

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 septembre 2015

### MOPRAL 10 mg, gélules gastro-résistantes

B/14 (CIP : 34009 341 300 4 5)

B/28 (CIP : 34009 341 301 0 6)

### MOPRAL 20 mg, gélules gastro-résistantes

B/7 (CIP : 34009 340 810 9 5)

B/14 (CIP : 34009 340 812 1 7)

B/28 (CIP : 34009 340 814 4 6)

### ZOLTUM 10 mg, gélules gastro-résistantes

B/28 (CIP : 34009 340 980 1 7)

### ZOLTUM 20 mg, gélules gastro-résistantes

B/28 (CIP : 34009 340 971 2 6)

Laboratoire ASTRAZENECA

|                        |  |
|------------------------|--|
| DCI                    | oméprazole   |
| Code ATC (2014)        | A02BC01 (oméprazole)   |
| Motif de l'examen      | <b>Renouvellement de l'inscription</b>   |
| Liste concernée        | <b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)   |
| Indications concernées | <p><b>« Adultes :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement des ulcères duodénaux.</li> <li>• Prévention des récurrences d'ulcères duodénaux.</li> <li>• Traitement des ulcères gastriques.</li> <li>• Prévention des récurrences d'ulcères gastriques.</li> <li>• En association à des antibiotiques appropriés, éradication de <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) dans la maladie ulcéreuse gastroduodénale.</li> <li>• Traitement des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).</li> <li>• Prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque.</li> <li>• Traitement de l'œsophagite par reflux.</li> <li>• Traitement d'entretien des patients après cicatrisation d'une œsophagite par reflux.</li> <li>• Traitement du reflux gastro-œsophagien symptomatique.</li> <li>• Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison.</li> </ul> |

*Utilisation pédiatrique :*

**Enfants à partir d'un an et  $\geq$  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 duodéal consécutif à une infection par *H. pylori*. »

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

|  |   |
|--|---|
| AMM (procédure)  | MOPRAL 10 mg : 13/03/1996 (reconnaissance mutuelle, approbation de l'état membre de référence le 28 octobre 2010)<br>MOPRAL 20 mg : 15/04/1987 (reconnaissance mutuelle, approbation de l'état membre de référence le 28 octobre 2010)<br>ZOLTUM 10 mg : 13/03/1996 (reconnaissance mutuelle, approbation de l'état membre de référence le 30 août 2010)<br>ZOLTUM 20 mg : 06/05/1991(reconnaissance mutuelle, approbation de l'état membre de référence le 30 août 2010)<br><br>Rectificatifs AMM : 10/06/2010 (harmonisation européenne sur décision de la Commission Européenne) |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste II  |

|                |   |
|----------------|---|
| Classement ATC | A : Voies digestives et métabolisme<br>A02 : Médicaments pour les troubles de l'acidité<br>A02B : Médicaments pour l'ulcère gastro-duodénal et le reflux gastro-œsophagien<br>A02BC : Inhibiteurs de la pompe à protons<br>A02BC01 : oméprazole |
|----------------|---|

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités MOPRAL et ZOLTUM réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 25 septembre 2010 (par reconduction tacite).

Dans son dernier avis de renouvellement du 19 mai 2010, la Commission a considéré que le SMR de MOPRAL et ZOLTUM était important, sauf dans l'indication «Traitement d'entretien des ulcères duodénaux chez les patients non infectés par *Helicobacter pylori* ou chez qui l'éradication n'a pas été possible » pour laquelle le SMR reste insuffisant.

