

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**OLEX<sup>MC</sup>**

Comprimés à libération retardée d'oméprazole 20 mg  
(sous forme d'oméprazole magnésien)

Inhibiteur de l' $H^+/K^+$ -ATPase

PENDOPHARM, division de Pharmascience inc.  
6111 avenue Royalmount, Bureau 100  
Montréal, Québec  
H4P 2T4

Date de révision:  
27 mars 2013

Numéro de contrôle de la présentation : 161377

<sup>MC</sup> Marque de commerce de Pharmascience inc.

## Table des Matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....</b>	<b>3</b>
<b>INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....</b>	<b>3</b>
<b>CONTRE-INDICATIONS.....</b>	<b>3</b>
<b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>3</b>
<b>EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>6</b>
<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>9</b>
<b>POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....</b>	<b>14</b>
<b>SURDOSAGE.....</b>	<b>14</b>
<b>MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>15</b>
<b>ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....</b>	<b>17</b>
<b>FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>17</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>18</b>
<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>18</b>
<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>18</b>
<b>PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....</b>	<b>21</b>
<b>TOXICOLOGIE .....</b>	<b>26</b>
<b>RÉFÉRENCES.....</b>	<b>29</b>
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>31</b>

**OLEX<sup>MC</sup>**  
(Oméprazole magnésien)

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicinaux cliniquement importants</b>
Orale	Comprimé à libération retardée, oméprazole 20 mg	Lactose <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement.</i>

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

OLEX (oméprazole magnésien) en comprimés est indiqué pour le traitement des brûlures d'estomac fréquentes, soit des brûlures d'estomac se produisant durant 2 jours ou plus par semaine.

OLEX en comprimés n'est pas indiqué pour les brûlures d'estomac peu fréquentes (p. ex., un épisode par semaine ou moins) ou le soulagement immédiat de ceux-ci.

**CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité à l'oméprazole, aux benzimidazoles substitués ou à l'un des composants du médicament (voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Généralités**

En présence de symptômes alarmants (p. ex., nausée, perte de poids importante inexplicée, vomissements récurrents, dysphagie, hématemèse, méléna ou anémie) et lorsqu'un ulcère gastrique est confirmé ou soupçonné, il faut écarter la possibilité d'une tumeur maligne, car un traitement pourrait atténuer les symptômes et retarder le diagnostic.

L'administration concomitante avec l'atazanavir, le nelfinavir n'est pas recommandée (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Les résultats d'études réalisées chez des sujets sains ont révélé une interaction pharmacocinétique/pharmacodynamique entre le clopidogrel (dose d'attaque de 300 mg/dose de maintien de 75 mg/jour) et l'oméprazole (80 mg une fois par jour, c.-à-d. quatre fois la dose recommandée) entraînant une baisse de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel de 46% en moyenne et une diminution de l'inhibition maximale de l'agrégation plaquettaire (provoquée par l'ADP) de 16% en moyenne. À la lumière de ces données, l'utilisation concomitante d'oméprazole et de clopidogrel devrait être évitée (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

#### Utilisation concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et de méthotrexate

La littérature médicale semble indiquer que l'utilisation concomitante d'IPP et de méthotrexate (principalement à dose élevée) peut augmenter les taux sériques de méthotrexate et/ou de son métabolite et les maintenir élevés, ce qui pourrait entraîner des effets toxiques du méthotrexate. Un arrêt temporaire du traitement par IPP peut être envisagé chez certains patients recevant un traitement par une dose élevée de méthotrexate (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Il faut aviser les patients de consulter leur médecin si:

- Leurs brûlures d'estomac persistent ou s'aggravent.
- Ils ont besoin de prendre de l'oméprazole pendant plus de 14 jours ou ils ont besoin de plus qu'une période de traitement dans un délai de 4 mois.
- Ils éprouvent des brûlures d'estomac accompagnés de vertige, de sueurs ou d'étourdissements.
- Ils ont des douleurs thoraciques ou des douleurs à l'épaule accompagnées d'essoufflement, de sueurs, de douleur se propageant aux bras, au cou ou aux épaules, ou d'étourdissements.
- Ils ont des douleurs thoraciques fréquentes.
- Ils ont fréquemment une respiration sifflante, en particulier si elle accompagne les brûlures d'estomac.
- Ils ont des maux de ventre.

#### Carcinogénèse et mutagenèse

Une étude de 24 mois sur le pouvoir cancérigène de l'oméprazole administré à des rats, à des doses de 14 à 140 mg/kg/jour, a révélé une hyperplasie des cellules gastriques ECL évoluant graduellement vers des carcinoïdes, à la fin de leur durée de vie normale. Aucune métastase n'a été observée. Aucun carcinoïde n'a été noté au cours d'un traitement de 18 mois sur des souris ayant reçu des doses élevées (14 à 140 mg/kg/jour). De même, l'administration à des chiens de doses d'oméprazole allant jusqu'à 28 mg/kg/jour pendant 7 ans n'a entraîné aucun carcinoïde.

Les carcinoïdes gastriques chez les rats ont été associés à une hypergastrinémie persistante secondaire à l'inhibition de l'acide et non à l'oméprazole même (voir la section TOXICOLOGIE). Des observations similaires ont été faites après l'administration

d'antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine et également chez des rats ayant subi une ablation partielle du fundus.

Le traitement à court et à long terme avec de l'oméprazole en capsules chez un nombre limité de patients et sur une période allant jusqu'à 6 ans n'ont pas produit de modifications pathologiques significatives au niveau des cellules endocrines pariétales de l'estomac.

### **Troubles endocriniens et métaboliques**

Hypomagnésémie, hypokaliémie et hypocalcémie : L'utilisation chronique d'IPP peut causer de l'hypomagnésémie. De plus, des cas d'hypokaliémie et d'hypocalcémie accompagnant des troubles électrolytiques ont été signalés dans la littérature.

### **Gastro-intestinal**

Des cas de colite pseudomembraneuse ont été associés à la prise de presque tous les agents antibactériens, y compris la clarithromycine et l'amoxicilline, et la gravité de ce type de colite varie de légère à susceptible de menacer le pronostic vital. Par conséquent, il importe de considérer ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée consécutive à la prise d'agents antibactériens.

Le traitement avec des agents antibactériens altère la flore intestinale normale du côlon et est susceptible de permettre la croissance excessive de *Clostridia*. Des études indiquent qu'une toxine produite par *Clostridium difficile* est une cause principale de « colite associée aux antibiotiques ».

Une fois qu'un diagnostic de colite pseudomembraneuse a été établi, il convient de prendre les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas légers de colite pseudomembraneuse réagissent généralement au retrait du médicament. Dans les cas de colites modérés à graves, il convient de considérer l'administration de liquides et d'électrolytes, de suppléments protéinés ainsi que d'un traitement avec un agent antibactérien cliniquement efficace contre la colite associée à *Clostridium difficile*.

La baisse de l'acidité gastrique par quelque moyen que ce soit, incluant la prise d'un IPP, est associée à une hausse du nombre de bactéries gastriques normalement présents dans le tube digestif. Le traitement par un IPP peut entraîner une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales par *Salmonella* et *Campylobacter*, par exemple, et possiblement par *Clostridium difficile*.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes** : L'innocuité de l'oméprazole durant la grossesse n'a pas été établie. Il ne faut pas administrer de l'oméprazole magnésien en comprimés aux femmes enceintes à moins que les avantages escomptés ne l'emportent sur les risques potentiels.

**Femmes qui allaitent** : L'oméprazole est peut-être sécrété dans le lait maternel. Il ne faut pas administrer de l'oméprazole magnésien en comprimés aux femmes qui allaitent à moins qu'un tel traitement ne soit jugé essentiel.

**Pédiatrie (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de l'oméprazole magnésien en comprimés chez les enfants n'ont pas encore été établies. Les comprimés d'oméprazole magnésien ne devraient pas être administrés chez les enfants de moins de 18 ans.

**Gériatrie (> 65 ans) :** Il n'y a pas d'information présentement disponible sur la biodisponibilité des comprimés d'oméprazole magnésien 20 mg chez les personnes âgées. Cependant, une augmentation de la biodisponibilité (36 %), une réduction de la clairance plasmatique totale (à 250 mL/min) et une prolongation (50 %) de la demi-vie d'élimination (à 1,0 heure) ont été constatées chez les personnes âgées (données provenant d'études sur l'administration intraveineuse (i.v.) d'oméprazole et l'administration orale d'oméprazole en gélules). En règle générale, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 20 mg chez les personnes âgées (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**Insuffisance hépatique :** Il n'y a pas d'information présentement disponible sur la biodisponibilité des comprimés d'oméprazole magnésien 20 mg chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Cependant, une augmentation de la biodisponibilité de 75 %, une réduction de la clairance plasmatique totale (à 67 mL/min) et une prolongation quadruple de la demi-vie d'élimination (à 2,8 heures) ont été observées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (données provenant d'études sur l'administration i.v. d'oméprazole et l'administration orale d'oméprazole en gélules). Ces patients ont bien toléré la dose de 20 mg d'oméprazole en gélules administrée une fois par jour pendant 4 semaines, sans qu'il y ait accumulation d'oméprazole ou de ses métabolites. En règle générale, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 20 mg chez les patients atteints d'une affection hépatique grave (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**Insuffisance rénale :** Il n'y a pas d'information présentement disponible sur la biodisponibilité des comprimés d'oméprazole magnésien 20 mg chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Cependant, l'élimination de l'oméprazole sous forme inchangée ne varie pas chez les patients atteints d'insuffisance rénale (données provenant d'études sur l'administration i.v. d'oméprazole et l'administration orale d'oméprazole en gélules). Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la dose chez ces patients (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables au médicament**

L'oméprazole est bien toléré. La majorité des effets indésirables rapportés étaient légers et transitoires et ne présentaient pas de lien constant avec le traitement.

### **Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés*

*d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

Une comptabilisation des effets indésirables a été effectuée au cours de 6 essais cliniques contrôlés avec l'oméprazole en vente libre et impliquant 6 286 sujets traités avec l'oméprazole (3 146 traités avec l'oméprazole à 20 mg et 3 139 traités avec l'oméprazole à 10 mg) et 3 120 sujets traités avec le placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les sujets traités avec l'oméprazole à 20 mg étaient les céphalées (3 %), la diarrhée (2 %) et l'infection (2 %). Ces taux ne sont pas significativement supérieurs à ceux observés chez les sujets traités avec le placebo.

