtes allergique à un autre inhibiteur de la pompe à protons (par exemple pantoprazole, lanzoprazole, rabéprazole, ésoméprazole)..
- Si vous prenez des médicaments contenant du nelfinavir (utilisé pour le VIH).

Si vous avez des doutes, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Losec.

Faites attention avec Losec
Ne prenez pas Losec pendant plus de 14 jours sans consulter un médecin. Si vous n'êtes pas soulagé ou que les symptômes s'aggravent, consultez un médecin.
Losec peut masquer des symptômes d'autres maladies. Par conséquent, avant que vous ne commenciez à prendre Losec ou lorsque vous êtes sous traitement, vous devez informer immédiatement votre médecin si l'un des éléments suivants se produit :

- Vous perdez du poids sans raison ou si vous avez des problèmes à avaler.
- Vous avez des douleurs à l'estomac ou une indigestion.
- Vous vomissez de la nourriture ou du sang.
- Vous avez des selles noires (teintées de sang).
- Vous avez eu précédemment un ulcère gastrique ou avez subi une opération gastrointestinale.
- Vous êtes sous traitement symptomatique continu contre l'indigestion ou les brûlures d'estomac depuis 4 semaines ou plus.
- Vous souffrez continuellement d'indigestion ou de brûlures d'estomac depuis 4 semaines ou plus.
- Vous avez une jaunisse ou une maladie hépatique grave.
- Vous êtes âgés de plus de 55 ans avec de nouveaux symptômes ou qui ont changé récemment.

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

Utilisation d'autres médicaments
Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou pharmacien. Losec peut interagir sur le fonctionnement d'autres médicaments et certains médicaments peuvent avoir un effet sur Losec.

Vous ne devez pas prendre losec si vous prenez un médicament contenant du **nelfinavir** (utilisé pour le VIH).

Si vous prenez du clopidogrel (utilisé pour prévenir les caillots de sang (thrombus)), vous devez le dire spécifiquement à votre médecin ou pharmacien.

Vous devez informer votre médecin ou pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- Kétoconazole, itraconazole ou voriconazole (utilisés dans le traitement des infections fongiques) ;
- Digoxine (utilisé dans le traitement de problèmes cardiaques) ;
- Diazépam (utilisé dans le traitement de l'anxiété, de l'épilepsie ou comme relaxant musculaire) ;
- Phénytoïne (utilisé dans l'épilepsie) ; si vous prenez de la phénytoïne, une surveillance par votre médecin serait nécessaire au début et à l'arrêt de l'administration de Losec ;
- Médicaments anti-coagulants pour fluidifier le sang tel que la warfarine ou autres anti vitamines K; une surveillance par votre médecin serait nécessaire au début et à l'arrêt de l'administration de Losec ;
- Rifampicine (utilisé pour traiter la tuberculose) ;
- Atazanavir (utilisé pour traiter l'infection VIH) ;
- Tacrolimus (dans le cas de greffe d'organe) ;
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*) (utilisé dans le traitement de la dépression modérée) ;
- Cilostazol (utilisé dans le traitement de la claudication intermittente).
- Saquinavir (utilisé pour traiter l'infection VIH).

Aliments et boissons

Les comprimés peuvent être pris avec de la nourriture ou à jeun.

Grossesse et allaitement
Si vous êtes enceinte ou susceptible de l'être, dites-le à votre médecin avant de prendre Losec. Votre médecin décidera si vous pouvez prendre Losec pendant cette période.

Votre médecin vous dira si vous pouvez prendre Losec pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines :
Losec n'est pas susceptible d'entraîner des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets secondaires tels qu'un étourdissement et des troubles visuels peuvent se produire (voir rubrique 4). Si c'est le cas, vous ne devez pas conduire de véhicules ou utiliser des machines

Informations importantes concernant certains composants de Losec
Losec comprimés gastro-résistants contient du saccharose. Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE LOSEC

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.
La dose usuelle est d'un comrpimé de 20 mg ou deux comprimés de 10 mg une fois par jour pendant 14 jours. Contactez votre médecin après cette période si les symptômes persistent.

