

MONOGRAPHIE

Pr BIO-OMEPRAZOLE

(Oméprazole magnésien en comprimés à libération retardée)

20 mg oméprazole (sous forme d'oméprazole magnésien)

Inhibiteur de 1°H^+ , K^+ -ATPase

Biomed Pharma.
1B-9450 Boulevard Langelier
Montréal, Québec
H1P 3H8, Canada

Date de révision:
Le 31 juillet 2020

Numéro de contrôle de la présentation: 240664

MONOGRAPHIE

Pr **BIO-OMEPRAZOLE**

(Oméprazole magnésien en comprimés à libération retardée)

20 mg oméprazole (sous forme d'oméprazole magnésien)

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

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

REMARQUE : Lorsqu'on utilise BIO-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. Les données d'essais cliniques auprès de patients dont l'ulcère duodéal était en rémission indiquent que oméprazole magnésien en comprimés à 20 mg produit la même inhibition de la sécrétion acide stimulée et un effet similaire sur le pH intragastrique de 24 heures que oméprazole magnésien en gélules à 20 mg. La diminution moyenne du débit acide maximal après stimulation à la pentagastrine était d'environ 70 %, après 5 jours de traitement avec oméprazole magnésien en comprimés à 20 mg administrés une fois par jour.

Les comprimés à 20 mg et les gélules à 20 mg ne sont pas bioéquivalents quant à l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (ASC), la concentration maximale (C_{max}) et le temps pour atteindre la concentration maximale (t_{max}) de l'oméprazole plasmatique. Par comparaison aux gélules à 20 mg, oméprazole magnésien en comprimés à 20 mg a augmenté l'ASC (18 %) et la concentration maximale (41 %) de l'oméprazole plasmatique, après 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.

Les comprimés d'oméprazole magnésien sont absorbés rapidement. Les aliments n'ont

aucun effet sur leur biodisponibilité. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 heures en moyenne.

Oméprazole magnésien en comprimés à 20 mg et oméprazole magnésien en gélules à 20 mg exercent un effet inhibiteur équivalent sur la sécrétion acide stimulée et sur le pH intragastrique de 24 heures. Ces données appuient la conclusion voulant que l'efficacité de oméprazole magnésien en comprimés ou en gélules à 20 mg soit équivalente dans le traitement des affections où une diminution de la sécrétion acide gastrique est nécessaire.

L'équivalence entre deux comprimés d'oméprazole magnésien à 10 mg et un comprimé d'oméprazole magnésien à 20 mg a été démontrée dans une étude de bioéquivalence chez des volontaires sains.

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.

On a également montré qu'une monothérapie avec l'oméprazole magnésien amenait l'inhibition, mais non l'éradication de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), une bactérie très souvent 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 gastro-duodéal 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 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 intraveineuse (i.v.) et une administration par voie orale d'oméprazole en gélules, on retrouve 80 % de la dose sous forme de métabolites urinaires. Les 20 % restants sont éliminés dans les fèces.

Pendant un traitement avec un produit médicinal 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. L'augmentation des taux de CgA peut interférer avec les analyses de dépistage des tumeurs neuroendocrines.

Les données probantes publiées laissent entendre que la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons devrait être arrêtée 14 jours avant les mesures du taux de CgA. En procédant ainsi, on permet aux taux de CgA pouvant être faussement élevés à la suite d'un traitement par IPP de revenir aux valeurs de référence (voir MISES EN GARDE, Interférence avec les examens de laboratoire).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

BIO-OMEPRAZOLE 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 et régurgitations
- dyspepsie* : un syndrome qui peut être causé par l'une des maladies organiques susmentionnées ou qui ne peut être attribué à une cause organique précise après investigation (c.-à-d. dyspepsie fonctionnelle)
- syndrome de Zollinger-Ellison (état pathologique associé à une hypersécrétion)
- éradication de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)

BIO-OMEPRAZOLE, 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).

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.

Chez les patients dyspeptiques atteints d'une infection par *H. pylori*, la gastrite concomitante peut être guérie avec un traitement d'éradication approprié.

CONTRE-INDICATIONS

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

L'administration concomitante avec la rilpivirine est contre-indiquée.

* Une définition *ad hoc* de la dyspepsie inclut les douleurs ou malaises épigastriques, avec ou sans pyrosis et régurgitations, possiblement accompagnés de nausées, de vomissements, de ballonnement, d'éructations, de flatulence et d'une sensation de satiété précoce ou de plénitude post-prandiale. Les symptômes peuvent se produire pendant la journée ou pendant la nuit.

MISES EN GARDE

En présence de symptômes d'alarme (p. ex. perte de poids importante inexplicée, vomissements récurrents, dysphagie, hématurie ou méléna) et d'un ulcère gastrique confirmé ou soupçonné, on doit écarter la possibilité d'une tumeur maligne, car un traitement pourrait atténuer les symptômes et retarder le diagnostic.

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).

Interactions médicamenteuses avec des antirétroviraux

Il a été rapporté que les IPP interagissent 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.

Rilpivirine:

L'administration concomitante est contre-indiquée en raison d'une diminution importante de l'exposition à la rilpivirine et d'une perte de l'effet thérapeutique (voir CONTRE-INDICATIONS).

Atazanavir et nelfinavir:

L'administration concomitante avec l'atazanavir ou le nelfinavir n'est pas recommandée en raison d'une diminution de l'exposition à l'atazanavir et au nelfinavir (voir les monographies d'atazanavir ET de nelfinavir).