**Tableau 1. Effets indésirables les plus fréquents rapportés chez les sujets traités par oméprazole en vente libre lors d'essais cliniques contrôlés avec placebo**

Terme COSTART	Oméprazole 20 mg (N=3 146)		Placebo (N=3 120)	
	N	%	N	%
Total	470	15 %	442	14 %
Céphalée	102	3 %	109	3 %
Diarrhée	54	2 %	56	2 %
Infection	51	2 %	62	2 %
Nausée	36	1 %	30	1 %
Douleurs abdominales	35	1 %	29	1 %
Flatulence	22	1 %	14	< 1 %
Maux de dos	21	1 %	16	1 %
Vomissement	19	1 %	18	1 %
Pharyngite	19	1 %	12	< 1 %
Syndrome grippal	17	1 %	13	< 1 %
Rhinite	17	1 %	14	< 1 %
Dyspepsie	16	1 %	9	< 1 %
Douleur	16	1 %	10	< 1 %

Le pourcentage des interruptions de traitement dus à des effets indésirables était aussi similaire chez les sujets traités avec l'oméprazole (0,5 %) comparativement aux sujets traités avec le placebo (0,6 %) et était principalement attribuable à la nausée, aux céphalées, aux vomissements, à la diarrhée et/ou aux douleurs abdominales.

La fréquence des effets indésirables graves (EIG) était faible : 0,2 % chez les sujets recevant l'oméprazole à 20 mg et 0,1 % chez les sujets du groupe placebo. Aucun EIG rapporté par les sujets recevant de l'oméprazole à 20 mg n'a été considéré comme possiblement ou probablement relié au médicament à l'étude.

Les effets indésirables figurant dans la liste ci-dessous ont été signalés dans le cadre d'essais cliniques ou à la suite de la surveillance post-commercialisation de l'utilisation à court terme ou chronique de l'oméprazole. Les effets ont été classés selon les catégories de systèmes corporels et les définitions suivantes ont été utilisées pour qualifier leur fréquence : fréquent :  $\geq 1/100$ , peu fréquent :  $\geq 1/1\ 000$  et  $< 1/100$ , rare :  $< 1/1\ 000$  et très rare :  $< 1/10\ 000$ .

**Néoplasmes bénins, malins ou non spécifiés (y compris kystes et polypes):** Très rare: polypes gastriques, cancer de l'estomac et carcinoïdes gastrique.

**Troubles cardiaques:** Très rare: arythmie sévère (prolongation de l'intervalle QT, torsade de pointes, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire).

**Troubles de l'appareil reproducteur et des glandes mammaires:** Très rare: impuissance, diminution de la fertilité.

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :** Peu fréquent : éruption cutanée, dermatite et/ou prurit et urticaire. Rare : photosensibilité, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulbeuse avec épidermolyse et alopecie.

**Troubles de l'oreille et du labyrinthe:** Très rare: acouphène, vertige, perte auditive et otalgie.

**Troubles du système nerveux central et périphérique :** Fréquent : céphalée. Peu fréquent : étourdissement, paresthésie, somnolence, insomnie et vertige. Rare : confusion mentale réversible, agitation, agressivité, dépression et hallucination se produisant surtout chez des personnes gravement malades.

**Troubles endocriniens :** Rare : gynécomastie.

**Troubles gastro-intestinaux :** Fréquent : diarrhée, constipation, douleurs abdominales, nausée/vomissement et flatulence. Rare : sécheresse de la bouche, stomatite, candidose gastro-intestinale et pancréatite (parfois mortelle).

**Troubles hématologiques et du système lymphatique :** Rare : leucopénie, thrombocytopénie, agranulocytose et pancytopenie. Très rare : anémie aplasique et myélosuppression.

**Troubles hépatiques :** Peu fréquent : élévation des enzymes hépatiques. Rare : encéphalopathie chez des patients déjà atteints d'une affection hépatique grave, nécrose hépatocellulaire nécessitant une transplantation du foie, hépatite accompagnée ou non d'ictère et insuffisance hépatique.

**Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :** Rare : arthralgie, faiblesse musculaire et myalgie.

**Troubles oculaires:** Très rare: douleur oculaire, œdème papillaire, atrophie optique.

**Troubles rénaux et urinaires :** Rare : glycosurie, hématurie et pyurie.



**Autres effets indésirables :** Peu fréquent : malaises, réactions d'hypersensibilité incluant l'urticaire. Rare : réactions d'hypersensibilité incluant l'œdème angioneurotique, fièvre, bronchospasme, néphrite interstitielle et choc anaphylactique, sudation accrue, œdème périphérique, vision trouble, altération du goût et hyponatrémie.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

L'inhibition de l'acide gastrique durant le traitement par l'oméprazole et d'autres IPP pourrait réduire ou accroître l'absorption des médicaments dont l'absorption est dépendante du pH intragastrique. Ainsi, il est possible que l'absorption de médicaments comme le kétoconazole, l'itraconazole et l'erlotinib puisse être réduite pendant un traitement avec l'oméprazole, de la même façon qu'elle est réduite avec d'autres agents antisécrétoires ou des antiacides.

L'oméprazole est métabolisé par le système du cytochrome P450 (CYP), principalement dans le foie. La pharmacocinétique des médicaments suivants, qui sont aussi métabolisés par le système du cytochrome P450, au cours de leur emploi concomitant avec l'oméprazole en gélules chez l'homme a été évaluée : aminopyrine, antipyrine, clopidogrel, diazépam, phénytoïne, warfarine (ou autres antagonistes de la vitamine K), cilostazol\*, théophylline, voriconazole, digoxine, propranolol, métoprolol, lidocaïne, quinidine, éthanol, piroxicam, diclofénac et naproxène.

L'oméprazole inhibe le CYP 2C19, la principale enzyme intervenant dans son métabolisme, et est partiellement métabolisé par le CYP 3A4. Les médicaments connus comme étant des inhibiteurs du CYP 2C19 ou du CYP 3A4, ou des deux (comme la clarithromycine et le voriconazole), peuvent entraîner une hausse des concentrations sériques d'oméprazole en ralentissant le métabolisme de ce dernier. Les médicaments connus comme étant des inducteurs du CYP 2C19 ou du CYP3A4, ou des deux (comme la rifampine et le millepertuis), peuvent entraîner une baisse des concentrations sériques d'oméprazole en accélérant le métabolisme de ce dernier.

Comme l'oméprazole magnésien est métabolisé par le CYP 2C19, il peut modifier le métabolisme et prolonger l'élimination du diazépam, de la warfarine (R-warfarine), de la phénytoïne et du cilostazol\*.

\*non commercialisé au Canada

Il y a une augmentation modérée de l'absorption de la digoxine lorsque celle-ci est administrée de façon concomitante avec l'oméprazole en dose quotidienne de 20 mg ou de 40 mg. Cette augmentation peut avoir des conséquences cliniques significatives chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou particulièrement sensibles à la toxicité induite par la digoxine.

### **Interactions médicament-médicament**

#### **Général**

Les résultats de diverses études sur les interactions médicamenteuses entre l'oméprazole magnésien et d'autres agents indiquent que l'oméprazole, administré à des doses répétées de 20-40 mg, n'influe pas sur d'autres isoformes du CYP pertinentes sur le plan clinique, tel que

démontré par l'absence d'interaction métabolique avec les substrats pour le CYP 1A2 (caféine, phénacétine, théophylline), le CYP 2C9 (S-warfarine), le CYP 2D6 (métoprolol, propranolol), le CYP 2E1 (éthanol) et le CYP 3A (cyclosporine, lidocaïne, quinidine, estradiol).

#### AINS (p. ex., piroxicam, diclofénac et naproxène)

L'administration répétée de doses de 20 mg d'oméprazole à des volontaires sains n'a pas produit d'effet significatif sur la pharmacocinétique du piroxicam, du diclofénac et du naproxène à l'état d'équilibre.

#### Aminopyrine et antipyrine

Après l'administration de 60 mg d'oméprazole une fois par jour pendant 14 jours, la clairance de l'aminopyrine avait diminué de 19 % et celle de l'antipyrine de 14 %. Par ailleurs, aucun changement significatif de la clairance n'a été relevé lorsque la dose était de 30 mg une fois par jour pendant 14 jours.

#### Antiacides

Aucune interaction avec les antiacides pris en concomitance avec de l'oméprazole (sous forme de gélules) n'a été rapportée.

#### Antibiotiques

##### *Clarithromycine*

La clarithromycine est connue comme étant un inhibiteur du CYP 2C19 et du CYP 3A4, ce qui peut entraîner une hausse des concentrations sériques d'oméprazole en ralentissant le métabolisme de ce dernier.

##### *Érythromycine*

Les données *in vivo* suggèrent que l'oméprazole n'a pas d'effet inhibiteur sur le métabolisme de l'érythromycine. Toutefois, comme l'érythromycine est un inhibiteur du CYP 3A4, il y a un potentiel d'interaction médicamenteuse induisant une réduction du métabolisme de l'oméprazole. Ceci aurait pour conséquence d'induire une augmentation des concentrations sériques de l'oméprazole.

#### Antifongiques

##### *Itraconazole et kétoconazole*

La diminution de l'acidité intragastrique peut modifier l'absorption de certains médicaments. Ainsi, on peut s'attendre à ce que l'absorption du kétoconazole et de l'itraconazole diminue pendant un traitement avec l'oméprazole, de la même façon qu'elle diminue avec d'autres agents antisécrétoires ou des antiacides.

##### *Voriconazole*

L'administration concomitante d'oméprazole et d'un inhibiteur du CYP 2C19 et du CYP 3A4, tel que le voriconazole, a plus que doublé l'exposition à l'oméprazole. Toutefois, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose d'oméprazole.

#### Antirétroviraux

Il a été rapporté que l'oméprazole, à l'instar d'autres agents réducteurs de l'acide, interagit avec certains antirétroviraux. L'importance clinique de ces interactions et les mécanismes qui les

sous-tendent ne sont pas toujours connus. Une variation du pH gastrique pourrait modifier l'absorption de l'antirétroviral. D'autres mécanismes pouvant être à l'origine de ces interactions sont liés au CYP 2C19.

