RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Acidcare 20 mg gélules gastrorésistantes

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule gastrorésistante contient 20 mg d'oméprazole.

Excipient à effet notoire :
Chaque gélule gastrorésistante contient jusqu'à 39,9 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule gastrorésistante.

Gélules de gélatine dure avec tête blanc et corps blanc, comprenant des granulés de couleur blanc cassé à marron clair.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Acidcare 20 mg est indiqué pour le traitement des symptômes de reflux (p. ex. brûlures d'estomac, régurgitation acide) chez l'adulte.

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 s'avérer nécessaire de prendre les gélules pendant 2 à 3 jours consécutifs pour obtenir une amélioration des symptômes.

La plupart des patients obtiennent un soulagement complet des brûlures d'estomac dans un délai de 7 jours. Lorsque les symptômes ont complètement disparu, le traitement doit être arrêté.

Populations particulières

Insuffisance rénale
Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique
Les patients présentant une altération de la fonction hépatique doivent être invités à consulter un médecin avant de prendre Acidcare 20 mg (voir rubrique 5.2).

Personnes âgées
Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les personnes âgées (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique
Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Mode d'administration
Il est recommandé de prendre Acidcare 20 mg le matin ; les gélules seront avalées entières, avec un demi-verre d'eau. Les gélules ne doivent être ni mâchées, ni écrasées.

Pour les patients ayant des troubles de la déglutition
Les patients peuvent ouvrir la gélule et en avaler le contenu avec un demi-verre d'eau ou en mélanger le contenu avec un liquide légèrement acide, comme un jus de fruit, de la compote de pommes, ou encore avec de l'eau non pétillante. Il faut conseiller aux patients de procéder à la dispersion immédiatement (ou 30 minutes avant) et de toujours mélanger juste avant de boire, puis de rincer et boire le reste avec un demi-verre d'eau.
Les patients peuvent aussi aspirer la gélule et avaler les granulés avec un demi-verre d'eau. Les granulés à enrobage entérique ne doivent pas être mâchés.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, aux benzimidazoles substitués ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Comme les autres inhibiteurs de la pompe à protons, l'oméprazole ne doit pas être utilisé en même temps que le nelfinavir (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En présence d'un quelconque symptôme d'alarme (p. ex. importante perte de poids non intentionnelle, vomissements répétés, dysphagie, hématémèse ou mélaena) chez un patient porteur probable ou avéré d'un ulcère gastrique, il convient d'exclure un cancer, car le traitement peut soulager les symptômes et retarder le diagnostic.

La coadministration d'atazanavir avec des inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). Si l'on juge inévitable l'association d'atazanavir avec un inhibiteur de la pompe à protons, une surveillance clinique étroite (p. ex. de la charge virale) est recommandée en même temps qu'un passage de la dose d'atazanavir à 400 mg avec adjonction de 100 mg de ritonavir ; il ne faut pas dépasser 20 mg d'oméprazole.

Comme tous les médicaments qui bloquent l'acidité, l'oméprazole peut diminuer l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) en raison d'une hypochlorhydrie ou d'une achlorhydrie. Il convient d'en tenir compte chez les patients présentant des réserves réduites ou des facteurs de risque de réduction de l'absorption de la vitamine B12, et qui suivent un traitement à long terme.

L'oméprazole est un inhibiteur du CYP2C19. Au début ou à la fin d'un traitement par ce médicament, il faut envisager la possibilité d'interactions avec des médicaments métabolisés par le CYP2C19. Une

interaction a été observée entre le clopidogrel et l'oméprazole (voir rubrique 4.5). La pertinence clinique de cette interaction n'a pas été clairement établie. À titre de précaution, l'utilisation concomitante d'oméprazole et de clopidogrel doit être découragée.

Atteinte de la fonction rénale
Une néphrite tubulo-interstitielle (NTI) aiguë a été observée chez des patients prenant de l'oméprazole et peut survenir à tout moment durant le traitement par l'oméprazole (voir rubrique 4.8). La néphrite tubulo-interstitielle aiguë peut évoluer vers une insuffisance rénale.
L'oméprazole doit être interrompu en cas de suspicion de NTI, et un traitement approprié doit être rapidement instauré.