Si l'administration concomitante de BIO-OMEPRAZOLE et de l'atazanavir est jugée indispensable, il est recommandé d'assurer une surveillance clinique étroite avec l'emploi d'une dose de 400 mg d'atazanavir/de 100 mg de ritonavir; la dose de BIO-OMEPRAZOLE ne doit pas dépasser 20 mg par jour (voir la monographie d'atazanavir).

Saquinavir:

Si BIO-OMEPRAZOLE est administré en concomitance avec du saquinavir/ritonavir, la prudence est de mise et une surveillance des effets toxiques possibles associés au saquinavir est recommandée, y compris: symptômes gastro-intestinaux, augmentation des triglycérides, thrombose veineuse profonde et allongement de l'intervalle QT. Du point de vue de l'innocuité, on devrait envisager une réduction de la dose de saquinavir en fonction de chaque patient (voir la monographie de saquinavir).

Systeme immunitaire

Lupus érythémateux cutané subaigu :

Des cas de lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) ont été signalés à l'emploi des IPP. Si des lésions apparaissent, surtout dans les régions de la peau exposées au soleil et si elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient doit tenter immédiatement d'obtenir une aide médicale et le professionnel de la santé doit envisager de mettre fin au traitement par BIO-OMEPRAZOLE. La survenue du LECS lors d'un traitement antérieur par un IPP peut augmenter le risque de LECS avec d'autres IPP (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit).

Appareildigestif

L'usage prolongé de BIO-OMEPRAZOLE est associé à un risque accru d'apparition de polypes des glandes fundiques (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit). La plupart des polypes des glandes fundiques sont asymptomatiques. Le traitement par un IPP doit être à la plus faible dose possible pendant la plus courte durée possible, selon l'affection traitée.

Interférence avec les examens de laboratoire

Pendant un traitement avec un antisécrétoire, les taux de CgA augmentent en raison de la baisse de l'acidité gastrique. L'augmentation des taux de CgA peut interférer avec les analyses de dépistage des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter une telle interférence, le traitement par BIO-OMEPRAZOLE doit être interrompu 14 jours avant les mesures du taux de CgA (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

Grossesse

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

Allaitement

Oméprazole est sécrété dans le lait maternel. Il ne faut pas administrer BIO-OMEPRAZOLE en comprimés aux femmes qui allaitent à moins qu'un tel traitement ne soit jugé essentiel.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité d'oméprazole magnésien en comprimés chez les enfants n'ont pas encore été établies.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Traitement d'association avec des antibiotiques

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*.

Diarrhée 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 dans l'estomac du nombre de bactéries normalement présentes dans le tube digestif. Le traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut entraîner un risque accru d'infections gastro-intestinales, notamment *Salmonella*, *Campylobacter*, et *Clostridium difficile*.

On a observé un risque accru d'infection par *Clostridium difficile* (ICD) et de diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD) avec l'emploi d'IPP dans plusieurs études par observation. On devrait envisager une ICD/DACD comme diagnostic différentiel dans le cas d'une diarrhée qui ne s'atténue pas. Les facteurs de risque additionnels d'ICD et de DACD comprennent une hospitalisation récente, l'utilisation d'antibiotiques, la vieillesse et la présence de maladies concomitantes.

On devrait prescrire les IPP à la dose la plus faible et pendant la plus courte période requise pour la maladie à traiter, et le traitement continu par IPP devrait être réévalué afin de déterminer si celui-ci demeure bénéfique.

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 (données provenant d'études sur l'administration 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 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 (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 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 (données provenant d'études sur l'administration i.v. d'oméprazole et l'administration orale d'oméprazole en gélules) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

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. On n'a pas observé de métastases. 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.

Chez l'homme, le traitement à court terme et le traitement à long terme, jusqu'à 6 ans chez un nombre limité de sujets, avec de l'oméprazole en gélules 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 en gélules 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.

Antirétroviraux

Rilpivirine

L'administration concomitante est contre-indiquée en raison d'une diminution importante de l'exposition à la rilpivirine et d'une perte de l'effet thérapeutique (voir CONTRE-INDICATIONS).

Atazanavir

L'administration concomitante de BIO-OMEPRAZOLE et d'atazanavir n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'oméprazole (20 ou 40 mg une fois par jour) a entraîné une diminution considérable de la C_{max} plasmatique et de l'ASC de l'atazanavir chez des volontaires sains ayant reçu de l'atazanavir ou de l'atazanavir / du ritonavir (voir la monographie d'atazanavir).

Nelfinavir

L'administration concomitante de BIO-OMEPRAZOLE et de nelfinavir n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) avec du nelfinavir (1250 mg deux fois par jour) a nettement diminué l'ASC et la C_{max} du nelfinavir (de 36 % et de 37 %, respectivement) et de son métabolite actif M8 (de 92 % et de 89%, respectivement) (voir la monographie de nelfinavir).

Saquinavir

L'administration concomitante de saquinavir impose la prudence et nécessite une surveillance, en plus de la réduction possible de la dose de saquinavir, en raison de l'exposition accrue au saquinavir d'où le risque d'effets toxiques associés au saquinavir (voir la monographie de saquinavir).

L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg par jour) avec du saquinavir/ritonavir (1000 / 100 mg deux fois par jour) a entraîné une augmentation de l'ASC et de la C_{max} du saquinavir, de 82 % et de 75 %, respectivement.

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'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 MISES EN GARDE).

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

Diazépam

Après l'administration répétée de doses uniques 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 sous forme de gélules 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 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).