MOPRAL et ZOLTUM ont été autorisés dans l'Union Européenne via des procédures nationales et cela a conduit à des divergences entre les États membres. L'EMA a procédé à une harmonisation européenne des RCP de MOPRAL et ZOLTUM (10 juin 2010) au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE. Cette harmonisation européenne a notamment conduit à des modifications des indications thérapeutiques avec :

- ajout d'une indication pédiatrique (enfant de plus de 4 ans et adolescents) dans le traitement de l'ulcère duodénal consécutif à une infection par *H. pylori*, en association à des antibiotiques
- suppression de l'indication «Traitement d'entretien des ulcères duodénaux chez les patients non infectés par *Helicobacter pylori* ou chez qui l'éradication n'a pas été possible » qui avait obtenu un SMR insuffisant.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

#### **« Adultes :**

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

#### 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 duodéal consécutif à une infection par *H. pylori*. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni à l'appui de sa demande de renouvellement d'inscription les 2 études suivantes :

- une méta-analyse (Xia et Wang, 2013)<sup>1</sup> regroupant 6 études cliniques randomisées (n=1 895 patients) dont l'objectif était de comparer l'efficacité de rabéprazole 20 mg à celle de l'oméprazole 20 mg chez des patients ayant un reflux gastro-œsophagien (RGO). Le critère de jugement principal était le taux de cicatrisation confirmée par endoscopie à 8 semaines. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes.
- une étude de non infériorité (Pouchain et al.)<sup>2</sup> qui a comparé l'association alginate de sodium et bicarbonate de sodium (GAVISCON suspension buvable) à l'oméprazole 20 mg chez 278 patients ayant un RGO. La non infériorité a été démontrée sur le délai moyen d'apparition d'une période de 24h sans pyrosis à J7. Cette étude comporte de nombreux biais méthodologiques déjà soulevés par la Commission dans son avis sur GAVISCON (avis du 14 septembre 2011).

Les données de ces 2 études ne remettent pas en cause l'efficacité de l'oméprazole dans la prise en charge des RGO.

### 04.2 Tolérance/Effets indésirables

▀ Les données de pharmacovigilance internationales (PSUR) présentées, couvrant la période du 16 avril 2009 au 15 avril 2012, n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

▀ Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques suivantes (cf tableaux en Annexe) :

- « indications thérapeutiques » : ajout d'une indication pédiatrique (enfant de plus de 4 ans et adolescents) dans le traitement de l'ulcère duodéal consécutif à une infection par *H. pylori*, en association à des antibiotiques, suite à l'harmonisation du 10 juin 2010
- « mises en garde et précautions d'emploi » : ajouts de paragraphes sur les hypomagnésémies, les substances actives métabolisées par le CYP2C19 (cilostazol, phénytoïne, saquinavir, méthotraxate...), clopidogrel et digoxine.
- « effets indésirables » : ajouts des hypomagnésémies (fréquence indéterminée), colites microscopiques (fréquence indéterminée), fractures de la hanche, du poignet ou des vertèbres (fréquence peu fréquent)
- « contre-indications » : ajout de nelfinavir

▀ En février 2012, suite à l'analyse d'études épidémiologiques, la FDA<sup>3</sup> a communiqué sur le risque de diarrhée à *Clostridium difficile* associé aux inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et a rappelé en conséquence au public et aux médecins les points suivants :

- le diagnostic de diarrhée à *Clostridium difficile* doit être envisagé lorsqu'une diarrhée ne guérit pas ;
- la nécessité de consulter en cas de selles liquides persistantes associées à des douleurs abdominales et/ou à de la fièvre ;

<sup>1</sup> Xia XM et Wang H. Gastroesophageal Reflux Disease Relief in Patients Treated with Rabeprazole 20 mg versus Omeprazole 20 mg: a Meta-Analysis Gastroenterol Res Pract. 2013;2013:327571.

<sup>2</sup> Pouchain D, Bigard M-A, Liard F et al. Gaviscon vs. Omeprazole in symptomatic treatment of moderate gastroesophageal reflux, a direct comparative randomised trial. BMC Gastroenterology 2012;12:18

<sup>3</sup><http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm290838.htm> (8 février 2012)

- les doses et la durée de traitement par IPP doivent être les plus faibles possibles.