Des rapports indiquent que l'oméprazole a un impact important sur l'exposition à l'atazanavir, diminuant l'aire sous la courbe (ASC), la concentration maximale ( $C_{max}$ ) et la concentration minimale ( $C_{min}$ ) de plus de 70%. Cette interaction n'est que partiellement surmontée par l'ajout de ritonavir au schéma thérapeutique comportant l'atazanavir. De même, une baisse des taux sériques de nelfinavir a aussi été rapportée lors de l'administration concomitante de cet agent et d'oméprazole. Par conséquent, l'administration concomitante d'oméprazole et d'atazanavir ou de nelfinavir n'est pas recommandée (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Une hausse des taux sériques d'autres antirétroviraux comme le saquinavir a été rapportée. Il a également été signalé que les taux sériques de certains antirétroviraux demeuraient inchangés lors de leur administration concomitante avec l'oméprazole.

#### Cilostazol\*

L'oméprazole, administré en doses de 40 mg à des volontaires sains dans le cadre d'une étude croisée, a augmenté la  $C_{max}$  et l'ASC du cilostazol de 18% et de 26%, respectivement, et de l'un de ses métabolites actifs, le 3,4-dihydrocilostazol, de 29% et de 69%, respectivement.

\*non commercialisé au Canada

#### Clopidogrel

Les résultats d'études réalisées chez des sujets sains ont révélé une interaction pharmacocinétique/pharmacodynamique entre le clopidogrel (dose d'attaque de 300 mg/dose de maintien 75 mg/jour) et l'oméprazole (80 mg une fois par jour, c.-à-d. quatre fois la dose recommandée) entraînant une baisse de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel de 46% en moyenne et une diminution de l'inhibition maximale de l'agrégation plaquettaire (provoquée par l'ADP) de 16% en moyenne. L'importance clinique de cette interaction demeure toutefois incertaine. Une étude prospective randomisée (incomplète, réalisée auprès de 3 760 patients et comparant un placebo à 20 mg d'oméprazole chez des sujets traités par du clopidogrel et de l'acide acétylsalicylique (AAS)), ainsi que des analyses *a posteriori* non randomisées des données de vastes études cliniques prospectives randomisées sur les résultats cliniques (auprès de plus de 47 000 patients) n'ont révélé aucune indication d'une hausse du risque d'événement cardiovasculaire indésirable lorsque du clopidogrel et un IPP, entre autre l'oméprazole, étaient administrés en concomitance.

Les résultats d'un certain nombre d'études par observation sont contradictoires quant à l'accroissement ou non du risque d'événement thromboembolique cardiovasculaire lorsque du clopidogrel est administré en concomitance avec un IPP.

Dans une étude auprès de sujets sains, l'administration de clopidogrel en même temps qu'une association à dose fixe de 20 mg d'esoméprazole et de 81 mg d'AAS a entraîné une baisse de près de 40% de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel comparativement à l'administration de clopidogrel seul. Toutefois, le degré maximal d'inhibition plaquettaire (provoquée par l'ADP) chez ces sujets était le même dans le groupe sous clopidogrel et le groupe recevant le clopidogrel et l'association médicamenteuse (esoméprazole et AAS), sans doute en

raison de l'administration concomitante d'une faible dose d'AAS (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### Diazépam

Comme l'oméprazole magnésien est métabolisé par le CYP 2C19, il peut modifier le métabolisme et prolonger l'élimination du diazépam. Après l'administration répétée de 40 mg d'oméprazole une fois par jour, la clairance du diazépam avait diminué de 54 %, et de 26 % pour une dose de 20 mg d'oméprazole.

### Digoxine

L'absorption de la digoxine peut augmenter au cours d'un traitement avec l'oméprazole ou d'autres médicaments qui réduisent l'acidité gastrique. L'administration concomitante d'oméprazole (20 mg par jour) et de digoxine chez 10 volontaires sains a fait augmenter la biodisponibilité de la digoxine de 10% en moyenne (et jusqu'à 30% chez 2 des 10 sujets).

### Éthanol

Après l'administration de 20 mg d'oméprazole, aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'éthanol n'a été observé.

### Lidocaïne

Après l'administration i.v. d'une dose unique de lidocaïne, précédée d'un traitement d'une semaine avec 40 mg d'oméprazole une fois par jour, aucune interaction avec la lidocaïne ou son métabolite actif, la MEGX, n'a été noté. De même, aucune interaction entre l'oméprazole et la lidocaïne ou la MEGX n'a été observée au niveau des variables pharmacocinétiques.

### Méthotrexate

Des rapports de cas, des résultats publiés d'études pharmacocinétiques sur des populations et des analyses rétrospectives semblent indiquer que l'administration concomitante d'IPP et de méthotrexate (principalement à dose élevée) peut augmenter les taux sériques de méthotrexate et/ou de son métabolite, l'hydroxyméthotrexate, et les maintenir élevés. Toutefois, aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses entre le méthotrexate et les IPP n'a été effectuée (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

### Phénytoïne

Comme l'oméprazole magnésien est métabolisé par le CYP 2C19, il peut modifier le métabolisme et prolonger l'élimination de la phénytoïne. Après trois semaines de traitement avec 20 mg d'oméprazole une fois par jour, les concentrations plasmatiques de la phénytoïne à l'état d'équilibre chez les patients épileptiques recevant déjà un traitement concomitant de phénytoïne n'ont pas été modifiées de façon significative. De plus, aucun changement dans l'excrétion urinaire de la phénytoïne et de son principal métabolite n'a été noté.

Après l'administration d'une seule dose de 40 mg d'oméprazole par voie i.v. et par voie orale sous forme de gélules à de jeunes volontaires sains, la clairance de la phénytoïne a été diminuée de 15-20 % et la demi-vie a été prolongée de 20-30 %. À la suite de l'administration répétée de 40 mg d'oméprazole une fois par jour, la demi-vie d'élimination de la phénytoïne a été augmentée de 27 %. Ainsi, l'oméprazole semble provoquer une inhibition de l'élimination de la phénytoïne proportionnelle à la dose.

Il est recommandé de surveiller les patients recevant de la phénytoïne afin de déterminer s'il y a lieu d'ajuster la posologie de ces médicaments lorsqu'ils sont pris en concomitance avec l'oméprazole.

#### Propranolol et métoprolol

Un essai à l'état d'équilibre avec 20 mg d'oméprazole par jour n'a révélé aucun effet sur la cinétique du propranolol. De même, aucun effet sur les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du métoprolol n'a été observé à la suite d'un traitement concomitant avec 40 mg d'oméprazole par jour.

#### Quinidine

Après l'administration de 40 mg d'oméprazole une fois par jour pendant une semaine, aucun effet sur la cinétique ou la pharmacodynamique de la quinidine n'a été observé.

#### Tacrolimus

Même si aucun essai clinique n'a été mené, il y a une possibilité que l'administration concomitante d'oméprazole et de tacrolimus puisse faire augmenter les concentrations sériques de tacrolimus.

#### Théophylline

Après l'administration répétée de 40 mg d'oméprazole une fois par jour, aucun effet sur la cinétique de la théophylline administrée par voie orale ou i.v. n'a été observé.

#### Warfarine (ou autres antagonistes de la vitamine K)

Comme l'oméprazole magnésien est métabolisé par le CYP 2C19, il peut modifier le métabolisme et prolonger l'élimination de la warfarine (R-warfarine). L'emploi concomitant de 20 mg d'oméprazole chez des sujets sains n'a exercé aucun effet sur les concentrations plasmatiques de l'énantiomère-(S) de la warfarine, mais il a provoqué une faible augmentation, quoique statistiquement significative (12 %), des concentrations de l'énantiomère-(R), qui est moins puissant. Une faible augmentation, quoique statistiquement significative (11 %), de l'effet anticoagulant de la warfarine a également été notée. Chez les patients recevant de la warfarine ou un autre antagoniste de la vitamine K, il est recommandé de surveiller le rapport normalisé international (RNI) et une réduction de la dose de warfarine (ou de tout autre antagoniste de la vitamine K) pourrait être nécessaire. Un traitement concomitant avec 20 mg d'oméprazole par jour n'a pas modifié le temps de coagulation chez les patients recevant un traitement continu avec la warfarine.

#### Autres interactions

Comme il a été démontré avec les autres IPP, l'emploi prolongé pourrait compromettre l'absorption de la vitamine B<sub>12</sub> liée aux protéines et pourrait contribuer à l'apparition d'une carence en vitamine B<sub>12</sub>.

#### **Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec les aliments pendant une administration répétée d'oméprazole magnésien en comprimés n'a été notée.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Les médicaments connus comme étant des inducteurs du CYP 2C19 ou du CYP3A4, ou des deux comme le millepertuis (*Hypericum perforatum*), peuvent entraîner une baisse des concentrations sériques d'oméprazole en accélérant le métabolisme de ce dernier.

### **Effets au médicament sur les essais de laboratoire**

Pendant un traitement avec un antisécrétoire, il y a augmentation des taux sériques de gastrine en réponse à la diminution de la sécrétion acide. Les taux de chromogranine A (CgA) augmentent également en raison de la baisse de l'acidité gastrique. Cette augmentation des taux de CgA peut interférer avec les analyses de dépistage des tumeurs neuroendocrines. Les rapports publiés indiquent que le traitement par un IPP doit être interrompu de 5 à 14 jours avant les mesures du taux de CgA. Les mesures doivent être répétées si le taux n'est pas revenu à la normale après cet intervalle.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

La dose recommandée d'OLEX (oméprazole magnésien) pour un **adulte de 18 ans ou plus** est de 1 comprimé une fois par jour pendant 14 jours pour le traitement des brûlures d'estomac fréquentes (c.-à-d. des brûlures d'estomac se produisant durant 2 jours ou plus par semaine). La dose maximale est de 1 comprimé sur une période de 24 heures. Le soulagement des symptômes devrait être rapide. Si le contrôle des symptômes n'est pas atteint après 2 semaines, un examen plus approfondi est recommandé.

Les comprimés doivent être avalés en entier avec un verre d'eau.

Un traitement d'une durée de 14 jours peut être répété tous les 4 mois.

Patients atteints d'insuffisance rénale : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Patients atteints d'insuffisance hépatique : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie. La dose quotidienne ne doit pas dépasser 20 mg (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Gériatrie (> 65 ans) : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie. La dose quotidienne ne doit pas dépasser 20 mg (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### **Dose oubliée**

Une dose oubliée peut être prise dans les 12 heures suivant l'heure prévue de la dose oubliée. Si plus de 12 heures se sont écoulées, la dose oubliée ne doit pas être administrée.