*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).

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 univoitidiennes 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 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.

Antiacides

On n'a rapporté aucune interaction avec les antiacides pris en concomitance avec de l'oméprazole (sous forme de gélules).

Aliments

On n'a noté aucune interaction avec les aliments pendant une administration répétée d'oméprazole magnésien en comprimés.

Interactions médicament-examens de laboratoire

Pendant un traitement avec un antisécrétoire, les taux de CgA augmentent en raison de la baisse de l'acidité gastrique. L'augmentation des taux de CgA peut interférer avec les analyses de dépistage des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter une telle interférence, le traitement par de BIO-OMEPRAZOLE doit être interrompu 14 jours avant les mesures du taux de CgA (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

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 chez 2764 sujets traités avec l'oméprazole (données provenant d'études cliniques contrôlées sur l'oméprazole en gélules) 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 en gélules 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 de l'oméprazole en gélules 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 manifestations ont été classées d'après les systèmes et appareils de l'organisme. Les définitions suivantes ont été utilisées pour qualifier la fréquence des manifestations : fréquentes : $\geq 1 / 100$; peu fréquentes : $\geq 1 / 1000$ et $< 1 / 100$; rares : $< 1 / 1000$; et très rares : $< 1 / 10\ 000$.

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 pancytopénie.

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 musculo-squelettiques : 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 œdème de Quincke, fièvre, bronchospasme, néphrite interstitielle et choc anaphylactique, transpiration accrue, œdème périphérique, vision trouble, altération du goût et hyponatrémie. Très rare : hypomagnésémie (une hypomagnésémie grave peut entraîner une hypocalcémie, et une hypomagnésémie peut également entraîner une hypokaliémie).

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 %).

L'expérience clinique avec l'oméprazole magnésien en comprimés à 20 mg est limitée. Deux études de courte durée (comprimés à 20 mg une fois par jour sur une période maximale de 7 jours), chez un nombre limité de patients dont l'ulcère duodéal était en rémission, ont révélé que le profil de manifestations indésirables de l'oméprazole magnésien

en comprimés à 20 mg était semblable à celui de l'oméprazole magnésien en gélules à 20 mg.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

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.

Des cas de lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) ont été signalés après la commercialisation du produit (voir MISES EN GARDE, Système immunitaire).

Des cas de polypes des glandes fundiques ont été signalés après la commercialisation du produit (voir MISES EN GARDE, Appareil digestif).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

On a reçu de rares rapports de cas faisant état de surdosage avec l'oméprazole. 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. Un rapport de cas décrit que la prise d'une dose unique (560 mg) d'oméprazole a été associée à une hausse modérée du taux de globules blancs, un malaise généralisé, des nausées, des vomissements, de l'apathie, de la confusion, des étourdissements, des céphalées d'intensité modérée, de la flatulence et des douleurs abdominales. 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 l'oméprazole magnésien 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. L'ulcère est habituellement guéri en 2 semaines. S'il n'est pas guéri après ce traitement initial, on recommande une période additionnelle de traitement de 2 semaines.

Ulcère réfractaire : Dans les cas d'ulcère duodéal réfractaire aux autres schémas thérapeutiques, la dose recommandée chez les adultes est de 20-40 mg, une fois par jour. La guérison se produit habituellement en 4 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 magnésien est de 10 mg* une fois par jour, avec augmentation à 20-40 mg une fois par jour, au besoin.

* BIO-OMEPRAZOLE ne sont pas disponibles à 10mg

Ulcère gastrique

Traitement aigu : La dose recommandée chez les adultes est de 20 mg, une fois par jour. L'ulcère est habituellement guéri en 4 semaines. S'il n'est pas guéri après ce traitement initial, on recommande une période additionnelle de traitement de 4 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 BIO-OMEPRAZOLE est de 20 mg une fois par jour, avec augmentation à 40 mg une fois par jour, au besoin.

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 4 semaines. Si l'œsophagite par reflux n'est pas guérie après ce traitement initial, on recommande une période additionnelle de traitement de 4 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 8 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 (sous forme de gélules) 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. Par conséquent, la dose recommandée

d'oméprazole magnésien en comprimés chez les adultes, pour le traitement d'entretien après la guérison de l'œsophagite par reflux est de 10 mg*, une fois par jour. S'il y a récurrence, on peut augmenter la dose à 20- 40 mg, une fois par jour.

* BIO-OMEPRAZOLE ne sont pas disponibles à 10mg

Reflux gastro-œsophagien symptomatique (c.-à-d. pyrosis 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 4 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. pyrosis et régurgitations).

* BIO-OMEPRAZOLE ne sont pas disponibles à 10mg

Ulcères duodénaux ou gastriques 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 duodénaux 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 4 semaines. S'il n'est pas guéri après ce traitement initial, on recommande une période additionnelle de traitement de 4 semaines.

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

Dyspepsie

Avant de prescrire un traitement pour les patients présentant des symptômes dyspeptiques, il faudrait déterminer si les symptômes proviennent du tube digestif haut. Les patients qui présentent des symptômes d'alarme (voir MISES EN GARDE) et les personnes âgées qui courent un plus grand risque d'avoir une maladie organique sérieuse devraient donc passer des tests avant qu'un traitement soit institué. Si une maladie organique est diagnostiquée, un schéma thérapeutique approprié devrait être prescrit, tel que décrit plus haut.