▀ Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

### 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2014), MOPRAL tous dosages confondus a fait l'objet de 993 710 prescriptions et ZOLTUM a fait l'objet de 48 874 prescriptions.

### 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les ulcères gastro-duodénaux, l'œsophagite le reflux gastro-œsophagien et le syndrome de Zollinger-Ellison et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>4, 5</sup>.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 19 mai 2010, la place de MOPRAL et ZOLTUM dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

---

<sup>4</sup> Lamarque D, Burucoa C, Courillon-Mallet A et le Groupe d'Etudes Français des Hélicobacter. Révision des recommandations françaises sur la prise en charge de l'infection par Hélicobacter pylori. Hépatogastro. 2012;19:475-502

<sup>5</sup> Malfertheiner P, Megraud F. European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut 2012 ;61:646-64.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 19 mai 2010 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

#### 5.1.1 RGO

▮ Les symptômes du RGO sont habituellement sans gravité, mais, non traité, le RGO peut entraîner une dégradation de la qualité de vie et des complications : pathologies pharyngées, œsophagite, sténose peptique, plus rarement hémorragie, qui sont des pathologies graves.

- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- ▮ Il existe des nombreuses alternatives médicamenteuses.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement de première intention.

#### 5.1.2 Ulcères gastriques et duodénaux

▮ Les ulcères gastro-duodénaux peuvent engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif ou préventif selon l'indication.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- ▮ Il existe des nombreuses alternatives médicamenteuses.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement de première intention.

#### 5.1.3 Syndrome de Zollinger-Ellison

▮ Le syndrome de Zollinger-Ellison est caractérisé par une maladie peptique sévère (ulcère/maladie œsophagienne) due à une hypergastrinémie secondaire à un gastrinome entraînant une hypersécrétion gastrique acide. La maladie se caractérise par la survenue d'ulcères gastro-duodénaux et/ou d'œsophagites récidivants et expose au risque de complications.

- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- ▮ Il existe des nombreuses alternatives médicamenteuses.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement de première intention.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MOPRAL et ZOLTUM est important dans l'ensemble des indications de l'AMM.**

### 05.2 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.**

**▮ Taux de remboursement proposé : 65 %**

#### ▮ Conditionnements

La Commission souligne la mise à disposition d'un conditionnement en B/30.

Les principaux ajouts et modifications sont soulignés en jaune. A noter que des reformulations ont eu lieu dans le cadre de l'harmonisation européenne du 10 juin 2010.

| RCP du 23 Juin 2009   | RCP en vigueur 11 mars 2015  |
|---|--|
| <p><b>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</b><br/>[...], microgranules gastro-résistants en gélule.</p>   | <p><b>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</b><br/>[...], <b>gélule gastro-résistante</b></p>   |
| <p><b>4.1 Indications thérapeutiques</b></p> <p><b>Chez l'adulte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En association à une bithérapie antibiotique, éradication de <i>Helicobacter pylori</i> en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale.</li> <li>• Ulcère duodéal évolutif.</li> <li>• Ulcère gastrique évolutif.</li> <li>• Oesophagite érosive ou ulcérate symptomatique par reflux gastro-oesophagien.</li> <li>• Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien associé ou non à une oesophagite, en cas de résistance à la posologie de 10 mg par jour.</li> <li>• Traitement d'entretien des ulcères duodénaux chez les patients non infectés par <i>Helicobacter pylori</i> ou chez qui l'éradication n'a pas été possible.</li> <li>• Traitement d'entretien des oesophagites par reflux gastro-oesophagien.</li> <li>• Syndrome de Zollinger-Ellison.</li> <li>• Traitement des lésions gastro-duodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens lorsque la poursuite des anti-inflammatoires est indispensable.</li> <li>• Traitement préventif des lésions gastro-duodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les patients à risque (notamment âge supérieur à 65 ans, antécédents d'ulcère gastro-duodéal) pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable.</li> </ul> | <p><b>4.1 Indications thérapeutiques</b></p> <p>[...]</p> <p><b>Adultes :</b></p> <p>Traitement des ulcères duodénaux</p> <p>Prévention des récurrences d'ulcères duodénaux</p> <p>Traitement des ulcères gastriques</p> <p>Prévention des récurrences d'ulcères gastriques</p> <p>En association à des antibiotiques appropriés, éradication de <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) dans la maladie ulcéreuse gastroduodénale.</p> <p>Traitement des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)</p> <p>Prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque</p> <p>Traitement de l'oesophagite par reflux</p> <p>Traitement d'entretien des patients après cicatrisation d'une oesophagite par reflux</p> <p>Traitement du reflux gastro-oesophagien symptomatique</p> <p>Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison</p> <p><i>Utilisation pédiatrique :</i></p> |