Hypomagnésémie
On a rapporté une hypomagnésémie sévère 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. Il se peut que de graves manifestations de l'hypomagnésémie soient observées, telles que de la fatigue, une tétanie, un délire, des convulsions, des sensations vertigineuses et des arythmies ventriculaires, mais leur début peut être insidieux, et il se peut qu'elles ne soient pas repérées. Chez les patients les plus atteints, l'hypomagnésémie s'est améliorée après l'administration d'un traitement de substitution du magnésium et l'arrêt de l'IPP.
Lorsqu'on estime que le traitement des patients sera de longue durée, ou s'ils prennent des IPP en même temps que de la digoxine ou des médicaments susceptibles de provoquer une hypomagnésémie (ex. : diurétiques), les professionnels de la santé doivent envisager de doser les taux de magnésium avant l'instauration du traitement par des IPP et régulièrement au cours de ce traitement.

Des réactions cutanées indésirables graves (SCAR), notamment le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET), la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital ou être fatales, ont été rapportées très rarement et rarement, respectivement, en association avec le traitement par oméprazole.

Les inhibiteurs de la pompe à protons, surtout s'ils sont utilisés à des doses élevées et pendant de longues périodes (>1 an), peuvent augmenter modestement le risque de fractures de la hanche, du poignet et des vertèbres, essentiellement chez les personnes âgées ou en présence d'autres facteurs de risque reconnus. Les études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque de fractures global de 10 à 40 %. Une partie de cette augmentation pourrait être due à d'autres facteurs de risque. Les patients à risque de développer une ostéoporose doivent recevoir des soins conformes aux recommandations cliniques en vigueur et doivent avoir des apports de vitamine D et de calcium appropriés.

Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS)
Les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés à des cas très occasionnels de LECS. Si des lésions se développent, notamment sur les zones cutanées exposées au soleil, et si elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient doit consulter un médecin rapidement et le professionnel de santé doit envisager d'arrêter Acidcare 20 mg. La survenue d'un LECS après traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de LECS avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.

Interférence avec des tests de laboratoire
L'augmentation du taux de Chromogranine A (CgA) peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par Acidcare doit être interrompu au moins 5 jours avant de mesurer le taux de CgA (voir rubrique 5.1). Si les taux de CgA et de gastrine ne se sont pas normalisés après la mesure initiale, les mesures doivent être répétées 14 jours

après l'arrêt du traitement par inhibiteur de la pompe à protons.

Les patients souffrant de symptômes persistants et récidivants d'indigestion ou de brûlures d'estomac doivent régulièrement consulter leur médecin. En particulier, les patients âgés de plus de 55 ans prenant quotidiennement un médicament en vente libre en raison d'une indigestion ou de brûlures d'estomac doivent en informer leur pharmacien ou leur médecin.

Les patients doivent être invités à consulter un médecin si :
- Ils ont des antécédents d'ulcère gastrique ou de chirurgie gastro-intestinale
- Ils suivent un traitement symptomatique continu pour l'indigestion ou pour un pyrosis (brûlures d'estomac) depuis 4 semaines ou plus
- Ils souffrent d'ictère ou d'une maladie hépatique sévère.
- Ils sont âgés de plus de 55 ans et présentent de nouveaux symptômes ou des symptômes qui se sont récemment modifiés.

Les patients ne doivent pas prendre l'Acidcare 20mg en traitement préventif.

Un traitement par des inhibiteurs de la pompe à protons peut entraîner une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales dues, par exemple, à *Salmonella* et *Campylobacter* (voir rubrique 5.1) et, chez les patients hospitalisés, éventuellement à *Clostridium difficile*.

Acidcare 20 mg contient du saccharose et du sodium.
Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule gastrorésistante, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

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

Substances actives dont l'absorption dépend du pH
La diminution de l'acidité intragastrique au cours du traitement par oméprazole pourrait augmenter ou réduire l'absorption de substances actives quand cette absorption dépend du pH gastrique.

Nelfinavir, atazanavir
Les taux plasmatiques de nelfinavir et d'atazanavir diminuent en cas de coadministration d'oméprazole.

L'administration concomitante d'oméprazole et de nelfinavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). La coadministration d'oméprazole (40 mg une fois par jour) réduisait l'exposition moyenne au nelfinavir d'environ 40 %, et l'exposition moyenne au métabolite pharmacologiquement actif M8 était réduite d'environ 75 à 90 %. Il se peut que l'interaction implique également l'inhibition du CYP2C19.