S'il n'a pas été établi que les symptômes dyspeptiques sont liés à une maladie organique, la dose recommandée d'oméprazole magnésien en comprimés à libération retardée est de 20 mg une fois par jour pendant 4 semaines. Si après 2 semaines, le patient ne répond pas au traitement, ou s'il y a indication clinique précoce de manque d'efficacité, il faut lui faire passer des tests complets pour écarter la possibilité d'une maladie organique (voir MISES EN GARDE). Si le patient semble répondre au traitement initial de 2 semaines, on peut continuer la prise de BIO-OMEPRAZOLE pendant 2 autres semaines. Il faut envisager l'individualisation du traitement, car certains patients réagissent bien à 10 mg* une fois par

jour.

Les douleurs ou malaises épigastriques (avec ou sans pyrosis et régurgitations) comme symptômes dominants répondront probablement au traitement visant à inhiber l'acide. Dans tous les cas, les patients qui ne répondent pas au traitement de 4 semaines ou dont les symptômes reviennent peu de temps après l'arrêt du traitement avec BIO-OMEPRAZOLE doivent subir des tests pour déterminer s'ils ont une maladie organique sous-jacente.

* BIO-OMEPRAZOLE ne sont pas disponible à 10mg

Ulcère gastro-duodéal associé à *Helicobacter pylori*

Triple thérapie avec l'oméprazole, l'amoxicilline et la clarithromycine : Les doses recommandées pour l'éradication de *H. pylori* sont de 20 mg d'oméprazole magnésien en comprimés à libération retardée, 1000 mg d'amoxicilline et 500 mg de clarithromycine, tous deux fois par jour, pendant 7 jours.

Triple thérapie avec l'oméprazole, le métronidazole et la clarithromycine : Les doses recommandées pour l'éradication de *H. pylori* sont de 20 mg d'oméprazole magnésien en comprimés à libération retardée, 500 mg de métronidazole et 250 mg de clarithromycine, tous deux fois par jour, pendant 7 jours.

Pour assurer la guérison et/ou la maîtrise des symptômes, on recommande jusqu'à 3 semaines additionnelles de traitement avec 20 mg de BIO-OMEPRAZOLE une fois par jour chez les patients dont l'ulcère duodéal est actif, et jusqu'à 12 semaines, avec 20-40 mg de BIO-OMEPRAZOLE une fois par jour chez les patients dont l'ulcère gastrique est actif.

Il a été démontré que l'observance des schémas thérapeutiques prescrits pour éliminer *H. pylori* avait un effet positif sur le résultat de l'éradication. Dans les études cliniques, des taux élevés d'observance du traitement ont été notés chez les patients recevant une triple thérapie.

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).

Chez les patients dyspeptiques atteints d'une infection par *H. pylori*, la gastrite concomitante peut être guérie avec un traitement d'éradication approprié.

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 d'oméprazole en gélules 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. Il faut diviser les doses de plus de 80 mg 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 d'oméprazole en gélules, trois fois par jour.

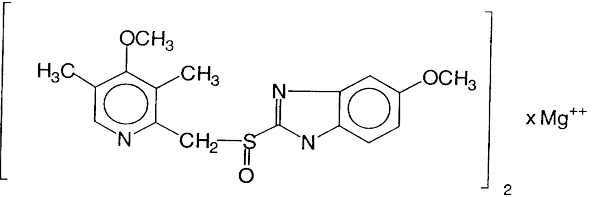
Insuffisance rénale : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir PRÉCAUTIONS).

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 comprimés entiers avec suffisamment d'eau. Il ne faut pas croquer ni écraser les comprimés.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

| Substance médicamenteuse | |
|---------------------------------|---|
| Dénomination commune | oméprazole magnésien |
| Nom chimique | Di (5-méthoxy-2-[[[4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridinyl)méthyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazole) magnésien |
| Formule développée |  |
| Formule moléculaire | C ₃₄ H ₃₆ N ₆ O ₆ S ₂ Mg |
| Masse moléculaire | 713,1 (base anhydre) |
| Description | 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. Le pKa du benzimidazole (oméprazole base) est de 8,8 et celui de l'ion pyridinium est de 4,0. |

COMPOSITION

Principe actif : mg / comprimé
oméprazole magnésien anhydre 20,6 (correspond à 20 mg d'oméprazole/comprimé)

Ingrédients non médicinaux : mannitol, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, talc, fumarate de stéaryle sodique, copolymère d'acide méthacrylique, polyéthylèneglycol, dioxyde de titane, oxyde de fer (rouge et jaune).
L'encre d'impression est constituée de : gomme lacque, alcool isopropylique, oxyde de fer noir, n-alcool butylique, proylène glycol, hydroxide d'ammonium.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les comprimés de BIO-OMEPRAZOLE sont sensibles à l'humidité.

BIO-OMEPRAZOLE sont offerts en bouteilles de HDPE avec un bouchon à l'épreuve des enfants.

Garder les comprimés dans un endroit sec, à température ambiante contrôlée (15 à 30 °C).

FORMES PHARMACEUTIQUES DISPONIBLES

BIO-OMEPRAZOLE est présenté sous forme de comprimés de couleur brique, ronds et biconvexes, portant la mention "OM" au-dessus de "20" d'un côté et uni sur l'autre.

Les comprimés à 20 mg sont offerts en bouteilles en polyéthylène haute densité (PEHD) avec un bouchon à l'épreuve des enfants de 100 comprimés.

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 et 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 $0,5 \mu\text{mol} / \text{kg}$ (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 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 avec le 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 contre 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 ¹⁴C 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 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 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 prise 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, l'histamine et la pentagastrine (données sur l'oméprazole en gélules).