|   |   |
|---|---|
| <p><b><u>Chez l'enfant de plus de 1 an et de poids ≥ 10 kg :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Œsophagite par reflux.</li> <li>• Traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-œsophagien.</li> </ul> | <p><b><u>Enfants à partir d'un an et ≥ à 10 kg</u></b></p> <p>Traitement de l'œsophagite par reflux</p> <p>Traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-œsophagien</p> <p><b><u>Enfants de plus de 4 ans et adolescents</u></b></p> <p><b>En association à des antibiotiques, traitement de l'ulcère duodéal consécutif à une infection par H. pylori</b></p>   |
| <p><b>4.3 Contre-indications</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersensibilité connue à l'oméprazole ou à l'un des composants.</li> <li>• Co-administration avec l'atazanavir associé au ritonavir (<u>voir rubrique 4.5</u>).</li> </ul>           | <p><b>4.3 Contre-indications</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersensibilité à l'oméprazole, aux dérivés benzimidazolés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.</li> <li>• <b>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).</b></li> </ul>   |
| <p><b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p>[...]</p>   | <p><b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p>[...]</p> <p><b>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.</b></p> <p>[...]</p> <p><b>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.</b></p> <p><b>Des cas d'hypomagnésémies sévères ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tels que l'oméprazole pendant au moins trois mois, et dans la plupart des cas pendant un an. L'hypomagnésémie peut se manifester par des signes cliniques graves tels que fatigue, tétanie,</b></p> |

|   |   |
|---|---|
|   | <p>bouffées délirantes, convulsions, sensations vertigineuses, arythmie ventriculaire mais elle peut débuter de façon insidieuse et passer inaperçue. Chez la plupart des patients, l'hypomagnésémie s'est améliorée après supplémentation en magnésium et arrêt de l'IPP.</p> <p>Chez les patients nécessitant un traitement prolongé ou en cas d'association des IPP avec de la digoxine ou avec des médicaments pouvant induire une hypomagnésémie (par exemple des diurétiques), un dosage du taux de magnésium sanguin doit être envisagé par les professionnels de santé avant de commencer le traitement par l'IPP puis régulièrement pendant le traitement.</p> <p>Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à fortes doses et sur une durée prolongée (&gt; 1 an), peuvent augmenter modérément le risque de fracture de la hanche, du poignet et des vertèbres, principalement chez les patients âgés ou en présence d'autres facteurs de risque identifiés. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40%. Cette augmentation peut être en partie due à d'autres facteurs de risque. Les patients présentant un risque d'ostéoporose doivent être pris en charge conformément aux recommandations en vigueur, et recevoir un apport approprié en vitamine D et en calcium.</p> <p><b>Interférence avec les tests de laboratoire</b></p> <p>Une augmentation de la concentration en Chromogranine A (CgA) peut interférer lors d'investigations réalisées pour des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement avec l'oméprazole doit être arrêté pendant au moins 5 jours avant le dosage de la CgA (voir rubrique 5.1).</p> <p>[...]</p> <p>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).</p> <p>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.</p> |
| <p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><b>Associations contre-indiquées</b></p> <p><b>+ Atazanavir</b></p> <p>Atazanavir associé au ritonavir et oméprazole ne doivent pas être co-</p> | <p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>[...]</p> <p><b>Nelfinavir, atazanavir</b></p> <p>Les concentrations plasmatiques de l'atazanavir et du nelfinavir diminuent en cas de co-administration avec l'oméprazole.</p>  |