Il peut être nécessaire de prendre les comprimés pendant 2-3 jours consécutifs pour obtenir une amélioration des symptômes.

Posologie
- Il est recommandé de prendre vos comprimés le matin.
- Les comprimés peuvent être pris avec de la nourriture ou à jeun.
- Les comprimés doivent être avalés entiers avec un demi-verre d'eau. Les comprimés ne doivent pas être mâchés ni croqués car ils contiennent des granulés pelliculés ce qui empêche le médicament d'être détruit par l'acidité de l'estomac. Il est important de ne pas détériorer les granulés contenus dans les comprimés. Ces micro-granules contiennent la substance active oméprazole et sont gastro-résistants. ce qui les protège de la dégradation lors de leur passage dans l'estomac. Les granulés libèrent la substance active dans l'intestin où elle est absorbée par votre organisme pour produire son effet.

Que faire si vous avez des difficultés à avaler les comprimés
- Si vous avez des difficultés à avaler vos comprimés :
  - Casser le comprimé et le mettre dans une cuillère d'eau ou un verre d'eau (eau non gazeuse), de jus de fruit légèrement acide (jus d'orange, pomme ou ananas) ou dans de la compote de pomme.
  - Toujours remuer avant de boire le mélange (le mélange ne sera pas homogène). Puis boire le mélange immédiatement ou dans les 30 minutes.
  - S'assurer que vous avez bu tout le médicament, bien rincer le verre avec un demi-verre d'eau et le boire. **Ne pas utiliser** de lait ni d'eau gazeuse. Les morceaux solides contiennent le médicament, ne pas les mâcher ni les croquer.

Si vous avez pris plus de Losec que vous n'auriez dû
Si vous avez pris plus de Losec que prescrit par votre médecin, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien immédiatement.

Si vous oubliez de prendre Losec

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous y pensez. Cependant, si vous êtes à proximité du moment de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose que vous avez oubliée.
Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Losec peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous remarquez un des effets indésirables suivants, ceux-ci étant rares mais sérieux, arrêtez de prendre Losec et contactez immédiatement un médecin :

- Apparition soudaine d'une respiration sifflante, gonflement des lèvres, de la langue et de la gorge ou du corps, éruptions cutanées, perte de connaissance ou difficultés à avaler (réactions allergiques graves).
- Rougeurs de la peau avec des bulles ou une desquamation. Parfois, les bulles peuvent être importantes et s'accompagner d'un saignement au niveau des lèvres, des yeux, de la bouche, du nez et des parties génitales. Ceci peut correspondre à un syndrome de Stevens-Johnson ou à une nécrolyse épidermique toxique.
- Jaunisse, urines foncées et fatigue peuvent être des symptômes des problèmes au niveau du foie.

Ces effets indésirables peuvent se produire avec des fréquences qui sont définies comme suit :

Très fréquents	Affecte plus d'un utilisateur sur 10
Fréquents	Affecte 1 à 10 utilisateurs sur 100
Peu fréquents	Affecte 1 à 10 utilisateurs sur 1 000
Rares	Affecte 1 à 10 utilisateurs sur 10 000
Très rares	Affecte moins de 1 utilisateur sur 10 000
Fréquence indéterminée	Ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Les autres effets indésirables sont :

Effets indésirables fréquents

- Maux de tête.
- Effets sur l'estomac ou l'intestin : diarrhée, douleurs à l'estomac, constipation, flatulence.
- Nausées, vomissements**.**

Effets indésirables peu fréquents

- Gonflement des pieds et des chevilles.
- Troubles du sommeil (insomnie).
- Etourdissements, fourmillements, somnolence.
- Vertiges.
- Modifications des résultats des tests sanguins contrôlant le fonctionnement de votre foie.
- Eruptions cutanées, urticaire et démangeaisons.
- Malaise général et manque d'énergie.