Tableau 1 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 par voie orale de 20 mg d'oméprazole en gélules 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.

Les données d'essais cliniques menés auprès de patients dont l'ulcère duodéal était en rémission indiquent que l'oméprazole magnésien en comprimés à 20 mg produit la même inhibition de la sécrétion acide stimulée et un effet similaire sur le pH intragastrique de 24 heures qu'oméprazole magnésien en gélules à 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 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, une fois par jour.

Autres effets pharmacodynamiques

On a étudié l'effet de l'oméprazole sur divers systèmes et appareils de l'organisme (données tirées d'études cliniques avec de l'oméprazole en gélules) et 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

Les comprimés d'oméprazole magnésien sont absorbés rapidement. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 heures en moyenne. Les comprimés à 20 mg et les gélules à 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. Par comparaison à l'oméprazole en gélules à 20 mg, oméprazole en comprimés à 20 mg a augmenté l'ASC (18 %) et la concentration maximale (41 %) de l'oméprazole plasmatique, après une administration répétée.

Cependant, on a démontré la bioéquivalence entre 2 comprimés à 10 mg et 1 comprimé à 20 mg d'oméprazole magnésien administrés à des volontaires sains, en mesurant l'ASC (0,99; 0,94-1,04) et la C_{max} (1,06; 0,98-1,15) de l'oméprazole plasmatique.

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'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 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 univoitidiennes 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 univoitidienne 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 univoitidiennes 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.

Après l'administration d'oméprazole par voie i.v. et par voie orale en gélules, 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) (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 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 (données tirées d'études sur l'administration d'oméprazole par voie i.v. et par voie orale sous forme de gélules). 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 (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 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.

DONNÉES CLINIQUES

Éradication de *H. pylori*

Tableau 2 Résultats d'études chez des patients *H. pylori*-positifs ayant des antécédents d'ulcère duodénal.

| | 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 3 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 % |

| | 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) |
|--|--|---------------------------------|--|---|
| | 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).

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.

Au cours d'une étude européenne, on a effectué des antibiogrammes (valeurs des concentrations minimales inhibitrices [CMI] obtenues par dilution en gélose) pour déterminer la sensibilité de *H. pylori* au métronidazole et à la clarithromycine à partir de 486 isolats primaires de patients ayant des antécédents d'ulcère duodéal. On a décelé une résistance au métronidazole (CMI > 8 mg / L) dans 131 souches (27 %) et à la clarithromycine (CMI > 1 mg / L) dans 9 souches (2 %). Des souches provenant de 4 patients traités avec l'association oméprazole, métronidazole et clarithromycine ont acquis une résistance secondaire au métronidazole. De même, des souches provenant de 4 patients traités avec les associations oméprazole, métronidazole et clarithromycine ou oméprazole, amoxicilline et clarithromycine ont développé une résistance secondaire à la clarithromycine. Par ailleurs, on n'a décelé aucune résistance primaire ou secondaire de *H. pylori* dans les valeurs de CMI de l'amoxicilline, avant ou après le traitement.

Dyspepsie

L'emploi de d'oméprazole magnésien pour la prise en charge de la dyspepsie a été étudié dans 4 études randomisées, à double insu, contrôlées par placebo et/ou comparatives. Après un traitement de 2 ou de 4 semaines avec 20 mg d'oméprazole magnésien par jour, on a observé un soulagement complet des symptômes chez beaucoup plus de patients qu'avec les antagonistes des récepteurs H₂ ou un placebo. On a rapporté des améliorations de 10 à 20 % dans les avantages cliniques. Dans des études ouvertes, les doses de 10 mg d'oméprazole magnésien par jour ont procuré des améliorations significatives des avantages cliniques par rapport à l'antiacide de carbonate de calcium/hydroxyde de magnésium (10 mL 4 f.p.j.) après 4 semaines de traitement. Un schéma thérapeutique par paliers (hausse toutes les 2 semaines, au besoin, pendant un total de 16 semaines de traitement) consistant en 10, 20 ou 40 mg d'oméprazole magnésien par jour a procuré des améliorations significatives des avantages

cliniques par rapport au schéma comprenant l'antiacide de carbonate de calcium/hydroxyde de magnésium et un antagoniste des récepteurs H₂ (10 mL d'antiacide/d'alginat 4 f.p.j., passant ensuite à 150 mg d'antagoniste des récepteurs H₂ 2 f.p.j., puis à 150 mg 4 f.p.j.).

Résumé des études démontrant la bioéquivalence de BIO-OMEPRAZOLE de 20 mg et de Losec® (oméprazole magnésien) en comprimés de 20 mg (produit de référence).

