

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}Q-OMEPRAZOLE

(oméprazole en capsules à libération retardée)

oméprazole à 10 mg et à 20 mg

Inhibiteur de l' H^+ , K^+ -ATPase

QD Pharmaceuticals ULC.
85, chemin Advance
Toronto, ON
M8Z 2S6

Date de rédaction :
Le 4 mai 2015

Numéro de contrôle : 183451

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrQ-OMEPRAZOLE

(oméprazole en capsules à libération retardée, USP)

10 mg et 20 mg d'oméprazole

Inhibiteur de l'H⁺, K⁺-ATPase

REMARQUE : Lorsqu'on utilise Q-OMEPRAZOLE en association avec l'amoxicilline, la clarithromycine ou le métronidazole, il faut consulter les monographies de ces agents et en suivre les directives.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'oméprazole inhibe l'enzyme gastrique H⁺, K⁺-ATPase (la pompe à protons), catalyseur de l'échange des ions H⁺ et K⁺. L'oméprazole entraîne une inhibition efficace de la sécrétion acide basale et de la sécrétion 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. On a obtenu une réduction moyenne de l'acidité intragastrique sur 24 heures d'environ 80 % après l'administration répétée de doses de 20 mg par jour.

On a montré qu'une monothérapie par l'oméprazole amenait l'inhibition, mais non l'éradication de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), une bactérie très fortement associée aux maladies acido-peptiques. Environ 90 à 100 % des patients atteints d'un ulcère duodéal et 80 % des patients atteints d'un ulcère gastrique présentent une infection causée par *H. pylori*. Des données cliniques ont révélé un effet synergique entre l'oméprazole et certains antibiotiques dans l'éradication de *H. pylori*. Cette éradication est associée au soulagement des symptômes, à la guérison des lésions à la muqueuse, à la réduction du taux de récurrence de l'ulcère duodéal, à la rémission prolongée de l'ulcère gastroduodéal et à la diminution du besoin de recourir à un traitement antisécrétoire à long terme.

On n'a noté aucun changement statistiquement significatif dans la biodisponibilité (ASC, C_{max}) de l'amoxicilline pendant un traitement concomitant avec l'oméprazole, chez des volontaires sains.

La biodisponibilité (ASC) et la demi-vie de l'oméprazole, ainsi que la biodisponibilité (ASC) et la C_{max} de la clarithromycine ont augmenté lorsque ces deux agents ont été administrés en concomitance à des volontaires sains.

On n'a noté aucun changement statistiquement significatif dans la biodisponibilité (ASC, C_{max}) du métronidazole pendant un traitement concomitant avec l'oméprazole, chez des volontaires sains.

L'oméprazole est absorbé rapidement. Après une dose initiale d'oméprazole par voie orale, environ 35 % du médicament est absorbé dans le tractus gastro-intestinal. Après une semaine de traitement, le pourcentage d'absorption est de 43 %. Ni les aliments ni les antiacides n'ont d'effet sur la biodisponibilité. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 4 heures environ.

La demi-vie plasmatique terminale est d'environ 40 minutes. 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.

La capsule d'oméprazole (comme préparation à unités multiples) contient des granules qui sont habituellement libérés dans l'estomac et passent graduellement dans l'intestin.

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 CYP 3A4. L'isoenzyme CYP 2C19, qui intervient dans le métabolisme de tous les inhibiteurs de la pompe à protons offerts actuellement, présente un polymorphisme. Environ 3 % de la population de race blanche et 15-20 % de la population asiatique ne possèdent pas d'isoenzyme CYP 2C19 fonctionnelle et sont qualifiés de «métaboliseurs lents».

Après une administration par voie intraveineuse (i.v.) et une administration par voie orale, on retrouve 80 % de la dose d'oméprazole sous forme de métabolites urinaires. Les 20 % restants sont éliminés dans les fèces.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

L'oméprazole est indiqué dans le traitement des affections où une diminution de la sécrétion acide gastrique est nécessaire, comme dans les cas suivants :

- ulcère duodéal
- ulcère gastrique
- ulcères duodéal et gastrique associés aux AINS
- œsophagite par reflux
- reflux gastro-œsophagien (RGO) symptomatique, c.-à-d. pyrosis/brûlements d'estomac et régurgitations
- syndrome de Zollinger-Ellison (état pathologique associé à une hypersécrétion)
- éradication de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)

L'oméprazole, en association avec la clarithromycine et l'amoxicilline ou le métronidazole, est indiqué pour le traitement de patients atteints d'un ulcère gastro-duodéal associé à une infection par *Helicobacter pylori*. On n'a pas encore déterminé le moment optimal pour un traitement d'éradication chez les patients dont l'ulcère n'est pas cliniquement actif (c.-à-d. asymptomatique).

L'échec du traitement d'éradication pourrait être dû à la présence d'une souche *H. pylori* résistante aux antimicrobiens utilisés dans le schéma d'éradication. Par conséquent, on doit envisager l'administration d'autres agents antimicrobiens efficaces (si on traite à nouveau).

On a démontré que la résistance au métronidazole est un facteur négatif de prédiction, diminuant de 10 à 20 % le taux d'éradication de *H. pylori* obtenu avec la triple thérapie (oméprazole, métronidazole et clarithromycine). L'ajout de l'oméprazole au métronidazole et à la clarithromycine semble réduire l'effet de la résistance primaire et le développement de la résistance secondaire comparativement à l'emploi d'antimicrobiens seulement.

Tableau 1 Résultats d'études chez des patients *H. pylori*-positifs ayant des antécédents d'ulcère duodéal.

	Traitement	Taux d'éradication	
		Analyse APT (tous les patients traités) ou ITT (intention de traiter)	Analyse PP (selon le protocole)
Étude 1	20 mg d'oméprazole + 1000 mg d'amoxicilline + 500 mg de clarithromycine, tous 2 fois par jour, pendant 1 semaine	96 %	98 %
	20 mg d'oméprazole + 400 mg* de métronidazole + 250 mg de clarithromycine, tous 2 fois par jour, pendant 1 semaine	95 %	94 %
Étude 2	20 mg d'oméprazole + 1000 mg d'amoxicilline + 500 mg de clarithromycine, tous 2 fois par jour, pendant 1 semaine	94 %	95 %
	20 mg d'oméprazole + 400 mg* de métronidazole + 250 mg de clarithromycine, tous 2 fois par jour, pendant 1 semaine	87 %	91 %

*Une dose de 500 mg de métronidazole semble équivalente à une dose de 400 mg quant à l'efficacité et à l'innocuité.

Étude 1 : Les patients inclus dans les analyses APT et PP ont subi des tests respiratoires à l'urée (UBT) avant et après le traitement pour déceler la présence de *H. pylori*, n = 684 (analyse APT).

Étude 2 : Les patients inclus dans les analyses ITT et PP ont subi des tests UBT et des prélèvements pour culture avant et après le traitement pour déceler la présence de *H. pylori*, n = 514 (analyse ITT).

Tableau 2 Résultats d'études chez des patients *H. pylori*-positifs ayant un ulcère gastro-duodéal actif (analyse ITT).

	Traitement	Taux d'éradication (analyse PP)	Taux de guérison de l'ulcère (après le traitement)	Pourcentage de patients en rémission (6 mois après l'arrêt du traitement)
Étude 3	20 mg d'oméprazole + 1000 mg d'amoxicilline + 500 mg de clarithromycine, tous 2 fois par jour, pendant 1 semaine	78 % (87 %)	92 %	88 %
	20 mg d'oméprazole + 400 mg* de métronidazole + 250 mg de clarithromycine, tous 2 fois par jour, pendant 1 semaine	85 % (92 %)	94 %	92 %
Étude 4	20 mg d'oméprazole + 1000 mg d'amoxicilline + 500 mg de clarithromycine, tous 2 fois par jour, pendant 1 semaine	79 % (83 %)	94 %	83 %
	20 mg d'oméprazole + 400 mg* de métronidazole + 250 mg de clarithromycine, tous 2 fois par jour, pendant 1 semaine	86 % (93 %)	96 %	92 %

*Une dose de 500 mg de métronidazole semble équivalente à une dose de 400 mg quant à l'efficacité et à l'innocuité.