L'administration concomitante d'oméprazole et d'atazanavir est déconseillée (voir rubrique 4.4). L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) et d'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg à des volontaires en bonne santé entraînait une diminution de 75 % de l'exposition à l'atazanavir. L'augmentation de la dose d'atazanavir à 400 mg ne compensait pas l'influence de l'oméprazole sur l'exposition à l'atazanavir. La coadministration d'oméprazole (20 mg une fois par jour) et d'atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg à des volontaires en bonne santé entraînait une diminution d'environ 30 % de l'exposition à l'atazanavir par comparaison à l'administration d'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg une

fois par jour.

Digoxine
L'administration d'un traitement concomitant par oméprazole (20 mg par jour) et digoxine à des sujets en bonne santé augmentait la biodisponibilité de la digoxine de 10 %. De rares cas de toxicité à la digoxine ont été signalés. Il convient toutefois d'être prudent quand on administre des doses élevées d'oméprazole à des patients âgés. La surveillance du traitement par digoxine doit alors être renforcée.

Clopidogrel
Les résultats issus d'études menées chez des sujets sains ont présenté une interaction pharmacocinétique (PC)/pharmacodynamique (PD) entre le clopidogrel (dose d'attaque de 300 mg/dose d'entretien quotidienne de 75 mg) et l'oméprazole (80 mg p.o. par jour), induisant une diminution de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel de 46 % en moyenne et une diminution de l'inhibition maximale de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP) de 16 % en moyenne.

Les répercussions cliniques d'une interaction PK/PD d'oméprazole en matière d'événements cardiovasculaires majeurs ont fait l'objet de données contradictoires, rapportées dans le cadre d'études observationnelles et d'études cliniques. Par précaution, l'utilisation concomitante d'oméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée (voir rubrique 4.4).

Autres substances actives
La réduction significative de l'absorption du posaconazole, de l'erlotinib, du kétoconazole et de l'itraconazole peut entraver leur efficacité clinique. L'utilisation concomitante de posaconazole ou d'erlotinib doit être évitée.

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

Cilostazol
L'administration, dans le cadre d'une étude croisée, de doses de 40 mg d'oméprazole à des sujets en bonne santé augmentait la Cmax et l'ASC du cilostazol de 18 et 26 % respectivement, et celles de l'un de ses métabolites actifs de 29 et 69 %.

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

Mécanisme inconnu

Saquinavir
L'administration concomitante d'oméprazole et de saquinavir/ritonavir entraînait une augmentation des taux plasmatiques d'environ 70 % en ce qui concerne le saquinavir, avec une bonne tolérabilité chez les patients infectés par le VIH.

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

Méthotrexate
Il a été rapporté que les taux de méthotrexate augmentaient chez les patients, lorsque le méthotrexate leur était administré avec des inhibiteurs de la pompe à protons. En cas de recours à des doses élevées de méthotrexate, il pourra s'avérer nécessaire d'interrompre temporairement la prise d'oméprazole.

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

Inhibiteurs du CYP2C19 et/ou du CYP3A4
Comme l'oméprazole est métabolisé par le CYP2C19 et le CYP3A4, il est possible que des substances actives connues pour inhiber l'une ou l'autre de ces enzymes (comme la clarithromycine et le voriconazole) augmentent les taux sériques d'oméprazole en ralentissant son métabolisme. Un traitement concomitant par voriconazole faisait plus que doubler l'exposition à l'oméprazole. Comme les doses élevées d'oméprazole sont bien tolérées, un ajustement de la dose d'oméprazole ne s'impose généralement pas. Il doit toutefois être envisagé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et si un traitement de longue durée est indiqué.

Inducteurs du CYP2C19 et/ou du CYP3A4
Il est possible que les substances actives connues pour induire le CYP2C19 ou le CYP3A4 ou les deux (comme la rifampicine et le millepertuis) diminuent les taux sériques d'oméprazole en accélérant son métabolisme.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Les données de trois études épidémiologiques prospectives (plus de 1 000 résultats d'exposition) n'indiquent aucun effet indésirable de l'oméprazole sur la grossesse et sur la santé du fœtus ou de l'enfant nouveau-né. L'oméprazole peut donc être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement
L'oméprazole est excrété dans le lait maternel, mais vraisemblablement sans conséquence pour l'enfant en cas d'utilisation des doses thérapeutiques.