Tableaux résumés des données comparatives de biodisponibilité :

L'étude comparative de biodisponibilité à jeun a porté sur BIO-OMEPRAZOLE (oméprazole magnésien en comprimés de 20 mg à libération retardée) (Biomed Pharma) comparé au produit de référence canadien, Losec® (oméprazole magnésien) en comprimés de 20 mg à libération retardés. Il s'agissait d'une étude de bioéquivalence à l'insu, à répartition aléatoire, sur deux traitements, deux séquences, quatre périodes, avec inversion de traitement complètement dupliqué et à dose unique qui portait sur les comprimés d'oméprazole magnésien à 20 mg et menée sur 31 adultes de sexe masculin asiatiques en santé.

| Oméprazole (1 x 20 mg) À partir de valeurs mesurées | | | | |
|---|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %) | | | | |
| Paramètre | Test* | Référence† | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
| ASC _T (ng x h / mL) | 907,0 1487,1 (115,8 %)## | 953,4 1518,5 (112,8 %)## | 95,1 % | 89,4 – 101,3 % |
| ASC _I (ng x h / mL) | 920,7 1500,5 (115,3 %)## | 966,6 1566,0 (111,1 %) # | 95,2 % | 89,5 – 101,4 % |
| C _{max} (ng / mL) | 442,6 542,1 (64,5 %)## | 481,1 580,5 (61,6 %) ## | 92,0 % | 84,3 – 100,4 % |
| T _{max} (h)§ | 2,5 (1,3 – 5,5) ## | 2,7 (1,3 - 10,00) ## | | |
| T _½ (h)€ | 1,1 (64,0 %)## | 1,2 (61,4 %) # | | |

n=60 and ## n=62.

* Bio-Omeprazole – Fabriqué par Biomed Pharma, Canada.

† PRLOSEC® (oméprazole magnésien en comprimés de 20mg à libération retardée – Fabriqué par AstraZeneca

Canada Inc., Canada, ont été achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de médiane (min-max) seulement

€ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement ± É-T

L'étude comparative de biodisponibilité chez des sujets non à jeun a porté sur BIO-OMEPRAZOLE (oméprazole magnésien en comprimés de 20 mg à libération retardée) (Biomed Pharma) comparé au produit de référence canadien, Losec® (oméprazole magnésien) en comprimés de 20 mg à libération retardés. Il s'agissait d'une étude de bioéquivalence à l'insu, à répartition aléatoire, sur deux traitements, deux séquences, quatre périodes, avec inversion de traitement complètement dupliqué et à dose unique qui portait sur les comprimés d'oméprazole magnésien à 20 mg et menée sur 27 adultes de sexe masculin asiatiques en santé.

| Oméprazole (1 x 20 mg) À partir de valeurs mesurées | | | | |
|---|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %) | | | | |
| Paramètre | Test* | Référence† | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
| ASC _T (ng x h / mL) | 1124,3 2007,7 (108,9 %) # | 1076,0 2096,9 (115,5 %) # | 104,5 % | 87,9 – 124,2 % |
| ASC _I (ng x h / mL) | 1347,0 2266,8 (99,7 %) ### | 1377,1 2383,4 (104,0 %) ### | 97,8 % | 88,7 – 107,9 % |
| C _{max} (ng / mL) | 511,9 670,4 (67,2 %) # | 529,6 707,5 (65,6 %) # | 96,6 % | 96,6 – 114,0 % |
| T _{max} (h) § | 6 (3 - 22) # | 6 (3 - 22) # | | |
| T _{1/2} (h) € | 1,4 (80,4 %) ### | 1,4 (82,2 %) ### | | |

n=54, ## n=53 and ### n=48.

* Bio-Omeprazole – Fabriqué par Biomed Pharma, Canada.

† ^{PR}LOSEC® (omeprazole magnésien en comprimés de 20mg à libération retardée – Fabriqué par AstraZeneca

Canada Inc., Canada, ont été achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de médiane (min-max) seulement

€ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement ± É-T

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 sur des périodes allant jusqu'à 18 mois, 24 mois et 12 mois, respectivement. On a aussi administré par voie intraveineuse, sur 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 10 chiens.

On a observé chez le 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 rates.

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 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). 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 longuedurée 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.
Monographie de l'oméprazole. 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.
Bioavailability and effect on acid secretion during repeated administration of omeprazole, 20 mg o.m. - comparison between an enteric coated tablet and enteric coated granule formulation. Astra Report No. I-386 1992-09-07 (Données internes).
14. 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.
15. Lloyd-Davies KA, et al.
Omeprazole in the treatment of ZES: a 4 year international study. *Alimentary Pharmacol and Ther* 1988;2:13-32.
16. 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.
17. McArthur KE, Collen MJ, et al.
Omeprazole: Effective, convenient therapy for Zollinger-Ellison Syndrome. *Gastroenterology* 1985;88:939-944.
18. 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.
19. Thomson ABR.
Twenty-four-hour gastric pH and pharmacokinetics during treatment with the new omeprazole 20 mg enteric coated tablet and the commercially available Losec[®] 20 mg capsule in duodenal ulcer patients. Astra Report No. I-1219 1994-05-16 (Données internes).
20. Wallmark B, Lindberg P.
Mechanism of action of omeprazole. *ISI Atlas of Science: Pharmacology* 1987;1:158- 160.
21. Monographie de produit ^{Pr}LOSEC[®] omeprazole magnésien en comprimés à libération retardée (AstraZeneca Canada Inc.), Date de révision : 3 juin 2019, numéro de contrôle : 223402

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE
ET EFFICACE DU MÉDICAMENT
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

Pr BIO-OMEPRAZOLE

(Oméprazole magnésien en comprimés à libération retardée)
20 mg oméprazole (sous forme d'oméprazole magnésien)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ^{Pr} BIO-OMEPRAZOLE et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Cette notice est un résumé et elle ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur ^{Pr}BIO-OMEPRAZOLE sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on ^{Pr}BIO-OMEPRAZOLE?