Étude 3 : Les patients atteints d'un ulcère duodéal, inclus dans l'analyse ITT, ont subi des tests UBT et des tests histologiques avant et après le traitement pour déceler la présence de *H. pylori*, n = 146 (analyse ITT).

Étude 4 : Les patients atteints d'un ulcère gastrique, inclus dans l'analyse ITT, ont subi des tests UBT et des tests histologiques avant et après le traitement pour déceler la présence de *H. pylori*, n = 145 (analyse ITT).

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'oméprazole, aux benzimidazoles substitués ou à l'un des composants du médicament (voir RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES).

MISES EN GARDE

Si l'on soupçonne la présence d'un ulcère gastrique, on doit écarter la possibilité d'une tumeur maligne avant d'amorcer un traitement par l'oméprazole, car un traitement par l'oméprazole pourrait atténuer les symptômes et retarder le diagnostic.

L'administration concomitante d'oméprazole et d'atazanavir et de nelfinavir n'est pas recommandée (voir PRÉCAUTIONS, 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 d'entretien 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 PRÉCAUTIONS, 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 PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

Grossesse

L'innocuité de l'oméprazole chez la femme enceinte reste à établir. Il ne faut pas administrer d'oméprazole aux femmes enceintes à moins que les avantages escomptés ne l'emportent sur les risques potentiels.

Allaitement

On ignore si l'oméprazole est sécrété dans le lait maternel. Il ne faut pas administrer d'oméprazole aux femmes qui allaitent à moins qu'un tel traitement ne soit jugé essentiel.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de l'oméprazole chez les enfants n'ont pas encore été établies.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Des cas de colite pseudomembraneuse ont été associés à la prise de presque tous les agents antibactériens, y compris la clarithromycine et l'amoxicilline, qui sont utilisées en association avec les IPP dans l'éradication de *H. pylori*, 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 modérées 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, notamment par la prise d'un inhibiteur de la pompe à protons, est associée à une hausse du nombre de bactéries gastriques normalement présentes dans le tube digestif. Le traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut entraîner une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales par *Salmonella* et *Campylobacter*, par exemple, et possiblement par *Clostridium difficile*.

Personnes âgées

On a constaté 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) chez les personnes âgées. En règle générale, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 20 mg chez les personnes âgées (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Personnes âgées (> 71 ans) : Il faut sopeser les bienfaits des IPP en regard du risque accru de fractures étant donné que les patients de cette catégorie peuvent être déjà à risque élevé de fractures liées à l'ostéoporose. Si l'utilisation d'IPP est nécessaire, les patients doivent être pris en charge avec prudence selon les lignes directrices de traitement établies (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et EFFETS INDÉSIRABLES).

Insuffisance hépatique

On a observé une augmentation de 75 % de la biodisponibilité, 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) chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Ces patients ont bien toléré la dose de 20 mg d'oméprazole 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 personnes atteintes d'une affection hépatique grave (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance rénale

L'élimination de l'oméprazole sous forme inchangée ne varie pas chez les patients atteints d'insuffisance rénale; il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la dose chez ces patients (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Cancérogenèse

Une étude de 24 mois sur le pouvoir cancérogène 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 ne s'est développée. On n'a noté aucun carcinoïde 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 TOXICOLOGIE). On a fait des observations similaires après l'administration d'antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine et également chez des rats ayant subi une ablation partielle du fundus.

Le traitement à court terme et le traitement à long terme, jusqu'à 6 ans chez un nombre limité de patients, avec de l'oméprazole n'ont pas produit de modifications pathologiques significatives 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, d'autres troubles électrolytiques accompagnant l'hypomagnésémie, ont aussi été signalés dans la littérature.

Carence en cyanocobalamine (vitamine B12) : L'usage prolongé d'IPP pourrait nuire à l'absorption de la vitamine B12 liée aux protéines et pourrait contribuer à l'apparition d'une carence en cyanocobalamine (vitamine B12).

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Fracture osseuse : Plusieurs études par observation publiées portent à croire que le traitement par un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) pourrait être associé à une augmentation du risque de fractures de la hanche, du poignet ou de la colonne liées à l'ostéoporose. Le risque de fractures a été plus important chez les patients ayant reçu une dose élevée, définie comme plusieurs doses quotidiennes d'IPP, et chez ceux dont le traitement était prolongé (un an ou plus). Lors d'un traitement par un IPP, les patients devraient recevoir la plus faible dose possible pendant la plus courte durée possible, selon l'affection traitée. Les patients à risque de fractures liées à l'ostéoporose doivent être pris en charge selon les lignes directrices de traitement établies (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et EFFETS INDÉSIRABLES).

Interactions médicamenteuses

L'inhibition de l'acide gastrique durant le traitement par l'oméprazole et d'autres inhibiteurs de la pompe à protons pourrait réduire ou accroître l'absorption des médicaments dont l'absorption est dépendante du pH intragastrique. Ainsi, on peut s'attendre à ce que l'absorption de médicaments comme le kétoconazole, l'itraconazole et l'erlotinib peut 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. On a évalué la pharmacocinétique des médicaments suivants, qui sont aussi métabolisés par le système du cytochrome P450, au cours de leur emploi concomitant avec l'oméprazole chez l'homme : 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.

*non commercialisé au Canada

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 CYP 3A4, 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.

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, on n'a relevé aucun changement significatif de la clairance lorsque la dose était de 30 mg une fois par jour pendant 14 jours.

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 d'entretien 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.

L'importance clinique de cette interaction demeure toutefois incertaine. Une étude prospective randomisée (incomplète, réalisée auprès de 3760 patients et comparant un placebo à 20 mg d'oméprazole chez des sujets traités par du clopidogrel et de l'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 autres 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 CV 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'oméprazole 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 (oméprazole et AAS), sans doute en raison de l'administration concomitante d'une faible dose d'AAS (voir MISES EN GARDE).

Diazépam, phénytoïne, warfarine (ou autres antagonistes de la vitamine K) et cilostazol*

Comme l'oméprazole est métabolisée 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

Diazépam

Après l'administration répétée de doses unquotidiennes de 40 mg d'oméprazole, la clairance du diazépam avait diminué de 54 %; à une dose de 20 mg d'oméprazole, la diminution correspondante était de 26 %.

Warfarine (ou autres antagonistes de la vitamine K)

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. On a également noté un léger accroissement, quoique statistiquement significatif (11 %), de l'effet anticoagulant de la warfarine. Chez les patients prenant de la warfarine ou un autre antagoniste de la vitamine K, il est recommandé de surveiller le rapport normalisé international (RNI) et il pourrait être nécessaire de réduire la dose de warfarine (ou de tout autre antagoniste de la vitamine K). 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.

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 de la phénytoïne en concomitance n'ont pas été modifiées de façon significative. On n'a également noté aucun changement dans l'excrétion urinaire de la phénytoïne et de son principal métabolite.

Après l'administration d'une seule dose de 40 mg d'oméprazole par voie intraveineuse et par voie orale, à de jeunes volontaires sains, la clairance de la phénytoïne a diminué 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 augmenté de 27 %. Ainsi, l'oméprazole semble provoquer une inhibition proportionnelle à la dose de l'élimination de la phénytoïne.

On recommande de surveiller les patients recevant de la phénytoïne et de la warfarine (ou tout autre antagoniste de la vitamine K) afin de déterminer s'il y a lieu d'ajuster la posologie de ces médicaments lorsqu'ils sont pris en concomitance avec l'oméprazole. Les résultats de diverses études sur les interactions médicamenteuses entre l'oméprazole 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).

*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

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 en bonne et due forme sur les interactions médicamenteuses entre le méthotrexate et les IPP n'a été effectuée (voir MISES EN GARDE).

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'ASC, la C_{max} et la C_{min} de ce dernier. 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. Pour d'autres antirétroviraux comme le saquinavir, on a rapporté une hausse des taux sériques. On a également signalé que les taux sériques de certains antirétroviraux demeuraient inchangés lors de leur administration concomitante avec l'oméprazole (voir MISES EN GARDE).

Tacrolimus

Même si aucune étude clinique n'a été menée, il existe une possibilité que l'administration concomitante d'oméprazole et de tacrolimus pourrait faire augmenter les concentrations sériques du tacrolimus.

Théophylline

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

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.