## **SURDOSAGE**

Ne disposant présentement d'aucune information sur les effets des doses élevées chez l'homme, un traitement spécifique ne peut être recommandé pour ces cas. La prise orale de doses uniques

allant jusqu'à 400 mg d'oméprazole en gélules n'a pas produit de symptômes graves et n'a pas nécessité de traitement particulier. Comme dans tous les cas de surdosage soupçonné, il faut assurer le maintien des fonctions vitales et traiter les symptômes. Il faut éliminer toute substance non absorbée du tractus gastro-intestinal et surveiller étroitement le patient.

La DL<sub>50</sub> de l'oméprazole administré par voie orale à des rats et à des souris mâles et femelles était supérieure à 4 000 mg/kg. Chez les chiens, le seul signe de toxicité aiguë était des vomissements qui se sont produits à des doses d'environ 600 mg/kg (voir la section TOXICOLOGIE).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

L'oméprazole inhibe l'enzyme gastrique H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase (la pompe à protons), qui catalyse l'échange des ions H<sup>+</sup> et K<sup>+</sup>. L'oméprazole entraîne une inhibition efficace de la sécrétion d'acide basale et de la sécrétion d'acide stimulée. Le degré d'inhibition dépend de la dose. L'administration par voie orale de doses quotidiennes de 20 mg et plus d'oméprazole a procuré une maîtrise efficace et constante de l'acidité gastrique.

### Pharmacodynamique

Les données d'essais cliniques auprès de patients avec un ulcère duodéal en rémission indiquent que l'oméprazole magnésien en comprimés de 20 mg produit la même inhibition de la sécrétion d'acide stimulée et un effet similaire sur le pH intragastrique de 24 heures que l'oméprazole magnésien en gélules de 20 mg. Après 5 jours de traitement avec l'oméprazole magnésien en comprimés de 20 mg administrés une fois par jour, la diminution moyenne du débit acide maximal après stimulation à la pentagastrine était d'environ 70 %. Ces données appuient la conclusion voulant que l'efficacité de l'oméprazole magnésien en comprimés ou en gélules de 20 mg soit équivalente dans le traitement des affections où une diminution de la sécrétion d'acide gastrique est nécessaire.

### Pharmacocinétique

#### Résumé des paramètres pharmacocinétiques d'oméprazole chez des sujets mâles sains

Moyenne arithmétique d'une dose unique	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	t <sub>½</sub> (h)	ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)
À jeun	310,50	2,85	0,97	569,48
Non à jeun	371,73	7,50	0,85	623,48

<sup>§</sup> Exprimé comme la médiane

**Absorption :** Les comprimés d'oméprazole magnésien sont absorbés rapidement. Les aliments n'ont aucun effet sur leur biodisponibilité. En moyenne, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 heures. Les comprimés et les gélules de 20 mg ne sont pas bioéquivalents quant à l'ASC, la  $C_{max}$  et le  $T_{max}$  de l'oméprazole plasmatique. En comparaison avec les gélules de 20 mg, les comprimés de 20 mg d'oméprazole magnésien ont augmenté l'ASC (18 %) et la concentration maximale (41 %) de l'oméprazole plasmatique suite à des administrations répétées.

La gélule d'oméprazole (comme préparation à unités multiples) contient des granules qui sont habituellement libérés dans l'estomac et passent graduellement dans l'intestin. Contrairement à la gélule, le comprimé (comme préparation à unité simple) atteint l'intestin où il se dissout en une seule unité. Par conséquent, l'absorption et le métabolisme de premier passage du comprimé se produisent sur une période très limitée. Cela pourrait être une des raisons expliquant les différences observées entre les paramètres pharmacocinétiques des deux préparations.

L'effet antisécrétoire de l'oméprazole est directement proportionnel à l'ASC; il ne dépend à aucun moment de la concentration plasmatique. L'oméprazole se lie à 95 % aux protéines plasmatiques.

**Métabolisme et Excrétion :** L'oméprazole subit un métabolisme de premier passage par le système du cytochrome P450, principalement dans le foie, par l'intermédiaire des isoenzymes CYP 2C19 et le CYP 3A4. L'isoenzyme CYP 2C19, qui intervient dans le métabolisme de tous les IPP offerts actuellement, présente un polymorphisme. Environ 3% de la population caucasienne et 15-20% de la population asiatique ne possèdent pas d'isoenzyme CYP 2C19 fonctionnelle et sont qualifiés de 'métaboliseurs lents'.

Après une administration i.v. et une administration par voie orale d'oméprazole en gélules, 80% de la dose est retrouvé sous forme de métabolites urinaires. Les 20% restants sont éliminés dans les fèces.

#### **Populations particulières et états pathologiques**

**Gériatrie :** Chez les personnes âgées, une augmentation de la biodisponibilité de 36 %, une réduction de la clairance plasmatique totale et une réduction de la dose excrétée dans l'urine sous forme de métabolites ont été constatées. Il a aussi été noté que la demi-vie d'élimination a été prolongée de 50%. En moyenne, 68% de la dose est excrétée dans l'urine sous forme de métabolites. Ces variations sont conformes à la décroissance typique de l'élimination présystémique et systémique chez les personnes âgées. En règle générale, la dose quotidienne ne devrait pas dépasser 20 mg chez ces patients (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

**Insuffisance hépatique :** Une augmentation de 75 % de la biodisponibilité, une diminution de la clairance plasmatique totale et une prolongation quadruple de la demi-vie d'élimination ont été remarquées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. En règle générale, la dose destinée aux patients présentant une cirrhose du foie ou un autre trouble hépatique ne devrait pas dépasser 20 mg par jour (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).



**Insuffisance rénale :** La pharmacocinétique de l'oméprazole chez les patients atteints d'insuffisance rénale était pratiquement la même que chez les sujets sains.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Étant sensibles à l'humidité, les comprimés d'OLEX (oméprazole magnésien) sont fournis dans des plaquettes aide-mémoire alvéolées. Conserver entre 15 °C et 25 °C. Protéger de l'humidité.

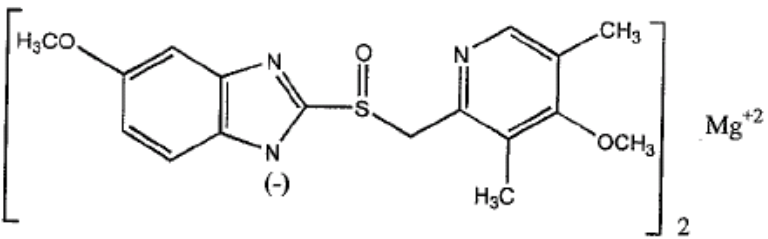
## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Les comprimés à libération retardée d'OLEX (oméprazole magnésien) 20 mg sont présentés sous forme de comprimés de couleur rouge-brun, biconvexes, ronds et enrobés, avec "P 20" imprimé à l'encre noire d'un côté et rien de l'autre côté. Chaque comprimé de 20 mg contient 20,6 mg d'oméprazole magnésien et les ingrédients non médicinaux suivants: AD&C bleu n° 1, AD&C jaune n° 6, AD&C rouge n° 40, cellulose microcristalline, citrate de triéthyle, copolymère d'acide méthacrylique, copovidone, croscarmellose de sodium, dioxyde de silicium colloïdale, dioxyde de titane, gomme-laque, lactose monohydraté, lauryl sulfate de sodium, lécithine, propylène glycol, oxyde de fer rouge, siméthicone, stéaryl fumarate sodium et talc.

Les comprimés d'OLEX sont offerts en plaquettes aide-mémoire alvéolées de 14 comprimés par boîte.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique	
Nom propre	Oméprazole magnésien
Nom chimique	Di (5-méthoxy-2-[(4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridinyl)méthyl]-sulfinyl)-1H-benzimidazole) magnésien
Formule moléculaire	C <sub>34</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> Mg
Masse moléculaire	713,1 g/mol (base anhydre)
Formule développée	
Propriétés physicochimiques	L'oméprazole magnésien est une poudre cristalline blanche ou blanchâtre, contenant de 2 à 4 molécules d'eau d'hydratation. Sa solubilité est de 0,25 g/L dans l'eau et de 10 g/L dans le méthanol. Très soluble dans le N, N diméthylformamide. Le pKa du benzimidazole (oméprazole base) est de 8,8 et celui de l'ion pyridinium est de 4,0. Le pH est de 8,7.

### ESSAIS CLINIQUES

#### Brûlures d'estomac

La prévention par l'oméprazole magnésien des brûlures d'estomac fréquentes a été évaluée au cours de deux essais cliniques pivots randomisés, à double-insu et contrôlés par placebo menés chez 2 086 sujets ayant des brûlures d'estomac 2 jours ou plus par semaine. Suite à l'administration d'une dose quotidienne pendant 14 jours consécutifs, les sujets traités par l'oméprazole avaient un pourcentage significativement plus élevé de jours sans brûlures d'estomac par rapport aux patients traités avec le placebo (64,4 % vs. 39,4 %,  $p < 0,001$  (essai 1) et 67,8 % vs. 37,9 %,  $p < 0,001$  (essai 2)). Les sujets traités avec l'oméprazole magnésien avaient un pourcentage plus élevé de nuits sans symptômes de brûlures d'estomac nocturnes (84,7 % vs. 74,5 %,  $p \leq 0,05$  (essai 1) et 86,1 % vs. 75,4 %,  $p \leq 0,05$  (essai 2)). L'administration de dose quotidienne consécutive d'oméprazole magnésien a également entraîné un plus grand pourcentage de jours sans symptômes plus prononcés que des brûlures d'estomac léger par rapport aux sujets du groupe placebo. L'oméprazole magnésien a fourni une meilleure protection contre les brûlures d'estomac que le placebo pour tous les résultats évalués à 14 jours chez ces deux études.

## Études comparatives de biodisponibilité

Un essai comparatif de biodisponibilité croisé à deux bras, randomisé, à double-insu et à dose unique a été mené chez 26 volontaires mâles sains à jeun. Le taux et le degré d'absorption de l'oméprazole ont été mesurés et comparés à la suite d'une dose orale unique (1 x 20 mg) de pms-OMEPRAZOLE DR (oméprazole magnésien) versus les comprimés à libération retardée de LOSEC<sup>MD</sup>. Les résultats à partir des données mesurées chez ces 26 sujets sont résumés dans le tableau suivant.