Ce médicament est utilisé pour traiter les problèmes causés par un excès d'acide dans l'estomac, tels que:

- les ulcères d'estomac (lésions).
- les ulcères duodénaux (lésions dans la première partie de l'intestin).
- les ulcères gastriques et duodénaux causés par la bactérie *Helicobacter pylori*.
- l'œsophagite par reflux (dommages aux tissus causés par la montée de l'acide et des liquides de l'estomac dans l'œsophage).
- les symptômes de reflux pathologique (brûlures d'estomac, montée du contenu de l'estomac dans la gorge).
- les ulcères causés par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (médicaments contre la douleur et les articulations endolories).
- la dyspepsie, c.-à-d. un groupe de symptômes qui peut inclure les douleurs ou les malaises gastriques, les brûlures d'estomac et la montée du contenu de l'estomac dans la gorge. La dyspepsie peut être causée par les autres états susmentionnés.
- une maladie rare où l'estomac produit trop d'acide (syndrome de Zollinger-Ellison).

Comment BIO-OMEPRAZOLE agit-il?

Ce médicament est un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) et agit en réduisant la quantité d'acide qui est produite par l'estomac.

Quels sont les ingrédients de BIO-OMEPRAZOLE ?

Ingrédient médicinal : oméprazole magnésien

Ingrédients non-médicinaux (par ordre alphabétique) : cellulose microcristalline, copolymère d'acide méthacrylique, dioxyde de titane, fumarate de stéaryle sodique, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, mannitol, oxyde de fer (jaune et rouge), polyéthylène glycol, talc. L'encre d'impression des comprimés est constituée d'alcool isopropylique, n-alcool butylique, gomme lacque, hydroxide d'ammonium, oxyde de fer noir, prolylène glycol.

Sous quelle forme pharmaceutique se présente BIO-OMEPRAZOLE?

Comprimés d'oméprazole à 20 mg.

BIO-OMEPRAZOLE ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique à l'oméprazole, aux benzimidazoles substitués ou à l'un des autres ingrédients contenus dans ce médicament (voir Quels sont les ingrédients de BIO-OMEPRAZOLE?);
- vous prenez de la rilpivirine.

Pour mieux éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre BIO-OMEPRAZOLE. Informez-le de toutes vos maladies ou de tous vos problèmes ou états de santé, notamment:

- si vous avez déjà eu des problèmes de santé dans le passé.
- si vous avez des problèmes graves avec votre foie ou si vous en avez eus dans le passé.
- si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir.
- si vous allaitez ou prévoyez allaiter, étant donné que l'oméprazole est excrété dans le lait maternel.
- si vous prenez d'autres médicaments, y compris ceux que l'on peut se procurer sans ordonnance.
- si vous devez subir un test sanguin spécifique (chromogranine A).

Autres mises en garde:

- L'emploi d'oméprazole magnésien n'est pas recommandé chez les patients < 18 ans.
- Ce médicament devrait être utilisé à la plus faible dose possible et pendant la plus courte période possible pour votre problème de santé. Consultez votre médecin si vous avez des préoccupations au sujet de votre traitement.
- 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, cessez de prendre le traitement d'association et appelez immédiatement votre professionnel de la santé.
- Informez votre médecin ou votre pharmacien des symptômes qui pourraient être le signe d'un problème plus sérieux à l'estomac ou aux intestins, tels que :
 - difficulté à avaler
 - perte de poids non voulue
 - vomissements de sang ou de nourriture
 - selles noires (teintées de sang)
- L'usage prolongé d'IPP peut nuire à l'absorption de la vitamine B₁₂ des aliments. Cela pourrait entraîner une carence en vitamine B₁₂ dans votre organisme. Parlez de ce risque avec votre médecin.
- L'usage prolongé d'IPP peut entraîner un faible taux sanguin de magnésium chez certaines personnes. Lorsque le taux de magnésium est inférieur à la normale, il peut entraîner une baisse du taux sanguin de calcium et du taux sanguin de potassium.
- La prise d'IPP pendant une longue période (chaque jour pendant un an ou plus) peut augmenter le risque de fractures de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale.

Parlez de ce risque avec votre médecin.

La prise de BIO-OMEPRAZOLE pendant une longue période peut entraîner une excroissance (polype) dans votre estomac, surtout après un an.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris: médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec BIO-OMEPRAZOLE:

- Médicaments contre le VIH. L'oméprazole magnésien peut diminuer l'efficacité de certains médicaments utilisés dans le traitement de l'infection par le VIH; l'atazanavir, le nelfinavir et le saquinavir ne doivent pas être utilisés en concomitance avec BIO-OMEPRAZOLE.
- Fortes doses de méthotrexate (un médicament utilisé à fortes doses pour traiter le cancer). Il pourrait être nécessaire d'interrompre temporairement le traitement par BIO-OMEPRAZOLE.
- Clopidogrel (ce médicament est utilisé dans la prévention des caillots sanguins). BIO-OMEPRAZOLE peut interagir avec ce médicament; par conséquent l'utilisation de BIO-OMEPRAZOLE avec le clopidogrel devrait être évitée.
- L'effet de certains médicaments peut être modifié si BIO-OMEPRAZOLE est pris en même temps : 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); traitement contre la tuberculose (rifampine); millepertuis (*Hypericum perforatum*); certains types de médicaments contre le cancer (erlotinib ou tout autre agent anticancéreux appartenant à la même classe).

*non commercialisé au Canada

Comment prendre BIO-OMEPRAZOLE?

Suivez attentivement les directives de votre médecin. Elles peuvent être différentes des renseignements contenus dans cette notice.