Digoxine

L'absorption de la digoxine peut augmenter au cours d'un traitement avec l'oméprazole ou avec 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).

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, on n'a observé aucun effet sur les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du métoprolol à la suite d'un traitement concomitant avec 40 mg d'oméprazole par jour.

Lidocaïne

Après l'administration intraveineuse d'une dose unique de lidocaïne, précédée d'un traitement d'une semaine avec 40 mg d'oméprazole une fois par jour, on n'a noté aucune interaction avec la lidocaïne ou son métabolite actif, la MEGX. De même, on n'a observé aucune interaction entre l'oméprazole et la lidocaïne ou la MEGX sur les variables pharmacocinétiques.

Quinidine

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

Éthanol

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

Piroxicam, diclofénac et naproxen

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 naproxen, à l'état d'équilibre.

Antiacides

On n'a rapporté aucune interaction avec les antiacides pris en concomitance.

Aliments

On n'a noté aucune interaction avec les aliments.

Analyses de laboratoire

Pendant un traitement avec un antisécrétoire, quel que soit l'agent, 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.

Autres interactions

Comme il a été démontré avec les autres IPP, la prise prolongée pourrait compromettre l'absorption de vitamine B₁₂ liée aux protéines et pourrait contribuer à l'apparition d'une carence en vitamine B₁₂.

EFFETS INDÉSIRABLES

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. Des manifestations indésirables ont été notées au cours d'essais cliniques contrôlés menés chez 2 764 sujets traités avec l'oméprazole et au cours de traitements réguliers. Lors d'un essai clinique contrôlé, la prévalence des manifestations indésirables attribuables à des doses de 40 mg d'oméprazole administrées une fois par jour était comparable à celle du groupe placebo. On n'a relevé aucune différence significative dans la prévalence des manifestations indésirables entre l'oméprazole et des antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine lors d'études comparatives à court terme, réalisées en double insu. Pendant le traitement à l'oméprazole, une analyse en profondeur des variables de laboratoire n'a révélé aucune modification significative ou jugée importante sur le plan clinique.

Les manifestations indésirables suivantes ont été rapportées (à une fréquence supérieure à 1 %) chez des sujets traités avec l'oméprazole dans le cadre de situations cliniques contrôlées : diarrhée (2,8 %), céphalées (2,6 %), flatulence (2,3 %), douleurs abdominales (1,7 %), constipation (1,3 %) et étourdissements/vertige (1,1 %).

Les manifestations indésirables figurant dans la liste ci-dessous ont été signalées dans le cadre d'études cliniques ou au cours de traitements réguliers avec le médicament. Les définitions suivantes ont été utilisées pour qualifier la fréquence des manifestations : fréquentes : > 1/100; peu fréquentes : > 1/1000 et < 1/100; rares : < 1/1000 et très rares : < 1/10000.

Troubles du système nerveux central et périphérique : Fréquents : céphalées. Peu fréquents : étourdissements, paresthésie, somnolence, insomnie et vertige. Rares : confusion mentale réversible, agitation, agressivité, dépression et hallucinations se produisant surtout chez des personnes gravement malades.

Troubles endocriniens : Rares : gynécomastie.

Troubles gastro-intestinaux : Fréquents : diarrhée, constipation, douleurs abdominales, nausées et vomissements et flatulence. Rares : sécheresse de la bouche, stomatite, candidose du tube digestif et colite microscopique.

Troubles hématologiques : Rares : leucopénie, thrombocytopénie, agranulocytose et pancytopenie.

Troubles hépatiques : Peu fréquents : élévation des enzymes hépatiques. Rares : encéphalopathie chez des patients déjà atteints d'une affection hépatique grave, hépatite accompagnée ou non d'ictère et insuffisance hépatique.

Troubles musculosquelettiques : Rares : arthralgie, faiblesse musculaire et myalgie.

Troubles de la peau : Peu fréquents : éruptions cutanées, dermatite et/ou prurit, et urticaire. Rares : photosensibilité, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulbeuse avec épidermolyse et alopecie.

Autres : Peu fréquents : malaises, réactions d'hypersensibilité incluant urticaire. Rares : réactions d'hypersensibilité incluant oedème de Quincke, fièvre, bronchospasme, néphrite interstitielle et choc anaphylactique, transpiration accrue, oedème périphérique, vision brouillée, altération du goût et hyponatrémie. Très rare : hypomagnésémie (une hypomagnésémie grave peut entraîner une hypocalcémie).

Traitement d'association en vue de l'éradication de H. pylori : Les manifestations indésirables suivantes ont été observées (à une fréquence supérieure à 1 %) au cours d'essais cliniques contrôlés auprès de 493 patients qui recevaient de l'oméprazole, de l'amoxicilline et de la clarithromycine : diarrhée (28 %), altération du goût (15 %), céphalées (5 %), flatulence (4 %), nausées (3 %), douleurs abdominales (2 %), hausse des taux d'ALT (1 %), douleurs épigastriques (1 %), pharyngite (1 %) et glossite (1 %).

Les manifestations indésirables suivantes ont été observées (à une fréquence supérieure à 1 %) au cours d'essais cliniques contrôlés auprès de 494 patients recevant de l'oméprazole, du métronidazole et de la clarithromycine : altération du goût (14 %), diarrhée (13 %), céphalées (6 %), hausse des taux d'ALT (6 %), flatulence (5 %), nausées (5 %), hausse des taux d'AST (5 %), dyspepsie (3 %), sécheresse de la bouche (2 %), étourdissements/vertige (2 %), douleurs épigastriques (1 %), pharyngite (1 %), éructations (1 %) et fatigue (1 %).

Troubles gastro-intestinaux : L'arrêt d'un traitement prolongé par un IPP peut entraîner l'aggravation des symptômes liés à l'acidité et une hypersécrétion acide de rebond.

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : De l'ostéoporose et des fractures liées à l'ostéoporose ont été rapportées en lien avec l'administration de plusieurs doses quotidiennes d'IPP et un traitement prolongé par IPP.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

Ne disposant présentement d'aucune information sur les effets des doses élevées chez l'homme, on ne peut recommander de traitement spécifique dans ces cas. La prise orale de doses uniques allant jusqu'à 400 mg d'oméprazole 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. On doit éliminer du tractus gastro-intestinal toute substance non absorbée et surveiller étroitement le patient.

La DL₅₀ d'oméprazole administrée par voie orale à des rats et à des souris mâles et femelles était supérieure à 4000 mg/kg. Chez les chiens, le seul signe de toxicité aiguë était des vomissements qui se sont produits à des doses de 600 mg/kg environ (voir TOXICOLOGIE).

Avant d'utiliser le omeprazole en association avec des antibiotiques, il faut consulter les renseignements thérapeutiques ou la monographie de ces antibiotiques.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Lors d'un traitement par un IPP, les patients devraient recevoir la plus faible dose possible pendant la plus courte durée possible, selon l'affection traitée.

Ulcère duodéal

Traitement aigu : La dose recommandée par voie orale chez les adultes est de 20 mg, une fois par jour. La guérison survient habituellement en deux semaines. Si l'ulcère n'est pas guéri après ce traitement initial, on recommande une période additionnelle de traitement de deux semaines.

Ulcère réfractaire : Dans les cas d'ulcère duodéal réfractaire aux autres schémas thérapeutiques, la dose recommandée chez les adultes est de 20 mg ou 40 mg, une fois par jour. La guérison se produit habituellement en quatre semaines chez ces patients.

Traitement d'entretien de l'ulcère duodéal : Plus de 95 % des patients atteints d'un ulcère duodéal sont *H. pylori*-positifs et devraient recevoir un traitement d'éradication, tel que décrit plus loin. Un faible pourcentage des patients qui sont *H. pylori*-négatifs subiront une récurrence et auront besoin d'un traitement d'entretien avec un agent antisécrétoire. La dose recommandée d'oméprazole est de 10 mg une fois par jour, avec augmentation à 20-40 mg une fois par jour, au besoin.

Ulcère gastrique

Traitement aigu : La dose recommandée chez les adultes est de 20 mg, une fois par jour. L'ulcère est habituellement guéri en quatre semaines. S'il n'est pas guéri après ce traitement initial, on recommande une période additionnelle de traitement de quatre semaines.