<b>Oméprazole (1 x 20 mg) Conditions de jeûne Données mesurées</b>				
<b>Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>Essai*</b>	<b>Référence†</b>	<b>Rapport des moyennes géométriques<sup>(1)</sup></b>	<b>Intervalle de confiance 90 %<sup>(1)</sup></b>
<b>ASC<sub>T</sub> (ng·h/mL)</b>	438,63 563,72 (81,54)	458,01 556,17 (75,18)	95,77%	81,65% – 112,33%
<b>ASC<sub>I</sub> (ng·h/mL)</b>	444,64 569,48 (81,21)	463,12 561,57 (74,95)	96,01%	82,11% – 112,27%
<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>	238,51 310,50 (69,85)	255,01 300,62 (59,38)	93,53%	71,93% – 121,63%
<b>T<sub>max</sub><sup>§</sup> (h)</b>	2,85 (1,33 – 7,00)	2,50 (1,00 – 4,52)		
<b>T<sub>½</sub><sup>ε</sup> (h)</b>	0,97 (43,67)	0,92 (28,35)		

\* pms-OMEPRAZOLE DR (oméprazole magnésien en comprimés à libération retardée)

† LOSEC<sup>MD</sup> (oméprazole magnésien en comprimés à libération retardée, fabriqué par AstraZeneca Canada inc.) ont été acheté au Canada

§ Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement

ε Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %) seulement

<sup>(1)</sup> Basé sur l'estimation de la moyenne des moindres carrés

Un essai comparatif de biodisponibilité croisé à deux bras, randomisé, à double-insu et à dose unique a été mené chez 48 volontaires mâles sains non à jeun. Le taux et le degré d'absorption de l'oméprazole ont été mesurés et comparés à la suite d'une dose orale unique (1 x 20 mg) de pms-OMEPRAZOLE DR (oméprazole magnésien) versus les comprimés à libération retardée de LOSEC<sup>MD</sup>. Les résultats à partir des données mesurées chez ces 48 sujets sont résumés dans le tableau suivant.

<b>Oméprazole (1 x 20 mg) Conditions non à jeun Données mesurées</b>				
<b>Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>Essai*</b>	<b>Référence†</b>	<b>Rapport des moyennes géométriques<sup>(1)</sup></b>	<b>Intervalle de confiance 90 %<sup>(1)</sup></b>
<b>ASC<sub>T</sub> (ng·h/mL)</b>	425,99 577,09 (102,9)	466,72 611,16 (96,1)	91,27	81,96 – 101,65
<b>ASC<sub>I</sub> (ng·h/mL)</b>	460,89 623,43 (103,5)	492,06 650,37 (97,5)	93,67	82,74 – 106,03
<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>	314,87 371,73 (56,0)	337,59 385,54 (47,4)	93,27	81,30 – 107,00
<b>T<sub>max</sub><sup>§</sup> (h)</b>	7,50 (3,00 – 16,00)	5,25 (2,00 – 16,00)		
<b>T<sub>½</sub><sup>ε</sup> (h)</b>	0,85 (66,9)	0,86 (66,3)		

\* pms-OMEPRAZOLE DR (oméprazole magnésien en comprimés à libération retardée)

† LOSEC<sup>MD</sup> (oméprazole magnésien en comprimés à libération retardée, fabriqué par AstraZeneca Canada inc.) ont été acheté au Canada

§ Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement

ε Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %) seulement

<sup>(1)</sup> Basé sur l'estimation de la moyenne des moindres carrés

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie animale

#### Pharmacodynamique

L'oméprazole diffère des inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique présentement sur le marché, comme les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine et les agents anticholinergiques, par sa capacité d'inhiber directement l'enzyme gastrique H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase. Cette enzyme a été identifiée comme la pompe à protons de la cellule pariétale.

L'oméprazole a eu une longue durée d'action chez toutes les espèces étudiées. Des doses quotidiennes répétées ont entraîné une augmentation graduelle de l'effet antisécrétoire pendant les 3 à 5 premiers jours de traitement. Chez les chiens, une dose de 0,5 µmol/kg (sous forme de granules gastrorésistants et entérosolubles) a inhibé la sécrétion d'acide gastrique stimulée par l'histamine d'environ 20 %, 24 heures après l'administration de la première dose, et de 60 à 65 %, 24 heures après administration à l'état d'équilibre. Une fois l'état d'équilibre atteint, après 3 à 5 jours, l'inhibition de la sécrétion d'acide est demeurée la même, comme l'attestent les études menées sur des chiens traités pendant des périodes allant jusqu'à 1 an.

Après l'arrêt d'un traitement prolongé, la sécrétion d'acide se rétablit au même rythme qu'après une dose unique d'oméprazole, parallèlement avec le rétablissement de l'activité de l'H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase dans la muqueuse oxyntique. Il n'a pas encore été déterminé si ce rétablissement reflète la synthèse *de novo* des molécules d'H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase ou la dissociation de l'inhibiteur de l'enzyme.

En raison de la puissance et de la longue durée d'action de l'oméprazole, l'administration répétée de fortes doses à des rats a entraîné une diminution marquée de la sécrétion d'acide, une hypergastrinémie secondaire et l'hyperplasie des cellules G. L'administration de 14 à 140 mg/kg/jour d'oméprazole à des rats a produit des concentrations plasmatiques de gastrine de 1 000 à 3 000 pg/mL contre 150 à 200 pg/mL dans le groupe témoin. Chez les chiens, des doses élevées d'oméprazole (28 mg/kg/jour) ont produit une hypergastrinémie marquée (1 000 à 2 000 pg/mL après l'ingestion d'aliments) par comparaison avec le groupe témoin (100 à 300 pg/mL). Cependant, aucune hyperplasie des cellules G n'a été observée chez ces animaux.

#### Effets pharmacologiques secondaires

Administré dans divers essais de provocation, l'oméprazole n'a modifié ni la tension artérielle moyenne ni la fréquence cardiaque chez le chien anesthésié. Il n'a pas modifié les fonctions respiratoires et circulatoires du chien, au repos ou à l'effort. L'oméprazole n'exerce aucune activité anticholinergique ou antihistaminique (récepteurs H<sub>2</sub>). Chez le rat, aucun effet sur l'activité locomotrice de base ni sur l'activité exploratrice n'a été observé, ce qui porte à croire que l'oméprazole n'exerce pas d'effets sédatifs ni d'effets neuroleptiques.

#### Autres interactions

L'oméprazole interagit avec le cytochrome P450 dans le foie du rat. L'oméprazole a prolongé de 12 % le sommeil causé par l'administration d'hexobarbital.

## **Pharmacocinétique**

### **Absorption et distribution**

L'oméprazole se décompose rapidement dans le suc gastrique acide (études chez le rat et le chien). Son absorption est rapide. Il a été constaté que les concentrations plasmatiques maximales étaient atteintes respectivement 20 minutes et 1 heure après l'administration intraduodénale et orale à des chiens. La biodisponibilité orale du médicament est faible, soit de 5 % chez les rats nourris et de 15 à 20 % chez les rats mâles et femelles affamés si le médicament n'est pas protégé par un enrobage gastrorésistant et entérosoluble. Chez le chien, la biodisponibilité intraduodénale est d'environ 70 % et la biodisponibilité orale est d'environ 15 %. Après son absorption, l'oméprazole se distribue rapidement dans les sites extravasculaires et environ 95 % est lié aux protéines plasmatiques. La distribution de l'oméprazole marqué au <sup>14</sup>C a été étudiée par autoradiographie chez la souris. Initialement, des traces de radioactivité ont été retrouvées dans le sang et la plupart des organes. Seize heures après l'administration, le médicament était localisé principalement dans la paroi gastrique. Après 48 heures, il ne restait plus aucune trace de radioactivité.

L'oméprazole et/ou ses métabolites ne traversent les barrières hémato-encéphalique et placentaire qu'à un faible degré.

### **Métabolisme et élimination**

L'oméprazole a été largement métabolisé chez toutes les espèces étudiées. Les rats et les chiens ont éliminé environ 20 à 30 % de la dose administrée sous forme de métabolites urinaires et le reste sous forme de métabolites dans les fèces après élimination biliaire. L'élimination était pratiquement complétée après 72 heures. Les métabolites identifiables représentaient environ 50 % (rats) et 70 % (chiens) de tous les métabolites éliminés en 24 heures et environ 12 % de la dose administrée chez ces deux espèces était retrouvé.

Une étude chez des rates en lactation a révélé que l'oméprazole est excrété dans le lait maternel. Les concentrations dans le lait 3 à 5 heures après la prise étaient de 100 à 200 fois inférieures aux concentrations plasmatiques. L'excrétion d'oméprazole dans le lait humain est inconnue.

## **Pharmacologie humaine**

### **Pharmacodynamique**

Chez des volontaires sains et des patients souffrant d'hypersécrétion, l'oméprazole a inhibé non seulement la sécrétion d'acide basale diurne et nocturne, mais aussi la sécrétion stimulée par les aliments, l'histamine et la pentagastrine (données sur l'oméprazole en gélules).

**Tableau 2. Pourcentage d'inhibition du débit acide moyen après des doses orales uniques d'oméprazole**

Stimulus	Type de sujet	Dose d'oméprazole (mg)		Heure(s) après la dose (h)
		20	80	
Basal	SuS*	33 %		1-4
Basal-nocturne	UD (rémission)**	49 %		15-24
Repas fictif	SuS	23 %		1,5-3,5
Bétazole	SuS	38 %		1-4
Pentagastrine	SuS	36 %		1-4
Basal	SZE***		97 %	2-3

\* Sujets sains, \*\* Ulcère duodéal en rémission, \*\*\* Syndrome de Zollinger-Ellison

L'administration répétée de 20 mg d'oméprazole en gélules une fois par jour a entraîné une inhibition rapide de la sécrétion d'acide gastrique; l'effet maximal a été obtenu dans les 4 premiers jours de traitement.

Les données d'essais cliniques menés auprès de patients dont l'ulcère duodéal était en rémission indiquent que l'oméprazole magnésien en comprimés de 20 mg produit la même inhibition de la sécrétion d'acide stimulée et un effet similaire sur le pH intragastrique de 24 heures que l'oméprazole magnésien en gélules de 20 mg (pourcentage moyen du temps à un pH > 3 : 50,7 % avec les gélules et 57,35 % avec les comprimés). La diminution moyenne du débit d'acide maximal après stimulation à la pentagastrine était d'environ 70 %, après 5 jours de traitement avec l'oméprazole magnésien en comprimés à 20 mg administré une fois par jour.