|   |  |
|---|--|
| <p>administrés en raison de la diminution très importante des concentrations plasmatiques de l'atazanavir avec risque d'échec thérapeutique. En effet, l'oméprazole (40 mg en une prise par jour) administré en association avec atazanavir associé au ritonavir (300/100 mg en une prise par jour) a entraîné une diminution importante des concentrations plasmatiques d'atazanavir (approximativement diminution de 75 % de l'AUC, Cmax et Cmin).</p> <p>[...]</p> | <p>L'administration concomitante d'oméprazole avec le nelfinavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p> <p>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.</p> <p>L'administration concomitante d'oméprazole avec l'atazanavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).</p> <p>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.</p> <p><b>Digoxine</b></p> <p>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.</p> <p><b>Clopidogrel</b></p> <p>Les résultats des études menées chez des sujets sains ont montré une interaction pharmacocinétique (PK)/ pharmacodynamique (PD) entre le clopidogrel (pour une dose de charge de 300mg / suivie d'une dose d'entretien de 75mg par jour) et l'oméprazole (80 mg par jour par voie orale) entraînant une diminution moyenne de 46% de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel et entraînant une diminution de l'inhibition maximale de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP) de 16% en moyenne.</p> <p>Des données contradictoires sur les conséquences cliniques d'une interaction PK/PD de l'oméprazole en termes d'événements cardiovasculaires majeurs ont été rapportées à la fois dans les études observationnelles et cliniques. Par mesure de précaution, l'utilisation concomitante d'oméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée (voir rubrique 4.4).</p> <p>[...]</p> <p><b>Substances actives métabolisées par le CYP2C19</b></p> <p>L'oméprazole est un inhibiteur modéré du CYP2C19, principal enzyme de</p> |
|---|--|

|  |  |
|--|--|
|  | <p>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.</p> <p><b>Cilostazol</b><br/>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.</p> <p><b>Phénytoïne</b><br/>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.</p> <p><b>Mécanisme inconnu</b></p> <p><b>Saquinavir</b><br/>Il résulte de l'administration concomitante d'oméprazole avec du saquinavir/ritonavir une augmentation des concentrations plasmatiques d'environ 70% pour le saquinavir, ceci associé à une bonne tolérance chez les patients infectés par le VIH.</p> <p><b>Tacrolimus</b><br/>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.</p> <p><b>Méthotrexate</b><br/>Une augmentation des concentrations de méthotrexate a été observée chez certains patients en cas d'administration concomitante de méthotrexate avec les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Lors de l'administration de fortes doses de méthotrexate, un arrêt provisoire du traitement par oméprazole peut être nécessaire.</p> <p>[...]</p> |
| <p><b>4.6 Grossesse et allaitement</b><br/>En raison du passage de l'oméprazole dans le lait maternel, l'allaitement est à éviter.</p> | <p><b>4.6 Grossesse et allaitement</b><br/><b>Grossesse</b><br/>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</p>  |