Ulcère réfractaire : Dans les cas d'ulcère gastrique réfractaire aux autres schémas thérapeutiques, la dose recommandée chez les adultes est de 40 mg, une fois par jour. La guérison se produit habituellement en 8 semaines chez ces patients.

Traitement d'entretien de l'ulcère gastrique : Environ 80 % des patients atteints d'un ulcère gastrique sont *H. pylori*-positifs et devraient recevoir un traitement d'éradication, tel que décrit plus loin. Un faible pourcentage des patients qui sont *H. pylori*-négatifs subiront une récurrence et auront besoin d'un traitement d'entretien avec un agent antisécrétoire. La dose recommandée de d'oméprazole est de 20 mg une fois par jour, avec augmentation à 40 mg une fois par jour, au besoin.

Ulcères duodéal ou gastrique associés aux AINS

On n'a pas encore établi si l'éradication de *H. pylori* chez les patients dont l'ulcère est associé à la prise d'AINS pouvait avoir un effet prophylactique bénéfique.

Traitement aigu : La dose recommandée chez les adultes atteints d'un ulcère duodéal ou d'un ulcère gastrique associé aux AINS est de 20 mg, une fois par jour. Les symptômes sont soulagés rapidement et l'ulcère est habituellement guéri en quatre semaines. S'il n'est pas guéri après ce traitement initial, on recommande une période additionnelle de traitement de quatre semaines.

Traitement d'entretien : La dose recommandée pour la prévention des récurrences chez les adultes atteints d'un ulcère duodéal ou d'un ulcère gastrique associé aux AINS est de 20 mg une fois par jour, pendant une période allant jusqu'à 6 mois.

Œsophagite par reflux

Traitement aigu : La dose recommandée chez les adultes est de 20 mg, une fois par jour. Dans la majorité des cas, la guérison se produit en quatre semaines. Si l'œsophagite par reflux n'est pas guérie après ce traitement initial, on recommande une période additionnelle de traitement de quatre semaines.

Œsophagite par reflux réfractaire : Dans les cas d'œsophagite par reflux réfractaire aux autres schémas thérapeutiques, la dose recommandée chez les adultes est de 40 mg, une fois par jour. La guérison se produit habituellement en huit semaines.

Traitement d'entretien de l'œsophagite par reflux : Pour le traitement prolongé, une fois l'œsophagite par reflux guérie, une dose de 10 mg d'oméprazole administrée une fois par jour s'est révélée efficace dans des études cliniques contrôlées d'une durée de 12 mois, et en traitement d'entretien continu chez un nombre limité de patients, sur une période allant jusqu'à 6 ans. S'il y a récurrence, on peut augmenter la dose d'oméprazole à 20-40 mg, une fois par jour.

Reflux gastro-œsophagien symptomatique (c.-à-d. brûlements d'estomac et régurgitations)

La dose recommandée chez les adultes est de 20 mg, une fois par jour. Le soulagement des symptômes devrait se produire rapidement. Si les symptômes ne sont pas soulagés après quatre semaines, il est recommandé de faire passer d'autres tests au patient. Il faut envisager l'individualisation du traitement, car certains patients réagissent bien à 10 mg une fois par jour. On recommande une dose de 10 mg une fois par jour pour maintenir le soulagement des symptômes chez les adultes atteints de reflux gastro-œsophagien (c.-à-d. brûlements d'estomac et régurgitations).

Syndrome de Zollinger-Ellison

La dose pour le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison varie d'un patient à l'autre.

On recommande une dose initiale de 60 mg, une fois par jour. Des doses de 20 à 120 mg par jour ont produit une maîtrise adéquate chez plus de 90 % des patients qui présentaient la forme grave de ce syndrome et ne répondaient pas adéquatement à d'autres traitements. Les doses de plus de 80 mg devraient être divisées en deux prises par jour. Il importe d'ajuster les doses en fonction des besoins individuels du patient et de poursuivre le traitement tant et aussi longtemps qu'il est cliniquement indiqué. On a administré des doses allant jusqu'à 120 mg, trois fois par jour.

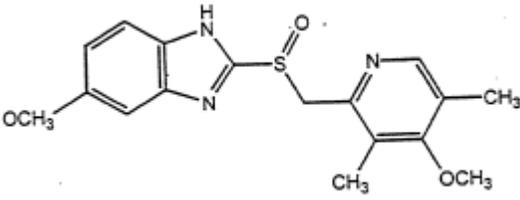
Insuffisance rénale : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir PRÉCAUTIONS).

Insuffisance hépatique : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. La dose quotidienne ne doit pas dépasser 20 mg (voir PRÉCAUTIONS).

Personnes âgées : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les personnes âgées. La dose quotidienne ne doit pas dépasser 20 mg (voir PRÉCAUTIONS).

Il faut avaler les capsules entières, avec suffisamment d'eau.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse	
Dénomination commune	oméprazole
Nom chimique	5-méthoxy-2- { [(4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridinyl)méthyl]-sulfinyl} - 1H-benzimidazole
Formule développée	 <p>The image shows the chemical structure of omeprazole. It consists of a benzimidazole ring system on the left, with a methoxy group (OCH₃) at the 5-position. This is connected via a sulfinyl group (-S(=O)-) to a methylene group (-CH₂-), which is further connected to a pyridine ring. The pyridine ring has a methoxy group (OCH₃) at the 4-position and two methyl groups (CH₃) at the 3 and 5 positions.</p>
Formule moléculaire	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃ S
Masse moléculaire	345,42 g/mol
Description	L'oméprazole est une substance cristalline, non hygroscopique qui fond et se décompose entre 150°C et 160°C. La substance est soluble dans le dichlorométhane, légèrement soluble dans le méthanol et dans l'alcool et très légèrement soluble dans l'eau. Le pKa du benzimidazole est de 8,8 et celui de l'ion pyridinium est de 4,0.

Composition

Ingrédient actif : Oméprazole

Ingrédients non médicinaux :

<i>Composition des excipients à l'intérieur des capsules de 10 mg et de 20 mg</i>
Sphères de sucre
*Surelease® E-7-7050 (dispersion aqueuse d'éthylcellulose)
Talc
Dispersion de copolymère d'acide méthacrylique (Eudragit L 30 D)
Citrate d'éthyle (Eudraflex)
Hydroxypropylméthylcellulose (hypromellose 2910)
Dioxyde de titane
<i>Composition des tuniques des capsules de 10 mg et de 20 mg</i>
Oxyde de fer rouge FDA/E172
Dioxyde de titane
Gélatine

*Les solides Surelease® E-7-7050 sont composés d'éthylcellulose, de sébacate de dibutyle, d'acide oléique, de silice pyrogénique et d'hydroxyde d'ammonium.

Recommandations d'entreposage et de stabilité

Conserver à une température ambiante contrôlée (15 à 25 °C), à l'abri de la lumière et de l'humidité.

FORMES POSOLOGIQUES DISPONIBLES

Q-OMEPRAZOLE en capsules de 10 mg à libération retardée, USP, est formé de deux parties de gélatine dure, dont la partie supérieure est de couleur rose foncé No. 3 opaque, et la partie inférieure est de couleur rose foncé opaque, emboîtées l'une dans l'autre et remplies de billes blanches à blanchâtre avec **MYLAN** sur **OM 10** imprimé en encre noire sur l'axe des deux parties de la capsule.

Q-OMEPRAZOLE en capsules de 20 mg à libération retardée, USP, est formé de deux parties de gélatine dure, dont la partie supérieure est de couleur rouge brun No. 2 opaque, et la partie inférieure est de couleur rose pâle opaque, emboîtées l'une dans l'autre et remplies de billes blanches à blanchâtre avec **MYLAN** sur **OM 20** imprimé en encre noire sur l'axe des deux parties de la capsule.

Les capsules de 10 mg à libération retardée sont offertes dans des flacons PEHD de 30 et les capsules de 20 mg à libération retardée sont offertes dans des flacons PEHD de 30, 100 et 500.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS SUR

Pr Q-OMEPRAZOLE

(oméprazole en capsules à libération retardée)

Veillez lire ce dépliant attentivement. Il contient des renseignements généraux sur Q-OMEPRAZOLE qui viennent s'ajouter aux conseils plus spécifiques de votre médecin ou de votre pharmacien.