#### Autres effets pharmacodynamiques

L'effet de l'oméprazole sur divers systèmes et appareils de l'organisme (données tirées d'études cliniques avec de l'oméprazole en gélules) a été étudié et **aucun effet clinique significatif** attribuable au médicament n'a été relevé sur les paramètres suivants : *système endocrinien* : concentrations plasmatiques de l'insuline, de peptide C, de glucagon, de l'hormone parathyroïdienne, des hormones thyroïdiennes ou des hormones sexuelles, concentrations basales de cortisol ; *appareil cardiovasculaire* : tension artérielle, fréquence cardiaque, électrocardiogramme ; *appareil rénal* : clairance rénale de l'acide et des électrolytes ; *appareil hépatique* : enzymes hépatiques. Cependant, une hausse des concentrations des phosphatases alcalines, S-AST et S-ALT, a été signalée chez certains sujets ayant reçu de l'oméprazole (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Aucun effet cliniquement significatif n'a été constaté sur le système nerveux central.

Aucun effet cliniquement significatif n'a été noté sur les autres systèmes et appareils de l'organisme.

L'oméprazole n'exerce aucune activité sur l'acétylcholine ou sur les récepteurs H<sub>2</sub>.

#### Pharmacocinétique

Les comprimés d'oméprazole magnésien sont absorbés rapidement. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 heures en moyenne. Les comprimés et les gélules de

20 mg ne sont pas bioéquivalents quant à l'ASC (rapport géométrique et intervalle de confiance à 90 % : 1,18, 1,06-1,30), la  $C_{max}$  (1,41, 1,24-1,60) et le  $T_{max}$  de l'oméprazole plasmatique. En comparaison à l'oméprazole en gélules de 20 mg, l'oméprazole magnésien en comprimés de 20 mg a augmenté l'ASC (18 %) et la concentration maximale (41 %) de l'oméprazole plasmatique, après une administration répétée.

La gélule d'oméprazole (comme préparation à unités multiples) contient des granules qui sont habituellement libérés dans l'estomac et passent graduellement dans l'intestin. Contrairement à la gélule, le comprimé (comme préparation à unité simple) atteint l'intestin où il se dissout en une seule unité. Par conséquent, l'absorption et le métabolisme de premier passage du comprimé se produisent sur une période très limitée. Cela pourrait être une des raisons expliquant la différence entre les paramètres pharmacocinétiques des deux préparations.

L'effet antisécrétoire de l'oméprazole est directement proportionnel à l'ASC ; il ne dépend donc à aucun moment de la concentration plasmatique. L'oméprazole se lie à 95 % aux protéines plasmatiques.

L'oméprazole subit un métabolisme de premier passage et il est entièrement métabolisé par le système du cytochrome P450 (CYP), principalement dans le foie. La majeure partie de son métabolisme dépend de l'isoforme polymorphe spécifique CYP 2C19 (S-méphénytoïne hydroxylase). Le reste de son métabolisme dépend d'une autre isoforme spécifique, le CYP 3A4, qui est responsable de la formation de l'oméprazole sulfone. Compte tenu de la grande affinité de l'oméprazole pour le CYP 2C19, il existe une possibilité d'inhibition compétitive et d'interactions médicamenteuses métaboliques avec d'autres substrats du CYP 2C19. Cependant, en raison de sa faible affinité pour le CYP 3A4, l'oméprazole n'a pas le potentiel d'inhiber le métabolisme d'autres substrats du CYP 3A4.

Les paramètres ci-dessous reflètent essentiellement les propriétés pharmacocinétiques observées chez les personnes qui possèdent une isoenzyme CYP 2C19 fonctionnelle et qui sont qualifiées de métaboliseurs rapides.

La clairance plasmatique totale est d'environ 30-40 L/h après la prise d'une seule dose. La demi-vie d'élimination plasmatique de l'oméprazole est habituellement de moins d'une heure, aussi bien après la prise d'une seule dose orale qu'après la prise de doses orales unquotidiennes répétées. L'ASC de l'oméprazole augmente avec l'administration de doses répétées. Cette augmentation dépend de la dose, et se traduit par une relation non linéaire de l'ASC en fonction de la dose après l'administration de doses répétées. Cette relation variant en fonction de la dose et du temps est causée par une diminution du métabolisme de premier passage et de la clairance générale sans doute attribuable à l'inhibition de l'isoenzyme CYP 2C19 par l'oméprazole et/ou ses métabolites (sulfone, par exemple). L'oméprazole est complètement éliminé du plasma entre les doses, et aucune tendance vers une accumulation du médicament dans le plasma avec l'administration unquotidienne de ce dernier n'a été observée.

*Métaboliseurs lents* : Les métaboliseurs lents sont décrits comme les quelque 3% des personnes caucasiennes et les 15 à 20% des personnes asiatiques qui ne possèdent pas d'isoenzyme CYP 2C19 fonctionnelle. Chez les métaboliseurs lents, le métabolisme de l'oméprazole serait catalysé par le CYP 3A4. Après l'administration répétée de doses unquotidiennes de 20 mg



d'oméprazole, l'ASC moyenne était de 5 à 10 fois plus élevée chez les métaboliseurs lents que chez les sujets qui possédaient une isoenzyme CYP 2C19 fonctionnelle (métaboliseurs rapides). La concentration plasmatique maximale moyenne était également supérieure, soit de 3 à 5 fois plus élevée, chez les métaboliseurs lents. Ces observations n'ont toutefois aucune incidence sur la posologie d'oméprazole magnésien.

Après l'administration d'oméprazole par voie i.v. et par voie orale en gélules, 80 % de la dose est retrouvé sous forme de métabolites urinaires. Les 20 % restants sont éliminés dans les fèces. Moins de 0,1 % de la dose administrée est éliminée dans l'urine sous forme inchangée.

Six métabolites urinaires ont été décelés. Les deux principaux sont l'hydroxyoméprazole et l'acide carboxylique correspondant. Trois métabolites ont été identifiés dans le plasma : des dérivés de sulfure et de sulfone et de l'hydroxyoméprazole. Il est peu probable que ces métabolites contribuent à l'inhibition de la sécrétion d'acide.

Chez les personnes âgées, une augmentation de la biodisponibilité (36 %), une réduction de la clairance plasmatique totale (à 250 mL/min) et une prolongation (50 %) de la demi-vie d'élimination (jusqu'à 1,0 heure) ont été constatées (données tirées d'études sur l'administration d'oméprazole par voie i.v. et par voie orale sous forme de gélules). En moyenne, 68 % de la dose est excrétée dans l'urine sous forme de métabolites. Ces variations sont conformes à la décroissance typique de l'élimination présystémique et systémique chez les personnes âgées. En règle générale, la dose quotidienne ne devrait pas dépasser 20 mg chez ces patients (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La pharmacocinétique de l'oméprazole chez les patients atteints d'insuffisance rénale était pratiquement la même que chez les sujets sains (données tirées d'études sur l'administration d'oméprazole par voie i.v. et par voie orale sous forme de gélules). Toutefois, une augmentation de 75 % de la biodisponibilité, une diminution de la clairance plasmatique totale (à 67 mL/min) et une prolongation quadruple de la demi-vie d'élimination (à 2,8 heures) ont été remarquées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (données tirées d'études sur l'administration d'oméprazole par voie i.v. et par voie orale sous forme de gélules). Ces patients ont bien toléré une dose de 20 mg administrée une fois par jour pendant 4 semaines. En règle générale, la dose destinée aux patients qui présentent une cirrhose du foie ou un autre trouble hépatique ne doit pas dépasser 20 mg par jour (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les données sur la biodisponibilité des comprimés d'oméprazole magnésien à 20 mg chez les personnes âgées, les insuffisants hépatiques et les insuffisants rénaux ne sont pas disponibles présentement.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

ESPÈCE	SEXE	VOIE D'ADMINISTRATION	DL <sub>50</sub> (mg/kg)
Souris	M	per os <sup>1*</sup>	> 4 000
	F	per os <sup>1*</sup>	> 4 000
Souris	M	per os <sup>1</sup>	1 520
	F	per os <sup>1</sup>	1 380
Souris	M	i.v.	83
	F	i.v.	> 100
Rat	M	per os <sup>1*</sup>	> 4 000
	F	per os <sup>1*</sup>	> 4 000
Rat	M	per os <sup>1</sup>	> 5 010
	F	per os <sup>1</sup>	3 320
Rat	M	i.v.	> 40
	F	i.v.	> 40

<sup>1</sup> Suspension dans du Methocel<sup>MD</sup>, sans tampon \* Composé à l'essai non micronisé

La dose par voie orale la plus élevée (4 000 mg/kg) d'oméprazole non micronisé n'a entraîné la mort chez aucune des espèces étudiées. Avec de l'oméprazole micronisé, en suspension dans du Methocel<sup>MD</sup>, la DL<sub>50</sub> orale aiguë était d'environ 1 500 mg/kg chez la souris ; chez le rat mâle, elle était supérieure à la dose maximale (5 000 mg/kg) et chez la rate, elle était d'environ 3 000 mg/kg. Il se peut que jusqu'à 80 % de la substance n'ait pas été absorbée en raison de la dégradation de ces doses uniques par l'acide de l'estomac. La mort est survenue dans les 2 jours qui ont suivi l'ingestion du composé et a été précédée d'une diminution de l'activité motrice, d'une réduction de la fréquence respiratoire, mais d'une augmentation de l'amplitude respiratoire, d'une baisse de la température corporelle, de soubresauts musculaires, de tremblements ou de convulsions. La dose par voie orale la plus élevée administrée à des chiens (660 mg/kg) a causé des vomissements 40 à 100 minutes après l'ingestion. La DL<sub>50</sub> intraveineuse aiguë était de 83 mg/kg chez la souris mâle et de > 100 mg/kg chez la femelle. La quantité correspondante chez le rat était > 40 mg/kg. La mort, survenue quelques minutes après l'injection, a été précédée de cyanose et de convulsions.

### Toxicité chronique

La toxicité chronique de l'oméprazole administré par voie orale et par voie i.v. à des souris, à des rats et à des chiens a été étudiée. Les souris ont reçu des doses orales de 14 à 140 mg/kg, les rats de 14 à 400 mg/kg et les chiens de 1 à 140 mg/kg sur des périodes allant jusqu'à 18 mois, 24 mois et 12 mois, respectivement. Des doses d'oméprazole variant de 2 à 16 mg/kg chez les rats et de 1 à 9 mg/kg chez 10 chiens ont aussi été administrées par voie i.v. sur des périodes allant jusqu'à 1 mois.

Une atrophie légère à modérée des cellules principales gastriques et une hypertrophie des replis muqueux a été observée chez le chien. Ces changements étaient réversibles à l'arrêt du traitement.