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

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

Acidcare 20 mg n'affecte probablement pas l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des réactions médicamenteuses indésirables telles que des étourdissements et des troubles visuels peuvent se produire (voir rubrique 4.8). S'ils sont affectés, les patients ne doivent ni conduire ni utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Les effets indésirables les plus fréquents (1-10 % des patients) consistent en maux de tête, douleur abdominale, constipation, diarrhée, flatulences et nausées/vomissements.

Des réactions cutanées indésirables graves (SCAR), notamment le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET), la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été rapportées en association avec le traitement par oméprazole (voir rubrique 4.4).

Liste tabulée des effets indésirables
Les réactions médicamenteuses indésirables suivantes ont été identifiées ou suspectées au cours du programme d'essais cliniques de l'oméprazole et depuis la mise sur le marché. Aucun d'entre eux ne dépendait de la dose. Les réactions indésirables énumérées ci-dessous sont classées par ordre de fréquence et selon le système des classes d'organes (SCO). Les catégories de fréquence sont définies selon 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 estimée à partir des données disponibles).

SCO/fréquence	**Réaction médicamenteuse indésirable**
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare :	Leucopénie, thrombopénie
Très rare :	Agranulocytose, pancytopénie
Affections du système immunitaire	
Rare :	Réactions d'hypersensibilité, p. ex. fièvre, angiœdème et réaction/choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare :	Hyponatrémie
Fréquence indéterminé:	Hypomagnésémie. Une hypomagnésémie grave peut entraîner une hypocalcémie. Une hypomagnésiémie peut également être associée à une hypokaliémie.
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 :	Trouble du goût
Affections oculaires	
Rare :	Vision brouillée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent :	Vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare :	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	
Fréquent :	Douleur abdominale, constipation, diarrhée, flatulences, nausées/vomissements, polypes des glandes fundiques (bénins)
Rare :	Bouche sèche, stomatite, candidose gastro-intestinale
Fréquence	Colite microscopique

indéterminé :	
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent :	Augmentation des enzymes hépatiques
Rare :	Hépatite avec ou sans ictère
Très rare :	Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez des patients déjà atteints d'une maladie hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent :	Dermatite, prurit, éruption cutanée, urticaire
Rare :	Alopécie, photosensibilité, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
Très rare :	Érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell
Fréquence indéterminé :	Lupus érythémateux cutané subaigu (voir rubrique 4.4)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent :	Fracture de la hanche, du poignet ou de vertèbres
Rare :	Arthralgie, myalgie
Très rare :	Faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare :	Néphrite tubulo-interstitielle (avec évolution possible vers une insuffisance rénale)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très rare :	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent :	Malaise, œdème périphérique
Rare :	Augmentation de la transpiration

Déclaration d'effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

On dispose de peu de renseignements sur les effets du surdosage en oméprazole chez l'homme. Dans la littérature, des prises allant jusqu'à 560 mg ont été décrites, ainsi que d'occasionnelles prises uniques de doses orales atteignant jusqu'à 2 400 mg d'oméprazole (120 fois la dose clinique recommandée habituelle). Nausées, vomissements, étourdissements, douleur abdominale, diarrhée et céphalées ont été signalés. Des cas isolés d'apathie, de dépression et de confusion ont également été décrits.

Les symptômes décrits se sont révélés transitoires, et aucune issue préoccupante n'a été signalée. La vitesse d'élimination était inchangée (cinétique du premier ordre) lors de l'augmentation des doses. Le traitement, s'il apparaît nécessaire, est symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Médicaments pour les troubles liés à l'hyperacidité, médicaments pour les ulcères peptiques et le reflux gastro-oesophagien, inhibiteurs de la pompe à protons, code ATC : A02BC01

Mécanisme d'action
L'oméprazole, mélange racémique de deux énantiomères, réduit la sécrétion d'acide gastrique par un mécanisme d'action hautement ciblé. Il s'agit d'un inhibiteur spécifique de la pompe à protons des cellules pariétales. Il agit rapidement et exerce son contrôle par une inhibition réversible de la sécrétion d'acide gastrique quand il est administré une fois par jour.