À QUOI SERT Q-OMEPRAZOLE ET COMMENT AGIT-IL ?

Q-OMEPRAZOLE est le nom commercial d'un médicament appelé oméprazole.

Q-OMEPRAZOLE est employé le plus souvent pour traiter :

- les ulcères d'estomac ou les ulcères duodénaux, dont les ulcères causés par une infection due à une bactérie appelée *Helicobacter pylori*;
- les ulcères causés par vos médicaments contre la douleur et les problèmes d'articulation (ulcères duodénaux et ulcères gastriques associés aux AINS);
- l'oesophagite par reflux (dommages aux tissus causés par la montée du contenu acide de l'estomac dans l'oesophage);
- et les symptômes du reflux gastrique, tels que les brûlures d'estomac et les régurgitations.

On peut également utiliser Q-OMEPRAZOLE pour des maladies rares comme le «syndrome de Zollinger-Ellison», où l'estomac produit de grandes quantités d'acide. Q-OMEPRAZOLE agit en réduisant la quantité d'acide sécrété par l'estomac. Cela aide à traiter les problèmes liés à l'acidité gastrique et aux bactéries présentes dans l'estomac.

Votre médecin vous aura expliqué pourquoi vous devez recevoir Q-OMEPRAZOLE et vous aura indiqué la dose à prendre. Suivez ses instructions attentivement. Elles pourraient être différentes de celles contenues dans ce dépliant.

QUE CONTIENNENT LES CAPSULES Q-OMEPRAZOLE?

Chaque capsule Q-OMEPRAZOLE contient de l'oméprazole comme ingrédient actif. Il contient aussi les ingrédients non médicinaux suivants (par ordre alphabétique) : acide oléique, citrate d'éthyle, copolymère d'acide méthacrylique, dioxyde de titane, éthylcellulose, hydroxyde d'ammonium, hydroxypropylméthylcellulose, sébacate de dibutyle, silice pyrogénique, sphères de sucre, talc. La tunique des capsules de 10 mg et 20 mg contient de l'oxyde de fer rouge FDA/E172, du dioxyde de titane et de la gélatine.

Vérifiez auprès de votre médecin si vous croyez être allergique à l'une de ces substances.

QUE DIRE À MON MÉDECIN AVANT DE COMMENCER À PRENDRE Q-OMEPRAZOLE ?

Avisez votre médecin :

- de tous les problèmes de santé dont vous souffrez maintenant ou avez souffert par le passé;
- de tout problème hépatique grave dont vous souffrez maintenant ou avez souffert par le passé;
- tous les autres médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sans ordonnance. L'effet des médicaments peut être modifié si Q-OMEPRAZOLE est pris en même temps que certains médicaments utilisés pour prévenir les infections fongiques (itraconazole, kétoconazole, voriconazole), l'anxiété (diazépam), l'épilepsie (phénytoïne), les caillots sanguins (warfarine ou autres inhibiteurs de la vitamine K), le rejet de greffes (tacrolimus), une mauvaise circulation dans les jambes (cilostazol*) et les problèmes cardiaques (digoxine), ainsi que chez les patients qui reçoivent un traitement contre la tuberculose (rifampine) et ceux qui prennent du millepertuis (*hypericum perforatum*) ou un certain type de médicaments contre le cancer (erlotinib ou tout autre agent anticancéreux appartenant à la même classe);
- si vous prenez des médicaments contre le VIH. Q-OMEPRAZOLE peut diminuer l'efficacité de certains médicaments utilisés dans le traitement du VIH; l'atazanavir et le nelfinavir ne doivent pas être utilisés en concomitance avec Q-OMEPRAZOLE;
- si vous prenez de fortes doses de méthotrexate (un médicament utilisé à fortes doses pour traiter le cancer), il pourrait être nécessaire d'interrompre temporairement le traitement par Q-OMEPRAZOLE;
- si vous prenez du clopidogrel, un médicament utilisé pour la prévention de caillots sanguins. Q-OMEPRAZOLE pourrait interagir avec celui-ci; par conséquent, l'emploi de Q-OMEPRAZOLE avec le clopidogrel devrait être évité;
- si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir, ou si vous allaitez.

*non commercialisé au Canada

DANS QUELLES CIRCONSTANCES Q-OMEPRAZOLE NE DEVRAIT PAS ÊTRE UTILISÉ ?

Si vous êtes allergique à l'oméprazole ou à l'un des autres ingrédients contenus dans Q-OMEPRAZOLE (voir Que contiennent les capsules Q-OMEPRAZOLE?).

COMMENT FAUT-IL PRENDRE Q-OMEPRAZOLE ?

Prenez toutes les doses de Q-OMEPRAZOLE tel que recommandé par votre médecin, même si vous vous sentez bien. Il faut prendre le médicament chaque jour pour aider à guérir les zones endommagées. En général, dans les cas de maladie aiguë, la dose recommandée est de 10 à 40 mg une fois par jour, pendant 2 à 8 semaines. Il se peut que votre médecin vous conseille de continuer à prendre de 10 à 40 mg de Q-OMEPRAZOLE pour maîtriser les symptômes de reflux ou prévenir les rechutes de l'œsophagite par reflux, ou 20 mg de Q-OMEPRAZOLE pour prévenir le retour des ulcères si vous devez poursuivre votre traitement avec des médicaments contre la douleur et les problèmes d'articulation.

Continuez de prendre Q-OMEPRAZOLE jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter. Même si vous commencez à vous sentir mieux après quelques jours, vos symptômes peuvent

revenir si le traitement est arrêté trop tôt. Il faut prendre Q-OMEPRAZOLE pour toute la durée du traitement afin d'aider à corriger les problèmes liés à l'acidité.

Si vous oubliez de prendre une dose de Q-OMEPRAZOLE et vous en rendez compte moins de 12 heures après, prenez cette dose le plus tôt possible. Revenez ensuite à votre horaire régulier. Mais s'il s'est écoulé plus de 12 heures, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose.

On peut prendre Q-OMEPRAZOLE avec des aliments ou à jeun.

NE PAS OUVRIR, DIVISER, ÉCRASER OU MÂCHER LA CAPSULE.

Y A-T-IL DES EFFETS SECONDAIRES ?

Comme tout médicament, Q-OMEPRAZOLE peut causer des effets secondaires chez certaines personnes. Ces effets secondaires sont habituellement légers et disparaissent peu de temps après le début du traitement par Q-OMEPRAZOLE.

Consultez votre médecin si vous souffrez d'un de ces effets ou si vous avez d'autres symptômes inhabituels ou inattendus. Il est possible que ces derniers ne soient pas causés par Q-OMEPRAZOLE dans votre cas, mais seul un médecin pourra évaluer la situation.

Effets secondaires fréquents (fréquence supérieure ou égale à 1 patient sur 100) :

- Mal de tête, diarrhée, constipation, douleurs abdominales, nausées et vomissements et excès de gaz dans l'estomac (flatulence).

Effets secondaires peu fréquents (fréquence supérieure ou égale à 1 patient sur 1000, mais moins de 1 patient sur 100) :

- Étourdissements, sensation de déplacement ou impression que les choses bougent autour de soi (vertige), troubles du sommeil, somnolence, sensation de brûlure/de chatouillement/ d'engourdissement, réactions de la peau (comme éruption cutanée, dermatite, démangeaisons et/ou urticaire) et sensation de malaise.

Effets secondaires rares (fréquence de moins de 1 patient sur 1000) :

- Sécheresse de la bouche, inflammation dans la bouche, infection fongique dans le tube digestif, troubles des reins et du foie (p. ex. inflammation des reins, inflammation du foie avec ou sans jaunisse, insuffisance du foie), troubles du sang (nombre réduit de globules dans le sang, faible taux sanguin de sodium), inflammation de l'intestin (causant la diarrhée), douleur dans les articulations et les muscles, faiblesse musculaire, grossissement des seins chez les hommes, sensibilité à la lumière du soleil, réactions de la peau graves, perte de cheveux, réactions d'hypersensibilité (allergies) (tels enflure des tissus, fièvre, inconfort/oppression dans la poitrine et choc anaphylactique), transpiration accrue, vision brouillée et troubles du goût. Si vous souffrez déjà d'une maladie du foie grave, vous pourriez ressentir les symptômes suivants : désorientation/agressivité/confusion/baisse du niveau de conscience. Si votre état est très grave, vous pourriez ressentir de la confusion, de la nervosité, de la dépression ou vous

pourriez avoir des hallucinations.