Après l'administration i.v. prolongée d'oméprazole à des rats (~1,7 à 15,5 mg/kg/jour) et à des chiens (~0,7 à 8,6 mg/kg/jour) pendant 1 mois, aucun changement associé au traitement n'a été constaté.

Chez le rat, une diminution des concentrations plasmatiques de triiodothyronine dans les groupes recevant les deux doses les plus élevées a été notée, de même qu'une augmentation de la thyrotropine (TSH) chez les mâles recevant la dose la plus élevée. Les doses les moins élevées n'ont produit aucun effet notable. Une hypertrophie générale de la muqueuse oxyntique a été signalée ; la taille de certaines cellules principales avait diminué et des granulations ont été notées. L'hypertrophie et les altérations des cellules principales étaient réversibles.

### **Mutagénicité**

Aucun effet mutagène n'a été mis en évidence à la suite de l'évaluation *in vivo* de l'oméprazole (test du micronoyau et anomalies chromosomiques chez la souris) et *in vitro* (test d'Ames, test de mutation directe des lymphomes chez la souris).

### **Carcinogénicité**

Une étude de 18 mois sur des souris ayant reçu des doses par voie orale de 14, 44 et 140 mg/kg/jour d'oméprazole n'a révélé aucun potentiel cancérigène. Une étude de 24 mois effectuée sur des rats auxquels des doses de 14, 44 et 140 mg/kg/jour ont été administrées par voie orale n'a mis en évidence aucun accroissement du nombre de carcinomes dans les organes. Une augmentation, liée à la dose et à la durée d'administration, de proliférations d'apparence tumorale dans l'estomac a cependant été constatée. L'examen histologique a montré une continuité entre l'hyperplasie diffuse des cellules ECL de la couche basale des glandes gastriques et les micronodules moins fréquents, ainsi que des proliférations occasionnelles d'apparence tumorale dont certaines atteignaient la sous-muqueuse. Les proliférations ont été classées comme des carcinoïdes gastriques. La prolifération des cellules ECL et la formation de carcinoïdes se sont produites plus fréquemment chez les rats.

Aucune métastase n'a été identifiée chez les animaux étudiés, ni carcinoïdes après l'administration prolongée d'oméprazole à des souris et à des chiens.

### ***Carcinoïdes à cellules ECL gastriques***

Des études approfondies ont été effectuées pour expliquer l'hyperplasie des cellules ECL et la présence de carcinoïdes gastriques chez les rats. La gastrine sécrétée par les cellules G antrales joue un rôle important dans le mécanisme de rétroaction de la sécrétion d'acide gastrique.

Dans une série d'expériences sur des rats, l'antrum a été séparé par intervention chirurgicale du reste de l'estomac. Le fait d'éliminer de cette façon l'acide provenant de l'antrum a provoqué une hypergastrinémie prononcée et consécutivement, la prolifération des cellules ECL gastriques. En éliminant la source de gastrine, l'antrectomie a réduit la densité des cellules ECL gastriques. Ces expériences ont indiqué que la gastrine a un effet trophique direct sur ces cellules. Dans une autre série d'expériences, des doses élevées d'oméprazole et d'un antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine ont entraîné une hypergastrinémie et augmenté la densité des cellules ECL. Chez les rats antrectomisés ayant reçu une dose élevée d'oméprazole, les taux de gastrine plasmatique sont demeurés normaux; par conséquent, il n'y a eu aucune augmentation de la densité des

cellules ECL. Ces expériences ont permis de conclure que i) l'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique par des doses élevées d'oméprazole ou d'un antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine suscite une rétroaction naturelle qui mène à l'hypergastrinémie, ii) à la longue, l'hypergastrinémie entraîne la prolifération des cellules ECL gastriques, et que iii) l'oméprazole n'exerce aucun effet trophique direct sur les cellules ECL gastriques.

Les résultats d'une autre étude de toxicité à long terme (24 mois) effectuée chez des rates (de 1,8 à 14 mg/kg/jour) ont confirmé que les carcinoïdes des cellules ECL étaient des tumeurs qui se manifestaient à la toute fin de leur vie et qu'il existait une corrélation linéaire entre la fréquence des carcinoïdes et la dose d'oméprazole (1,8 à 140 mg/kg/jour). Aucun carcinoïde n'a été trouvé chez les rats qui avaient reçu 14 mg/kg/jour d'oméprazole pendant 12 mois; l'hyperplasie des cellules ECL s'est corrigée pendant les 12 mois sans traitement qui ont suivi.

Aucun carcinoïde n'a été observé chez les souris et les chiens suite à l'administration de 28 mg/kg/jour pendant 7 ans.

Des études chez l'homme ont révélé une augmentation modérée des taux de gastrine au début du traitement à l'oméprazole, mais il n'y a eu aucun accroissement ultérieur en traitement prolongé (jusqu'à 3 ans). Jusqu'à présent, aucune modification significative des cellules endocrines de la muqueuse gastrique oxyntique n'a été notée pendant des traitements de courte et de longue durée avec l'oméprazole chez l'homme. L'administration prolongée d'oméprazole à des doses moyennes de 60 mg/jour à des patients atteints du syndrome de Zollinger-Ellison sur une période allant jusqu'à 5 ans n'a pas influencé l'hypergastrinémie observée avant le traitement et n'a entraîné aucun changement au niveau des cellules endocrines de la muqueuse gastrique comme démontré par les multiples biopsies.

### **Toxicité sur la reproduction et le développement**

Des études sur des rats mâles et femelles ont révélé que ni la fécondité ni la reproductivité n'avaient été modifiées par des doses d'oméprazole par voie orale allant jusqu'à 138 mg/kg/jour (environ 500 fois la dose recommandée chez l'homme).

Chez les lapins, une augmentation de la létalité de l'embryon et de la résorption du fœtus a été constatée après avoir administré aux mères des doses toxiques de 69 et de 138 mg/kg/jour (250 et 500 fois la dose humaine). Des doses de 13,8 à 138 mg/kg/jour (50 à 500 fois la dose humaine) administrées à des rates gravides n'ont provoqué aucune toxicité fœtale ou maternelle. Chez le rat, une légère réduction du nombre de ratons par portée a été notée, ainsi qu'une faible détérioration de la viabilité post-natale et de la croissance chez les ratons dont les parents avaient reçu des doses élevées d'oméprazole, soit 138 mg/kg/jour (500 fois la dose humaine). Aucun effet de ce genre n'a été observé aux doses plus faibles.

## RÉFÉRENCES

1. Allgood LD, Grender JM, Shaw MJ, et al. Comparison of Prilosec OTC (omeprazole magnesium 20.6 mg) to placebo for 14 days in the treatment of frequent heartburn. *J Clin Pharm Ther* 2005; 30:105-12.
2. Andersson T. Pharmacokinetics, metabolism and interactions of acid pump inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31:9-28.
3. Armstrong D, Talley NJ, Lauritsen K, et al. The role of acid suppression in patients with endoscopy-negative reflux disease: The effect of treatment with esomeprazole or omeprazole. *Ailment Pharmacol Ther* 2004; 20:413-21.
4. Bardhan KD, Muller-Lissner S, Bigard MA, et al. Symptomatic gastro-oesophageal reflux disease: double-blind controlled study of intermittent treatment with omeprazole or ranitidine. *Br Med J* 1999; 18:502-7.
5. Bate CM, Griffin SM, Keeling PWN, et al. Reflux symptom relief with omeprazole in patients without unequivocal oesophagitis. *Ailment Pharmacol Ther* 1996; 10:547-55.
6. Brunner G, Creutzfeldt W. Omeprazole in the long-term management of patients with acid-related diseases resistant to ranitidine. *And J Gastroenterol* 1989;24:101-5.
7. Cederberg C, Ekenved G, et al. Acid inhibitory characteristics of omeprazole in man. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20 (108):105-12.
8. Chiba N, DeGara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II-IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterol* 1997; 112:1789-1810.
9. Diav-Citrin O, Arnon J, Shechtman S, et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicentre prospective controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:269-75.
10. Ekman L, Hansson E, et al. Toxicological studies on omeprazole. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20 (108):53-69.
11. EMEA Public Statement EMEA/328956/2009, 29 May 2009.
12. Fendrick AM, Shaw M, Schachtel B, et al. Self-selection and use patterns of over-the-counter omeprazole for frequent heartburn. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:17-21.
13. Hameeteman W, Tytgat GN. Healing of chronic Barrett ulcers with omeprazole. *Am J Gastroenterol* 1986; 81:764-6.
14. Hatlebakk JG, Hyggen A, Madsen PH, et al. Heartburn treatment in primary care: randomized, double-blind study for 8 weeks. *Br Med J* 1999;319 :550-3.

15. Howden CW, Payton CD, et al. Antisecretory effect and oral pharmacokinetics of omeprazole in patients with chronic renal failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 28:637-40.
16. Hungin APS, Gunn SD, Bate CM, et al. A comparison of the efficacy of omeprazole 20 mg once daily with ranitidine 150 mg bd in the relief of gastro-oesophageal reflux disease in general practice. *Br J Clin Res* 1993; 4:73-88.
17. Kallen BA. Use of omeprazole during pregnancy – no hazard demonstrated in 955 infants exposed during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96:63-8.
18. Lalkin A, Loebstein R, Addis A, et al. The safety of omeprazole during pregnancy: a multicentre prospective controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:727-30.
19. Lamberts R, et al. Long-term omeprazole treatment in man. Effects on gastric endocrine cell population. *Digestion* 1988; 39:126-35.
20. Lind T, Havelund T, Carlsson R, et al. Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32:974-9.
21. Regardh CG, Gabrielsson M, et al. Pharmacokinetics and metabolism of omeprazole in animals and man - an overview. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20(108):79-94.
22. Richter JE, Peura D, Benjamin SB, et al. Efficacy of omeprazole for the treatment of symptomatic acid reflux disease without esophagitis. *Arch Intern Med* 2000; 160:1810-6.
23. Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:656-65.
24. Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA, Cattaruzzi C, et al. Use of cimetidine, omeprazole and ranitidine in pregnant women and pregnancy outcomes. *Am J Epidemiol* 1999; 150:476-81.
25. Wallmark B, Lindberg P. Mechanism of action of omeprazole. *ISI Atlas of Science: Pharmacology* 1987; 1:158-60.
26. Venables TL, Newland RD, Patel AC, et al. Omeprazole 10 milligrams once daily, omeprazole 20 milligrams once daily or ranitidine 150 mg twice a day, evaluated as initial therapy for the relief of symptoms of GERD in General Practice. *Scandinavian J Gastroenterol* 1997; 32:965-73.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

**OLEX<sup>MC</sup>**

**Comprimés à libération retardée d'oméprazole 20 mg (sous forme d'oméprazole magnésien)**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une «monographie de produit» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'OLEX et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'OLEX. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

**Les raisons d'utiliser ce médicament :**

OLEX est recommandé pour les adultes (18 ans et plus) pour le soulagement des **brûlures d'estomac fréquentes**, soit lorsque vous avez des brûlures d'estomac 2 jours ou plus par semaine.