|  |   |  |                   |       |   |  |  |       |              |  |                       |  |  |   |  |  |           |  |  |       |   |  |                     |                             |  |  |  |  |                       |   |  |
|--|---|--|-------------------|-------|---|--|--|-------|--------------|--|-----------------------|--|--|---|--|--|-----------|--|--|-------|---|--|---------------------|-----------------------------|--|--|--|--|-----------------------|---|--|
|  | <p>grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né. L'oméprazole peut être utilisé lors de la grossesse.</p> <p>[...]</p>   |  |                   |       |   |  |  |       |              |  |                       |  |  |   |  |  |           |  |  |       |   |  |                     |                             |  |  |  |  |                       |   |  |
| <p>4.8 Effets indésirables<br/>[...]</p> <p><b>Effets gastro-intestinaux</b><br/> <b>Fréquents</b> : diarrhée, constipation, douleurs abdominales, nausées/vomissements, flatulence.<br/> <b>Rares</b> : sécheresse buccale, stomatite et candidose gastro-intestinale.</p> <p><b>Système nerveux central et périphérique</b><br/> <b>Fréquents</b> : céphalées.<br/> <b>Peu fréquents</b> : étourdissements, paresthésie, somnolence, insomnie, vertiges.<br/> <b>Rares</b> : confusion mentale réversible, agitation, agressivité, dépression et hallucinations, particulièrement chez des patients présentant des pathologies sévères.</p> <p><b>Effets endocriniens</b><br/> <b>Rares</b> : gynécomastie.</p> <p><b>Système hématopoïétique</b><br/> <b>Rares</b> : leucopénie, thrombopénie, agranulocytose, pancytopenie et anémie hémolytique.</p> <p><b>Effets hépatiques</b><br/> <b>Peu fréquents</b> : augmentation des enzymes hépatiques.<br/> <b>Rares</b> : encéphalopathie chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère pré-existante, hépatite avec ou sans ictère, insuffisance hépatique.</p> <p><b>Système musculo-squelettique</b><br/> <b>Rares</b> : arthralgies, faiblesses musculaires et myalgies.</p> <p><b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b><br/> <b>Peu fréquents</b> : éruption cutanée et/ou prurit, urticaire.<br/> <b>Rares</b> : photosensibilisation, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, alopecie.</p> <p><b>Autres</b><br/> <b>Peu fréquents</b> : malaise.<br/> <b>Rares</b> : réactions d'hypersensibilité telles que angio-œdème, fièvre, bronchospasme, néphrite interstitielle et choc anaphylactique. Augmentation de la sudation, œdème périphérique, vision trouble, perturbation du goût et hyponatrémie.</p> | <p>4.8 Effets indésirables<br/>[...]</p> <table border="1" data-bbox="1151 363 1962 1361"> <tr> <td data-bbox="1151 363 1565 504">Fréquence et classe de système d'organes</td> <td data-bbox="1565 363 1962 504">Effet indésirable</td> <td data-bbox="1962 363 2092 504">[...]</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="1151 504 1962 568"><b>[...] Troubles du métabolisme et de la nutrition</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1151 568 1565 632">Rare:</td> <td data-bbox="1565 568 1962 632">Hyponatrémie</td> <td data-bbox="1962 568 2092 632"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1151 632 1565 855"><b>Indéterminée :</b></td> <td data-bbox="1565 632 1962 855"><b>Hypomagnésémie; une hypomagnésémie sévère peut conduire à une hypocalcémie. Une hypomagnésémie peut également être associée à une hypokaliémie.</b></td> <td data-bbox="1962 632 2092 855"></td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="1151 855 1962 919"><b>[...] Affections gastro-intestinales</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1151 919 1565 1070">Fréquent:</td> <td data-bbox="1565 919 1962 1070">Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées/vomissements</td> <td data-bbox="1962 919 2092 1070"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1151 1070 1565 1166">Rare:</td> <td data-bbox="1565 1070 1962 1166">Sécheresse buccale, stomatite, candidose gastro-intestinale</td> <td data-bbox="1962 1070 2092 1166"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1151 1166 1565 1198"><b>Indéterminée</b></td> <td data-bbox="1565 1166 1962 1198"><b>Colite microscopique</b></td> <td data-bbox="1962 1166 2092 1198"></td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="1151 1198 1962 1262"><b>[...] Affections musculo-squelettiques et systémiques</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1151 1262 1565 1361"><b>Peu fréquent :</b></td> <td data-bbox="1565 1262 1962 1361"><b>Fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres</b></td> <td data-bbox="1962 1262 2092 1361"></td> </tr> </table> | Fréquence et classe de système d'organes | Effet indésirable | [...] | <b>[...] Troubles du métabolisme et de la nutrition</b> |  |  | Rare: | Hyponatrémie |  | <b>Indéterminée :</b> | <b>Hypomagnésémie; une hypomagnésémie sévère peut conduire à une hypocalcémie. Une hypomagnésémie peut également être associée à une hypokaliémie.