Effets indésirables rares

- Troubles sanguins tels qu'une diminution du nombre de globules blancs ou de plaquettes. Ces effets peuvent provoquer une faiblesse, des ecchymoses ou faciliter la survenue d'infections.
- Réactions allergiques, parfois très graves incluant le gonflement des lèvres, de la langue et de la gorge, de la fièvre, une respiration sifflante.
- Diminution du taux de sodium dans le sang. Celle-ci peut provoquer une faiblesse, des vomissements et des crampes.
- Agitation, confusion ou dépression.
- Troubles du goût.

- Troubles de la vue, tels que vision trouble.
- Respiration sifflante ou souffle court (bronchospasme).
- Sécheresse buccale.
- Inflammation de l'intérieur de la bouche.
- Infection appelée « muguet » qui peut affecter l'intestin et est causé par un champignon.
- Troubles hépatiques incluant la jaunisse, pouvant entrainer une peau colorée en jaune, des urines sombres et de la fatigue.
- Perte de cheveux (alopécie).
- Eruption cutanée lors d'une exposition au soleil.
- Douleurs articulaires (arthralgie) ou musculaires (myalgie).
- Problèmes rénaux sévères (néphrite interstitielle).
- Augmentation de la sueur.

Effets indésirables très rares
- Modification du nombre de cellules du sang incluant l'agranulocytose (déficit en globules blancs).
- Agressivité.
- Hallucinations visuelles, sensorielles ou auditives.
- Troubles hépatiques sévères entraînant une insuffisance hépatique et une inflammation du cerveau.
- Apparition soudaine d'éruptions cutanées sévères, bulles ou desquamations importantes de la peau pouvant être associées à une fièvre importante et à des douleurs articulaires (érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique)
- Faiblesse musculaire.
- Gonflement des seins chez l'homme.
- Hypomagnésémie.

Losec peut dans de très rares cas affecter les globules blancs entraînant un déficit immunitaire. Vous devez consulter votre médecin dès que possible si vous avez une infection avec des symptômes tels que de la fièvre avec une fatigue générale **très importante**, ou de la fièvre avec des symptômes d'infection locale tels que des douleurs dans le cou, la gorge, la bouche, ou des difficultés à uriner. Si vous avez ces symptômes, un déficit de globules blancs (agranulocytose) pourra être éliminé par un test sanguin. Il est important que vous donniez des informations sur vos médicaments dans ce cas.

Ne soyez pas inquiet par cette liste d'effets indésirables potentiels, vous pouvez n'en avoir aucun. Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER LOSEC

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser Losec après la date de péremption mentionnée après EXP sur le conditionnement. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
- A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
- A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.
- Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Losec

- La substance active est l'oméprazole. Le comprimé gastro-résistant de Losec contient du magnésium d'oméprazole correspondant à 10 mg ou 20 mg d'oméprazole.
- Les autres composants sont : cellulose microcristalline, monostéarate de glycéryl, hydroxypropylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, stéarate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique, sphères de sucre, paraffine, macrogol (polyethylène glycol), polysorbate, polyvinylpyrrolidone cross lié, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), stéaryl fumarate de sodium, talc, citrate de triéthyle, oxyde de fer, dioxyde de titane.

Qu'est-ce que Losec et contenu de l'emballage extérieur

Losec 10 mg comprimé gastro-résistant : comprimé rose clair. Sur une face du comprimé est gravé ou et sur l'autre face 10 mg.

Losec 20 mg comprimé gastro-résistant : comprimé rose. Sur une face du comprimé est gravé ou et sur l'autre face 20 mg.

Conditionnements :

- 10 mg
  - Plaquettes thermoformées : 7, 14, 28 comprimés.
- 20 mg
  - Plaquettes thermoformées: 7, 14 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

(voir annexe 1- à compléter au niveau national)

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

(voir annexe 1- à compléter au niveau national)

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.

(voir annexe 1- à compléter au niveau national)