Les brûlures d'estomac sont une sensation douloureuse de brûlure ressentie au niveau de la poitrine et allant jusque dans la gorge.

OLEX n'est pas le bon médicament pour vous si vous souffrez de brûlures d'estomac une fois par semaine ou moins, ou si vous souhaitez un soulagement immédiat.

**Les effets de ce médicament :**

OLEX appartient à un groupe de médicament, nommé les inhibiteurs de pompe à protons, qui agit en réduisant la quantité d'acide produit par l'estomac.

OLEX fonctionne différemment des autres médicaments en vente libre pour les brûlures d'estomac, tels les antiacides et les autres réducteurs d'acidité. OLEX arrête la sécrétion d'acides à la source, soit la pompe d'acidité située dans votre estomac et qui produit les acides.

Même si OLEX va commencer à supprimer l'acidité dès les premières heures, son utilisation n'est pas prévu pour procurer un soulagement immédiat. Il vous faudra peut-être attendre de 3 à 5 jours avant de ressentir l'effet maximal de ce produit sur les symptômes de brûlures d'estomac. Toutefois, certaines personnes peuvent ressentir un soulagement complet des symptômes dans les premières 24 heures. Assurez-vous de prendre les comprimés durant une période de 14 jours même si vous commencez à vous sentir mieux.

**Que pouvez-vous faire d'autre pour éviter vos symptômes?**

- Éviter ou limiter certains aliments, comme la caféine, le chocolat, les aliments épicés ou riches en matières grasses et l'alcool.

- Manger de plus petite quantité, mais plus souvent. Éviter de manger ou de boire tard le soir ou 2 à 3 heures avant le coucher.
- Éviter de vous allonger ou de vous pencher peu de temps après avoir mangé.
- Essayer de diminuer votre stress.
- Si vous avez un surplus de poids, essayez de réduire celui-ci.
- Si vous fumez, essayez d'arrêter ou de réduire votre consommation.

**Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

- N'utilisez pas OLEX si vous pensez être allergique à l'oméprazole ou à l'un des ingrédients de ce médicament (voir 'Les ingrédients non médicinaux sont').

**L'ingrédient médicinal est :**

L'ingrédient médicinal est l'oméprazole magnésien.

**Les ingrédients non médicinaux sont :**

Chaque comprimé de 20 mg contient les ingrédients non médicinaux suivants: AD&C bleu n° 1, AD&C jaune n° 6, AD&C rouge n° 40, cellulose microcristalline, citrate de triéthyle, copolymère d'acide méthacrylique, copovidone, croscarmellose de sodium, dioxyde de silicium colloïdale, dioxyde de titane, gomme-laque, lactose monohydraté, lauryl sulfate de sodium, lécithine, propylène glycol, oxyde de fer rouge, siméthicone, stéaryl fumarate sodium et talc.

**Les formes posologiques sont :**

OLEX est disponible en comprimés à 20 mg d'oméprazole.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Mises en garde. N'utilisez pas ce médicament si :**

- Vous avez de la difficulté ou de la douleur à avaler de la nourriture; vous avez des selles noires et sanglantes ou vous avez des vomissements contenant du sang.
- Vous avez eu des brûlures d'estomac fréquentes pendant plus de 3 mois.

Ceux-ci peuvent être des signes d'un état plus sévère. Vous pourriez avoir besoin d'un traitement différent. Consulter votre médecin immédiatement.

OLEX peut diminuer l'efficacité de certains médicaments utilisés pour le traitement du VIH (**atazanavir et nelfinavir**) ou de maladie du cœur (**clopidogrel**); ces médicaments ne devraient pas être utilisés avec OLEX.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser OLEX si vous :

- Prenez des médicaments pour réduire l'acidité de l'estomac
- Avez des brûlures d'estomac accompagné de vertige, de sueurs ou d'étourdissements
- Avez des douleurs à la poitrine ou à l'épaule

- accompagnées d'essoufflements, de sueurs, de douleurs s'étendant aux bras, au cou ou aux épaules
- Avez fréquemment une respiration sifflante, en particulier avec des brûlures d'estomac
- Avez une perte de poids inexplicquée
- Avez des nausées ou des vomissements
- Avez des douleurs à l'estomac
- Faites une jaunisse ou avez d'autres problèmes au foie
- Avez présentement ou avez eu dans le passé un ulcère gastrique ou une chirurgie à l'estomac ou aux intestins
- **Êtes enceinte, planifiez devenir enceinte, ou vous allaitez.**

**CESSEZ L'UTILISATION de ce médicament et consulter votre médecin si :**

- Vous avez une diarrhée grave et/ou persistante
- Vos brûlures d'estomac persistent ou s'aggravent
- Vous devez prendre ce produit pendant plus de 14 jours
- Vous devez prendre plus qu'une période de traitement dans un délai de 4 mois.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec OLEX englobent les médicaments suivants. Consulter votre médecin ou votre pharmacien avant de l'utiliser si vous prenez :

- Atazanavir, nelfinavir (médicaments pour l'infection au VIH)
- Cilostazol\* (un médicament pour la douleur aux jambes)
- Clarithromycine, érythromycine (antibiotiques)
- Clopidogrel (un médicament pour le cœur)
- Diazépam (un médicament pour l'anxiété)
- Digoxine (un médicament pour le cœur)
- Erlotinib (un médicament contre le cancer) ou tout autre agent anticancéreux appartenant à la même classe
- Itraconazole, kétoconazole, voriconazole (antifongiques ou anti-levures)
- Méthotrexate (un médicament utilisé contre le cancer)
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*)
- Phénytoïne (un médicament pour l'épilepsie)
- Tacrolimus (un médicament pour le système immunitaire)
- Warfarine (un médicament anticoagulant)

\*non commercialisé au Canada

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

**Dose habituelle : adultes (18 ans et plus)**

**Période de traitement de 14 jours :**

- Avalez 1 comprimé avec un verre d'eau, le matin avant de manger.
- Ne PAS croquer ou écraser les comprimés. Ceci diminue l'efficacité d'OLEX.

- NE prenez PAS plus de 1 comprimé toutes les 24 heures.
- Prendre tous les jours pendant 14 jours.
- N'utilisez PAS pendant plus de 14 jours sauf sur l'avis de votre médecin.
- NE répétez PAS une période de traitement de 14 jours à l'intérieur d'un délai de 4 mois sauf sur l'avis de votre médecin.

**Quand faire un autre traitement avec OLEX :**

Vous devez attendre au moins 4 mois avant de répéter une période de traitement de 14 jours.

**Surdose :**

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous avez oublié une dose d'OLEX et vous le réalisez dans les 12 heures suivant l'heure prévue d'administration, prenez-la dès que possible. Revenez ensuite à l'horaire régulier. Toutefois, si plus de 12 heures se sont écoulées quand vous le réalisez, ne prenez pas le comprimé oublié. Il suffit de prendre votre prochaine dose à l'heure prévue.

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

OLEX peut provoquer des effets secondaires chez certaines personnes. Les effets secondaires sont généralement légers et disparaissent peu de temps après le début du traitement avec OLEX.

Les effets secondaires fréquents pouvant survenir sont : diarrhée, douleurs au ventre, excès de gaz, mal de tête, nausées ou vomissements, symptômes du rhume et de la grippe.

Les effets secondaires peu fréquents pouvant survenir sont : démangeaisons, éruption cutanée, étourdissement, insomnie, valeurs hépatiques modifiées, sensation de brûlure/de fourmillement/d'engourdissement au niveau de la peau, somnolence.

D'autres effets secondaires peuvent se produire dans des cas rares. Si vous ressentez des effets incommodes ou inhabituels pendant l'utilisation d'OLEX, consulter votre médecin ou votre pharmacien immédiatement.



**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet	Consulter votre médecin ou votre pharmacien dans tous les cas	Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
<b>Rare (fréquence supérieure ou égale à 1 patient sur 10 000 mais moins de 1 patient sur 1 000)</b>		
Articulation douloureuse	x	
Confusion	x	
Dépression	x	
Développement des seins chez l'homme	x	
Douleur musculaire	x	
Hallucinations	x	
Insuffisance hépatique (apparence jaune des yeux et de la peau)		x
Inflammation dans la bouche	x	
Faiblesse musculaire	x	
Agitation	x	
Réaction allergique grave (comme de l'enflure ou réaction/choc anaphylactique)		x
Réaction cutanée grave (éruption avec enflure, cloques et desquamation de la peau, ulcères, souvent accompagné de forte fièvre)		x
Vision floue		x
<b>Très rare (fréquence de moins de 1 patient sur 10 000)</b>		
Impuissance	x	
Problèmes au niveau des oreilles (douleur, perte d'audition, tintements)		x
Problèmes au niveau des yeux (œdème, douleur)		x
Vertige	x	

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'OLEX, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Gardez les comprimés scellés dans des plaquettes alvéolées jusqu'à ce que ce soit le temps de prendre une dose, sinon, l'humidité de l'air pourrait endommager les comprimés.

Gardez OLEX hors de la portée des enfants.

Conserver les plaquettes alvéolées entre 15 °C à 25 °C. Protéger de l'humidité.

Ne gardez pas OLEX dans l'armoire à pharmacie de la salle de bain ou d'autres endroits chauds et humides.

N'utilisez pas OLEX après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS**

**Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes:**

- En ligne à [www.healthcanada.gc.ca/medeffect](http://www.healthcanada.gc.ca/medeffect)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
  - par la poste au: Programme Canada Vigilance Santé Canada  
Indice postal 0701E  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffect<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffect](http://www.santecanada.gc.ca/medeffect).

**REMARQUE :** Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé en communiquant avec le promoteur, PENDOPHARM, division de Pharmascience inc. au: 1-888-550-6060

PENDOPHARM, division de Pharmascience inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 27 mars 2013.