Parmi les effets secondaires très rares qui peuvent survenir (fréquence de moins de 1 patient sur 10 000) figure un faible taux sanguin de magnésium (pouvant entraîner un faible taux sanguin de calcium).

L'emploi prolongé d'inhibiteurs de la pompe à protons peut entraîner un faible taux sanguin de magnésium chez certaines personnes. D'ailleurs, lorsque le taux sanguin de magnésium est inférieur à la normale, on a signalé dans la littérature que cette situation peut aussi mener à un faible taux sanguin de calcium et de potassium.

Traitement d'association avec des antibiotiques :

Si vous éprouvez des symptômes comme une diarrhée grave (sanglante ou aqueuse et répétée), accompagnée ou non de fièvre et de sensibilité ou de douleur abdominale, il est possible que vous présentiez une inflammation de l'intestin causée par une infection bactérienne (*Clostridium difficile*). Dans ce cas, communiquez immédiatement avec votre médecin ou votre pharmacien et cessez de prendre le traitement d'association.

Comme pour les autres inhibiteurs de la pompe à protons, l'arrêt d'un traitement prolongé par Q-OMEPRAZOLE peut entraîner une hausse de la sécrétion d'acide par l'estomac et des symptômes liés à l'acidité. Lorsque vous mettez fin à votre traitement par Q-OMEPRAZOLE, suivez attentivement les directives de votre médecin.

Parlez à votre professionnel de la santé de votre risque de fracture osseuse si vous prenez Q-OMEPRAZOLE pendant une longue période. Les personnes qui prennent plusieurs doses quotidiennes d'un inhibiteur de la pompe à protons pendant une longue période (un an ou plus) peuvent être plus à risque de fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne. Vous devez prendre Q-OMEPRAZOLE en suivant exactement les directives de votre médecin.

L'usage prolongé d'inhibiteurs de la pompe à protons peut empêcher l'absorption normale de la vitamine B12 des aliments et pourrait entraîner une carence en vitamine B12. Vous devez prendre Q-OMEPRAZOLE en suivant exactement les directives de votre médecin.

D'autres effets indésirables imprévisibles peuvent se produire dans de rares cas. Si vous ressentez des effets inconfortables ou inhabituels pendant le traitement avec Q-OMEPRAZOLE, parlez-en immédiatement à votre médecin ou à votre pharmacien.

QUE FAIRE EN CAS DE SURDOSAGE ?

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

Aucun symptôme grave n'a été observé chez des patients qui ont pris des doses pouvant atteindre 400 mg.

COMMENT FAUT-IL CONSERVER Q-OMEPRAZOLE ?

Conserver les capsules dans leur emballage jusqu'à la prise de la dose. Sinon, l'humidité de l'air pourrait endommager les capsules.

Assurez-vous de toujours garder Q-OMEPRAZOLE hors de la portée des enfants. Conservez le flacon à température ambiante (15 à 30 °C). Ne rangez pas Q-OMEPRAZOLE dans l'armoire à pharmacie de la salle de bains ou dans tout autre endroit chaud ou humide. Gardez à l'abri de la lumière.

Ne prenez pas les capsules Q-OMEPRAZOLE après la date de péremption inscrite sur l'emballage.

Remarque importante :

Ce dépliant vous prévient de certaines situations où vous devez appeler le médecin. Si vous ressentez des symptômes qui pourraient indiquer des problèmes intestinaux ou gastriques plus sérieux, communiquez immédiatement avec votre médecin. De tels symptômes pourraient comprendre ceux qui suivent : de la difficulté à avaler, une perte de poids non voulue, des vomissements de nourriture ou de sang ou des selles noires ou teintées de sang. Aussi, d'autres situations imprévisibles peuvent survenir. Rien dans ce dépliant ne vous empêche de communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien pour leur poser des questions ou leur faire part de vos inquiétudes au sujet de Q-OMEPRAZOLE.

REMARQUE : Ces RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS renferment l'information la plus récente qui était disponible au moment de l'impression du présent dépliant.

Ce document, de même que la monographie complète du produit, préparé pour les professionnels de la santé est disponible en communiquant avec le sponsor, QD Pharmaceuticals ULC, au : 1-800-661-3429.

Dernière révision : le 30 mars 2015

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- En ligne sur le site Web de MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- 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, ou
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies et le Formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>)

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.

ESSAIS CLINIQUES

Études de Biodisponibilité Comparative

Deux études de bioéquivalence ont été menées pour comparer les capsules Q-OMEPRAZOLE DR (oméprazole en capsules à libération retardée) à Losec[®] (oméprazole):

1. Une étude randomisée, croisée, en deux périodes, à dose unique administrée par voie orale, a été menée en insu dans le but de comparer la bioéquivalence de Q-OMEPRAZOLE (oméprazole) en capsules à libération retardée de 20 mg et de Losec[®] (oméprazole) en capsules à libération retardée de 20 mg auprès de trente-et-un (31/32) sujets à jeun, hommes et femmes, normaux et en santé (fourchette d'âge = 20 – 54).
2. Une étude randomisée, croisée, en deux périodes, à dose unique administrée par voie orale, a été menée en insu dans le but de comparer la bioéquivalence de Q-OMEPRAZOLE (oméprazole) en capsules à libération retardée de 20 mg et de Losec[®] (oméprazole) en capsules à libération retardée de 20 mg auprès de soixante-neuf (69/72) sujets alimentés, hommes et femmes, normaux et en santé (fourchette d'âge = 18 – 55).

Les résultats des études de bioéquivalence à jeun et alimentés sont résumés aux Tableaux 3 et 4.

Tableau 3. Résumé des données de biodisponibilité comparative chez les sujets à jeun

Oméprazole 1 x 20 mg À partir de données mesurées Moyenne géométrique ⁺ Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	À L'ÉTUDE	RÉFÉRENCE	Rapport des moyennes géométriques % ⁺	Intervalle de confiance à 90% ⁺
ASC _T (ng/h/mL)	568,35 844,2 (104)	608,86 893,2 (104)	93,4	89,7 – 97,2
ASC _I (ng/h/mL)	575,47 851,7 (104)	615,30 945,2 (101)	93,5	89,6 – 97,6
C _{max} (ng/mL)	301,18 352,5 (57)	357,91 435,5 (64)	84,2	76,4 – 92,7
T _{max} [§] (h)	2,484 (47,2)	2,083 (58,4)		
T _{1/2} [§] (h)	1,025 (43,54)	0,989 (42,63)		

⁺Q-OMEPRAZOLE (oméprazole) en capsules à libération retardée de 20 mg (par QD Pharmaceuticals ULC, Canada).

[†] Losec[®] (oméprazole) en capsules à libération retardée de 20 mg par AstraZeneca Canada Inc. a été acheté au Canada.

[§] Exprimés en tant que moyenne arithmétique (% CV) seulement.

Tableau 4. Résumé des données de biodisponibilité comparative chez les sujets alimentés

Oméprazole 1 x 20 mg À partir de données mesurées Moyenne géométrique ⁺ Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	À L'ÉTUDE	RÉFÉRENCE	Rapport des moyennes géométriques % ⁺	Intervalle de confiance à 90% ⁺
ASC _T (ng/h/mL)	324,08 455,4 (124)	352,09 466,6 (121)	92,0	85,8 – 98,8
ASC _I (ng/h/mL)	334,49 466,9 (128)	357,61 510,7 (122)	93,5	87,4 – 100,1
C _{max} (ng/mL)	102,23 133,8 (74,9)	118,15 140,3 (64,4)	86,5	76,0 – 98,5
T _{max} [§] (h)	7,095 (31,3)	6,254 (29,2)		
T _{1/2} [§] (h)	1,415 (73,3)	1,255 (60,3)		

⁺Q-OMEPRAZOLE (oméprazole) en capsules à libération retardée de 20 mg (par QD Pharmaceuticals ULC, Canada).

[†] Losec[®] (oméprazole) en capsules à libération retardée de 20 mg par AstraZeneca Canada Inc. a été acheté au Canada.

[§] Exprimés en tant que moyenne arithmétique (% CV) seulement.