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

Effets pharmacodynamiques
Tous les effets pharmacodynamiques observés s'expliquent par l'action de l'oméprazole sur la sécrétion d'acide.

Effet sur la sécrétion d'acide gastrique
L'administration orale d'oméprazole une fois par jour exerce une inhibition rapide et efficace de la sécrétion d'acide gastrique diurne et nocturne, l'effet maximal étant obtenu en 4 jours de traitement. Sous oméprazole 20 mg, une réduction moyenne d'au moins 80 % de l'acidité intragastrique de 24 heures se maintient ensuite chez les patients qui présentent un ulcère duodénal, tandis que la baisse moyenne du débit maximal d'acide après stimulation par la pentagastrine atteint environ 70 % 24 heures après l'administration.

L'administration orale d'oméprazole 20 mg maintient un pH intragastrique ≥ 3 pendant une période moyenne de 17 heures sur 24 chez les patients qui souffrent d'un ulcère duodénal.

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

Aucune tachyphylaxie n'a été observée pendant un traitement par oméprazole.

Autres effets liés à l'inhibition de l'acidité
Au cours d'un traitement de longue durée, des kystes glandulaires gastriques ont été signalés avec une fréquence légèrement accrue. Ces modifications sont une conséquence physiologique de l'inhibition marquée de la sécrétion acide, elles sont bénignes et semblent réversibles.

Toute réduction de l'acidité gastrique, y compris par les inhibiteurs de la pompe à protons, augmente le nombre de bactéries normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Les traitements par des

médicaments réduisant l'acidité sont donc susceptibles d'entraîner une légère élévation du risque d'infections gastro-intestinales, à *Salmonella* ou *Campylobacter,* par exemple, et, chez les patients hospitalisés, éventuellement à *Clostridium difficile.*

Pendant le traitement par des médicaments antisécrétoires, la concentration sérique de gastrine augmente en réaction à la diminution de la sécrétion acide. De même, le taux de CgA augmente à cause de la diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation du taux de CgA peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines. D'après des données publiées, la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons devrait être interrompue entre 5 jours et 2 semaines avant de mesurer le taux de CgA. Le but est de permettre un retour à la normale des taux de CgA qui auraient été artificiellement augmentés par la prise d'IPP.

Une augmentation du nombre de cellules ECL probablement associée à des taux de gastrine sérique accrus, a été observée chez certains patients (enfants et adultes) lors d'un traitement à long terme par oméprazole. Les découvertes sont réputées ne pas avoir de signification clinique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Comme l'oméprazole et l'oméprazole magnésium sont acidolabiles, ils s'administrent par voie orale sous la forme de granulés à enrobage entérique contenus dans des gélules. L'absorption de l'oméprazole est rapide, puisque les taux plasmatiques maximaux surviennent environ 1 à 2 heures après l'administration. L'absorption de l'oméprazole se produit dans l'intestin grêle et se termine habituellement en 3 à 6 heures. La prise concomitante de nourriture n'a pas d'influence sur la biodisponibilité. La disponibilité systémique (biodisponibilité) d'une dose orale unique d'oméprazole est d'environ 40 %. Après une administration uniquotidienne répétée, la biodisponibilité grimpe à environ 60 %.

Distribution
Le volume de distribution apparent est d'environ 0,3 l/kg de poids corporel chez les sujets en bonne santé. L'oméprazole est lié aux protéines plasmatiques dans une proportion de 97 %.

Biotransformation
L'oméprazole est complètement métabolisé par le système du cytochrome P450 (CYP). Son métabolisme dépend principalement du CYP2C19, dont l'expression est polymorphe et qui est responsable de la formation d'hydroxy-oméprazole, principal métabolite plasmatique. La fraction restante dépend d'un autre isoforme spécifique, le CYP3A4, responsable de la formation d'oméprazole sulfone. En conséquence de la haute affinité de l'oméprazole pour le CYP2C19, la possibilité existe d'une inhibition par compétition, ainsi que d'interactions médicamenteuses métaboliques avec d'autres substrats du CYP2C19. En revanche, du fait de sa faible affinité pour le CYP3A4, l'oméprazole est incapable d'inhiber le métabolisme d'autres substrats dépendant du CYP3A4. Par ailleurs, l'oméprazole ne présente pas d'effet inhibiteur sur les principales enzymes du CYP.