</b> |  | <b>[...] Affections gastro-intestinales</b> |  |  | Fréquent: | Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées/vomissements |  | Rare: | Sécheresse buccale, stomatite, candidose gastro-intestinale |  | <b>Indéterminée</b> | <b>Colite microscopique</b> |  | <b>[...] Affections musculo-squelettiques et systémiques</b> |  |  | <b>Peu fréquent :</b> | <b>Fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres</b> |  |
| Fréquence et classe de système d'organes   | Effet indésirable   | [...]                                    |                   |       |   |  |  |       |              |  |                       |  |  |   |  |  |           |  |  |       |   |  |                     |                             |  |  |  |  |                       |   |  |
| <b>[...] Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>  |   |  |                   |       |   |  |  |       |              |  |                       |  |  |   |  |  |           |  |  |       |   |  |                     |                             |  |  |  |  |                       |   |  |
| Rare:  | Hyponatrémie  |  |                   |       |   |  |  |       |              |  |                       |  |  |   |  |  |           |  |  |       |   |  |                     |                             |  |  |  |  |                       |   |  |
| <b>Indéterminée :</b>  | <b>Hypomagnésémie; une hypomagnésémie sévère peut conduire à une hypocalcémie. Une hypomagnésémie peut également être associée à une hypokaliémie.</b>  |  |                   |       |   |  |  |       |              |  |                       |  |  |   |  |  |           |  |  |       |   |  |                     |                             |  |  |  |  |                       |   |  |
| <b>[...] Affections gastro-intestinales</b>  |   |  |                   |       |   |  |  |       |              |  |                       |  |  |   |  |  |           |  |  |       |   |  |                     |                             |  |  |  |  |                       |   |  |
| Fréquent:  | Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées/vomissements  |  |                   |       |   |  |  |       |              |  |                       |  |  |   |  |  |           |  |  |       |   |  |                     |                             |  |  |  |  |                       |   |  |
| Rare:  | Sécheresse buccale, stomatite, candidose gastro-intestinale   |  |                   |       |   |  |  |       |              |  |                       |  |  |   |  |  |           |  |  |       |   |  |                     |                             |  |  |  |  |                       |   |  |
| <b>Indéterminée</b>  | <b>Colite microscopique</b>   |  |                   |       |   |  |  |       |              |  |                       |  |  |   |  |  |           |  |  |       |   |  |                     |                             |  |  |  |  |                       |   |  |
| <b>[...] Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>   |   |  |                   |       |   |  |  |       |              |  |                       |  |  |   |  |  |           |  |  |       |   |  |                     |                             |  |  |  |  |                       |   |  |
| <b>Peu fréquent :</b>  | <b>Fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres</b>   |  |                   |       |   |  |  |       |              |  |                       |  |  |   |  |  |           |  |  |       |   |  |                     |                             |  |  |  |  |                       |   |  |

Annexe - Tableau comparatif MOPRAL/ZOLTUM 20 mg (ce tableau est identique pour les dosages à 10 mg)

|   |   |
|---|---|
| [...]   |   |
| <p>5.3 Données de sécurité préclinique<br/>Sans objet</p> | <p>5.3 Données de sécurité préclinique</p> <p>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.</p> |