Les capsules Q-OMEPRAZOLE DR à 20 mg et les capsules Losec[®] à 20 mg capsules se sont révélées bioéquivalentes.

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie animale

Pharmacodynamique

L'oméprazole diffère des inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique présentement sur le marché, comme les antagonistes des récepteurs H_2 de l'histamine ou les agents anticholinergiques, par sa capacité d'inhiber directement l'enzyme gastrique H^+ , K^+ -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 $\mu\text{mol/kg}$ (sous forme de granules gastrorésistants et entérosolubles) a inhibé la sécrétion acide gastrique stimulée par l'histamine d'environ 20 %, 24 heures après la première prise, et de 60 à 65 %, 24 heures après l'administration à l'état d'équilibre. Une fois l'état d'équilibre atteint (après 3 à 5 jours), l'inhibition de la sécrétion acide est demeurée la même, comme l'attestent les études sur des chiens traités pendant des périodes allant jusqu'à 1 an.

Après l'arrêt d'un traitement prolongé, la sécrétion acide se rétablit au même rythme qu'après une dose unique d'oméprazole, parallèlement au rétablissement de l'activité de l' H^+ , K^+ -ATPase dans la muqueuse oxyntique. On n'a pas encore déterminé si ce rétablissement reflète la synthèse *de novo* des molécules d' H^+ , K^+ -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 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 1000 à 3000 pg/mL par rapport à 150 à 200 pg/mL dans le groupe témoin. Chez les chiens, de fortes doses d'oméprazole (28 mg/kg/jour) ont produit une hypergastrinémie marquée (1000 à 2000 pg/mL après l'ingestion d'aliments) par comparaison avec le groupe témoin (100 à 300 pg/mL). On n'a cependant observé aucune hyperplasie des cellules G 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 respiratoire et circulatoire du chien, au repos ou à l'effort. L'oméprazole n'exerce aucune activité anticholinergique ou antihistaminique (récepteurs H_2). Chez le rat, on n'a observé aucun effet sur l'activité locomotrice de base ni sur l'activité exploratrice, 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. On a 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 5 % chez les rats nourris et 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 de 70 % environ et la biodisponibilité orale est de 15 % environ. Après son absorption, l'oméprazole se distribue rapidement dans les sites extravasculaires et se lie à 95 % environ aux protéines plasmatiques. On a étudié par autoradiographie la distribution de l'oméprazole marqué au ^{14}C chez la souris. Initialement, on a trouvé des traces de radioactivité 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 qu'à un faible degré les barrières hémato-encéphalique et placentaire.

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 totale après 72 heures. Les métabolites identifiables représentaient environ 50 % (rats) et 70 % (chiens) de tous les métabolites éliminés en 24 heures, et on retrouvait environ 12 % de la dose administrée chez les deux espèces.

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 dose étaient de 100 à 200 fois inférieures aux concentrations plasmatiques. On ignore si l'oméprazole est excrété dans le lait humain.

Pharmacologie humaine

Pharmacodynamique

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

Tableau 3 Pourcentage d'inhibition du débit acide moyen après des doses orales uniques d'oméprazole.

STIMULUS	TYPE DE SUJET	DOSE D'OMÉPRAZOLE		HEURE(S) APRÈS LA DOSE (h)
		20 mg	80 mg	
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 par voie orale de 20 mg d'oméprazole une fois par jour a entraîné une inhibition rapide de la sécrétion acide gastrique; l'effet maximal a été obtenu dans les 4 premiers jours de traitement. L'oméprazole n'a pas modifié la vidange gastrique.

Une réduction moyenne de l'acidité intragastrique sur 24 heures d'environ 80 % s'est maintenue chez les patients atteints d'un ulcère duodéal. La diminution moyenne du débit acide maximal après stimulation à la pentagastrine était d'environ 70 %, 24 heures après l'administration répétée d'oméprazole à 20 mg. L'oméprazole a entraîné une réduction passagère du débit de pepsine stimulé, avec retour à la normale moins de 4 heures après la prise. L'oméprazole n'a pas modifié la sécrétion du facteur intrinsèque.

Autres effets pharmacodynamiques

On a étudié l'effet de l'oméprazole sur divers systèmes et appareils de l'organisme. On n'a relevé **aucun effet clinique significatif** attribuable au médicament sur les paramètres suivants : *système endocrinien* : concentrations plasmatiques d'insuline, de peptide C, de glucagon, de PTH, des hormones thyroïdiennes ou des hormones sexuelles, concentrations basales de cortisol; *appareil cardiovasculaire* : tension artérielle, fréquence cardiaque, électrocardiogramme; *reins* : clairance rénale de l'acide et des électrolytes; *foie* : enzymes hépatiques. On a cependant signalé une hausse des concentrations des phosphatases alcalines, S-AST et S-ALT, chez certains sujets ayant reçu de l'oméprazole (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Un nombre accru de cellules ECL qui pourrait être lié à une gastrinémie plus élevée a été observé à la fois chez les enfants et les adultes durant un traitement à long terme par l'oméprazole. Ces résultats sont considérés comme dénués d'importance clinique.

Aucun effet cliniquement significatif n'a été constaté sur le SNC.

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 H₂.

Pharmacocinétique

L'oméprazole est absorbé rapidement. Après une dose initiale d'oméprazole par voie orale, environ 35 % du médicament est absorbé dans le tractus gastro-intestinal. Après une semaine de traitement, le pourcentage d'absorption est de 43 %. Ni les aliments ni les antiacides n'ont d'effet sur la biodisponibilité. Après une administration par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 4 heures environ. La demi-vie plasmatique terminale est d'environ 40 minutes, et la clairance plasmatique totale de 0,6 L/minute. Même si l'effet antisécrétoire de l'oméprazole est directement proportionnel à l'ASC, il ne dépend à aucun moment des concentrations plasmatiques.

L'oméprazole se lie à 95 % aux protéines plasmatiques.

De 95 à 100 % des patients atteints d'un ulcère duodénal et 80 % des patients atteints d'un ulcère gastrique sont *H. pylori*-positifs et devraient se voir prescrire un traitement d'éradication. L'éradication de *H. pylori* est associée à la rémission prolongée de l'ulcère gastro-duodénal. En règle générale, le traitement à long terme avec des agents antisécrétoires n'est pas recommandé dans ces cas. Le traitement à long terme avec l'oméprazole est efficace pour la prévention des récurrences des ulcères duodénal ou gastrique, comme l'ont prouvé des études cliniques menées auprès de sujets chez qui l'on n'avait pas établi la présence ou l'absence de *H. pylori*; on peut prescrire un tel traitement pour la minorité de patients qui sont *H. pylori*-négatifs.

On a étudié la biodisponibilité de l'amoxicilline en administration concomitante avec l'oméprazole chez des sujets adultes à jeun et en santé. Lorsqu'on a administré une dose unique de 750 mg d'amoxicilline à des sujets qui avaient reçu des doses répétées de 40 mg d'oméprazole deux fois par jour pendant 3 semaines, on n'a observé aucun changement significatif dans la biodisponibilité de l'amoxicilline (ASC, C_{max}).

On a étudié l'administration concomitante de 500 mg de clarithromycine trois fois par jour et de 40 mg d'oméprazole en gélules une fois par jour chez des sujets adultes à jeun et en santé. On a observé que cette association produisait des augmentations de la demi-vie et de l'ASC₀₋₂₄ de l'oméprazole. L'analyse de tous les patients a montré que l'ASC₀₋₂₄ moyenne de l'oméprazole était 89 % plus élevée et que la moyenne harmonique de la t_{1/2} de l'oméprazole était 34 % plus élevée lorsque l'oméprazole était administré en concomitance avec la clarithromycine que lorsqu'il était administré en monothérapie. Quand la clarithromycine était utilisée en concomitance avec l'oméprazole, la C_{max}, la C_{min} et l'ASC₀₋₈ de la clarithromycine à l'état d'équilibre augmentaient de 10 %, de 27 % et de 15 % respectivement, par rapport aux valeurs obtenues lorsque la clarithromycine était administrée avec un placebo.

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'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 qu'on qualifie 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 on n'a observé aucune tendance vers une accumulation du médicament dans le plasma avec l'administration unquotidienne de ce dernier.