Environ 3 % de la population caucasienne et 15-20 % des populations asiatiques ne disposent pas d'une enzyme CYP2C19 fonctionnelle et sont appelés métaboliseurs lents. Chez ces individus, il est probable que le métabolisme de l'oméprazole consiste principalement en une catalyse par le CYP3A4. Après l'administration uniquotidienne répétée de 20 mg d'oméprazole, l'ASC moyenne était de 5 à 10 fois plus grande chez les métaboliseurs lents que chez les sujets qui possédaient une enzyme CYP2C19 fonctionnelle (métaboliseurs rapides). Les concentrations plasmatiques maximales moyennes étaient également de 3 à 5 fois plus élevées. Ces constatations n'entraînent aucune implication sur la posologie de l'oméprazole.

Elimination
La demi-vie d'élimination plasmatique de l'oméprazole est habituellement inférieure à une heure en cas d'administration orale uniquotidienne, unique ou répétée. L'oméprazole est complètement éliminé du plasma entre les administrations et il ne montre aucune tendance à l'accumulation quand il est administré une fois par jour. Près de 80 % d'une dose orale d'oméprazole sont excrétés sous la forme de métabolites dans l'urine, le reste passant dans les fèces, principalement par sécrétion biliaire.

Linéarité/non-linéarité
L'ASC de l'oméprazole augmente en cas d'administration répétée. Cette augmentation dépend de la dose et entraîne une relation non linéaire entre la dose et l'ASC dans ce schéma d'administration répétée. Cette dépendance vis-à-vis du temps et de la dose est due à un ralentissement du métabolisme de premier passage et de la clairance systémique, probablement lié à une inhibition de l'enzyme CYP2C19 par l'oméprazole et/ou ses métabolites (p. ex. le composé sulfone).
Aucun métabolite ne s'est avéré avoir un effet sur la sécrétion d'acide gastrique.

Populations particulières

Insuffisance hépatique
Le métabolisme de l'oméprazole est altéré chez les patients qui présentent une dysfonction hépatique, avec pour résultat une augmentation de l'ASC. L'oméprazole n'a montré aucune tendance à l'accumulation en administration uniquotidienne.

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Une hyperplasie des cellules entérochromaffines (ECL) gastriques et l'apparition de carcinoïdes ont été observées dans des études portant sur des rats traités à vie par oméprazole. Ces variations sont le résultat d'une hypergastrinémie soutenue, secondaire à l'inhibition de la production d'acide. Des constatations similaires ont été faites après un traitement par des antagonistes des récepteurs H2 ou des inhibiteurs de la pompe à protons, ainsi qu'après une fundectomie partielle. Ces modifications ne résultent donc pas d'un effet direct d'une quelconque substance active.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule :
Sphères de sucre (contiennent saccharose et amidon de maïs)
Hypromellose
Laurylsulfate de sodium
Oxyde de magnésium lourd
Povidon K25
Talc
Acide méthacrylique – copolymère d'acrylate d'éthyle 1:1 (dispersion à 30 %)

Citrate de triéthyle

L'enveloppe de la gélule :
Gélatine
Dioxyde de titane (E 171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Pour flacon en PEHD :
Durée de conservation en cours d'utilisation après la première ouverture : 100 jours.
A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Pour plaquette :
À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Pour flacon en PEHD :
Conserver le flacon à comprimés soigneusement fermé à l'abri de la lumière et de l'humidité.
Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en Aluminium // Aluminium

Flacon blanc en PEHD avec bouchon à vis en PP et fermeture de sécurité enfant ou fermeture inviolable avec un dessiccant intégré (sachet de gel de silice).

Présentations :
Plaquette: 7 et 14 gélules gastrorésistantes
Flacon : 7, 10 et 14 gélules gastrorésistantes

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Sandoz nv/sa

Hermeslaan 1H
1831 Machelen

8. NUMÉRO (S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE415992 (plaquette)
BE416001 (flacon)

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

Date de première autorisation : 20 mars 2012

10. DATE DE MISE À JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 09/2025
Date d'approbation du texte : 10/2025