Métaboliseurs lents : On décrit comme métaboliseurs lents les quelque 3 % des personnes de race blanche 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 de l'oméprazole.

Après l'administration d'oméprazole par voie i.v. et par voie orale, on retrouve 80 % de la dose 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.

On a décelé six métabolites urinaires. Les deux principaux sont l'hydroxyoméprazole et l'acide carboxylique correspondant. On a identifié trois métabolites 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 acide.

Chez les personnes âgées, on a constaté 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). 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 doit habituellement pas dépasser 20 mg chez ces patients (voir 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. On a toutefois remarqué 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) chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. 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 PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Tableau 4 Études de toxicité aiguë avec l'oméprazole

ESPÈCE	SEXE	VOIE D'ADMINISTRATION	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	M	per os ^{1*}	> 4000
	F	per os ^{1*}	> 4000
Souris	M	per os ¹	1520
	F	per os ¹	1380
Souris	M	i.v.	83
	F	i.v.	> 100
Rat	M	per os ^{1*}	> 4000
	F	per os ^{1*}	> 4000
Rat	M	per os ¹	> 5010
	F	per os ¹	3320
Rat	M	i.v.	> 40
	F	i.v.	> 40

¹Suspension dans du Methocel[®], sans tampon *Composé à l'essai non micronisé

La dose par voie orale la plus élevée (4000 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[®], la DL₅₀ orale aiguë était d'environ 1500 mg/kg chez la souris; chez le rat mâle, elle était supérieure à la dose maximale (5000 mg/kg) et chez la rate, elle était d'environ 3000 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 en même temps 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 DL₅₀ intraveineuse aiguë était de 83 mg/kg chez la souris mâle et de > 100 mg/kg chez la femelle. Le chiffre correspondant chez le rat était > 40 mg/kg. La mort, survenue quelques minutes après l'injection, a été précédée de cyanose et de convulsions.

Toxicité générale à long terme

On a étudié la toxicité générale à long terme de l'oméprazole administré par voie orale et par voie intraveineuse à des souris, à des rats et à des chiens. 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 pendant des périodes allant jusqu'à 18 mois, 24 mois et 12 mois, respectivement. On a aussi administré par voie intraveineuse, pendant des périodes allant jusqu'à 1 mois, des doses d'oméprazole variant de 2 à 16 mg/kg chez les rats et de 1 à 9 mg/kg chez les chiens.

On a observé chez un chien une atrophie légère à modérée des cellules principales gastriques et une hypertrophie des replis muqueux. Ces changements étaient réversibles à l'arrêt du traitement.

Après l'administration intraveineuse 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, on n'a constaté aucun changement associé au traitement.

Chez le rat, on a noté une diminution des concentrations plasmatiques de triiodothyronine dans les groupes recevant les deux plus fortes doses, et une augmentation de la thyrotropine (TSH) chez les mâles recevant la dose la plus élevée. Les doses plus faibles 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 on a noté des granulations. L'hypertrophie et les altérations des cellules principales étaient réversibles.

Études de reproduction

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, on a constaté une augmentation de la létalité de l'embryon et de la résorption du fœtus 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, on a noté une légère réduction du nombre de ratons dans une portée ainsi qu'une faible détérioration de la viabilité post-natale et de la croissance chez les ratons dont les parents avaient reçu de fortes doses d'oméprazole, soit 138 mg/kg/jour (500 fois la dose humaine). On n'a observé aucun effet de ce genre aux doses plus faibles.

Pouvoir mutagène

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).

Pouvoir cancérigène

Une étude de 18 mois sur des souris ayant reçu des doses par voie orale de 14, de 44 et de 140 mg/kg/jour d'oméprazole n'a révélé aucun potentiel cancérigène. Une étude de 24 mois effectuée sur des rats auxquels on a administré par voie orale des doses de 14, de 44 et de 140 mg/kg/jour n'a mis en évidence aucun accroissement du nombre de carcinomes dans les organes. On a cependant constaté une augmentation, liée à la dose et à la durée d'administration, de proliférations d'apparence tumorale dans l'estomac. 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. On n'a identifié aucune métastase chez les animaux étudiés, ni observé de 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 acide gastrique.

Dans une série d'expériences sur des rats, on a séparé par intervention chirurgicale l'antrum 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, de fortes doses d'oméprazole et d'un antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine ont entraîné une hypergastrinémie et augmenté la densité des cellules ECL. Chez les rats antrectomisés qui avaient 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 acide gastrique par de fortes doses d'oméprazole ou d'un antagoniste des récepteurs H₂ 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 rats (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). On n'a trouvé aucun carcinoïde 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.

On n'a observé aucun carcinoïde consécutif à l'administration de 28 mg/kg/jour pendant 7 ans à des souris et à des chiens.

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). On n'a noté, jusqu'à présent, aucune modification significative des cellules endocrines de la muqueuse gastrique oxyntique pendant des traitements de courte et de longue durée avec l'oméprazole chez l'homme. L'administration prolongée d'oméprazole, jusqu'à 5 ans, à des doses moyennes de 60 mg/jour à des patients atteints du syndrome de Zollinger-Ellison, 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 l'ont révélé de multiples biopsies.

BIBLIOGRAPHIE

1. AB Astra.
Omeprazole Monograph. Oxford Clinical Communications, 1988.
2. Alumets J, El Munshid HA, et al.
Effect of antrum exclusion on endocrine cells of rat stomach. *J Physiol* 1979;286:145-155.
3. Andersson T.
Pharmacokinetics, metabolism and interactions of acid pump inhibitors.
Clin Pharmacokinet 1996;31:9-28.
4. Bardhan KD, Bianchi Porro G, Bose K, et al.
A comparison of two different doses of omeprazole versus ranitidine in treatment of duodenal ulcers. *J Clin Gastroenterol* 1986;8(4):408-413.
5. Brunner G, Creutzfeldt W.
Omeprazole in the long-term management of patients with acid-related diseases resistant to ranitidine. *Scand J Gastroenterol* 1989;24(Suppl 166):101-105.
6. Cederberg C, Ekenved G, et al.
Acid inhibitory characteristics of omeprazole in man. *Scand J Gastroenterol* 1985;20(108):105-112.
7. Clissold SP, Campoli-Richards DM.
Omeprazole - a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in peptic ulcer disease and Zollinger-Ellison syndrome. *Drugs* 1986;32:15-47.
8. Ekman L, Hansson E, et al.
Toxicological studies on omeprazole. *Scand J Gastroenterol* 1985;20(108):53-69.
9. Hameeteman W, Tytgat GN.
Healing of chronic Barrett ulcers with omeprazole. *Am J Gastroenterol* 1986;81:764-766.
10. Howden CW, Payton CD, et al.
Antisecretory effect and oral pharmacokinetics of omeprazole in patients with chronic renal failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1985;28:637-640.
11. Labenz J, Ruhl GH, Bertrams J, Borsch G.
Medium- or high-dose omeprazole plus amoxicillin eradicates *Helicobacter pylori* in gastric ulcer disease. *Am J Gastroent* 1994;89(5):726-730.
12. Lamberts R, et al.
Long-term omeprazole treatment in man. Effects on gastric endocrine cell population. *Digestion* 1988;39:126-135.

13. Lind T, et al.
Eradication of *Helicobacter pylori* using one week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: The MACH1 study. *Helicobacter* 1996; 1(3):138-144.
14. Lloyd-Davies KA, et al.
Omeprazole in the treatment of ZES: a 4 year international study. *Alimentary Pharmacol and Ther* 1988;2:13-32.
15. Logan RPH, Bardhan KD, et al.
Eradication of *Helicobacter pylori* and prevention of recurrence of duodenal ulcer: a randomized, double-blind, multi-centre trial of omeprazole with or without clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:417-423.
16. McArthur KE, Collen MJ, et al.
Omeprazole: Effective, convenient therapy for Zollinger-Ellison Syndrome. *Gastroenterology* 1985;88:939-944.
17. 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.
18. Wallmark B, Lindberg P.
Mechanism of action of omeprazole. *ISI Atlas of Science: Pharmacology* 1987;1:158160.
16. Monographie de Produit pour Losec[®], AstraZeneca Canada Inc. Date de révision : le 03 septembre 2014; Numéro de contrôle : 176545.