- Prenez toutes les doses de BIO-OMEPRAZOLE que votre médecin vous prescrit, même si vous vous sentez bien. Il faut prendre le médicament chaque jour pour aider à guérir les zones endommagées.
- Si vous prenez BIO-OMEPRAZOLE avec des antibiotiques, il est important de prendre tous vos médicaments aux heures indiquées chaque jour et pour toute la durée du traitement. Des études ont montré que le taux de guérison des ulcères et le succès du traitement contre l'infection par *Helicobacter pylori* sont supérieurs chez les patients qui prennent leurs médicaments tels que prescrits.
- Continuez de prendre BIO-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 BIO-OMEPRAZOLE pendant toute la durée du traitement afin d'aider à corriger les problèmes liés à l'acidité.
- On peut prendre BIO-OMEPRAZOLE avec des aliments ou à jeun.

- Il ne faut pas croquer ni écraser les comprimés de BIO-OMEPRAZOLE. Avalez le comprimé entier avec un demi-verre d'eau.

Dose habituelle:

Votre médecin pourrait vous dire de prendre BIO-OMEPRAZOLE:

- À une dose de 10* à 40 mg, une fois par jour, pendant 2 à 8 semaines pour guérir les zones endommagées.
- À une dose de 10* à 40 mg pour maîtriser les symptômes de reflux ou empêcher la réapparition de l'œsophagite par reflux.
- À une dose de 20 mg pour arrêter le retour des ulcères si vous devez prendre votre médicament contre la douleur et les problèmes d'articulation.
- À une dose de 60 mg, une fois par jour, pour traiter le syndrome de Zollinger-Ellison.
- En association avec des antibiotiques pendant une semaine pour traiter les ulcères causés par *Helicobacter pylori*.
 - Votre médecin peut prescrire :
 - Oméprazole magnésien en comprimés à libération retardée, clarithromycine et amoxicilline en thérapie triple.
 - Oméprazole magnésien en comprimés à libération retardée, clarithromycine et métronidazole en thérapie triple.
 - Prener les 3 médicaments deux fois par jour pendant une semaine.
 - Si votre ulcère vous incommoder, votre médecin pourra recommander de poursuivre le traitement avec BIO-OMEPRAZOLE pour s'assurer que l'ulcère est bien guéri.

* BIO-OMEPRAZOLE ne sont pas disponibles à 10 mg

Surdosage

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de BIO-OMEPRAZOLE, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à BIO-OMEPRAZOLE?

Comme tous les médicaments, BIO-OMEPRAZOLE peut causer des effets secondaires chez certaines personnes. Ces effets secondaires sont habituellement légers et disparaissent en peu de temps.

Ce ne sont pas là tous les effets secondaires que vous pourriez présenter en prenant BIO-OMEPRAZOLE. Si vous éprouvez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ici, communiquez avec votre professionnel de la santé. Veuillez consulter également la section Mises en garde et précautions. Dans votre cas, ces effets peuvent ne pas être causés par BIO-

OMEPRAZOLE, mais seul un médecin peut évaluer la situation.

Avisez votre médecin immédiatement si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- Nouvelle douleur articulaire ou douleur articulaire qui s'aggrave
- Éruption cutanée sur les joues ou les bras qui s'aggrave au soleil

Effets secondaires fréquents (≥ 1 patient sur 100) :

- Maux de tête
- Diarrhée
- Constipation
- Douleurs abdominales
- Nausées et vomissements
- Excès de gaz dans l'estomac (flatulence)

Effets secondaires peu fréquents (≥ 1 patient sur 1000, mais < 1 patient sur 100) :

- Étourdissements
- Sensation que vous bougez ou que l'espace autour de vous bouge (vertige)
- Troubles du sommeil
- Somnolence
- Sensation de brûlure, de picotement ou d'engourdissement

Effets secondaires rares (< 1 patient sur 1000) :

- Sécheresse de la bouche
- Perte de cheveux
- Transpiration accrue
- Altération du goût

L'arrêt d'un traitement de longue durée par un IPP peut causer une aggravation de vos symptômes et entraîner une hausse de la sécrétion d'acide par l'estomac. Lorsque vous arrêterez de prendre BIO-OMEPRAZOLE, suivez attentivement les directives de votre médecin.

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|--|--------------|---|
| Symptôme ou effet | Communiquez avec votre professionnel de la | | Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement |
| | Cas graves seulement | Tous les cas | |
| PEU FRÉQUENT (≥ 1 patient sur 1000, mais < 1 patient sur 100) | | | |
| Réactions de la peau (comme éruption cutanée, dermatite, démangeaisons et/ou urticaire) | | X | |
| Sensation de malaise | | X | |
| RARE (≥ 1 patient sur 10 000, mais < 1 patient sur 1000) | | | |
| Inflammation dans la bouche | | X | |
| Infection fongique gastro-intestinale | | X | |
| Inflammation des reins | | X | |
| Troubles du foie, c.-à-d. inflammation du foie avec ou sans jaunisse, insuffisance du foie | | | X |
| Troubles sanguins (réduction du nombre de globules dans le sang, faible taux sanguin de sodium) | | X | |
| Inflammation de l'intestin (causant la diarrhée) | | X | |
| Douleur dans les articulations et les muscles | | X | |
| Faiblesse musculaire | | X | |
| Gonflement des seins chez les hommes | | X | |
| Sensibilité à la lumière du soleil | | X | |
| Réactions cutanées graves | | | X |
| Réactions d'hypersensibilité (allergies) (tels enflure des tissus, fièvre, malaise/oppression dans la poitrine et choc anaphylactique) | | | X |
| Vision trouble | | X | |
| Si vous souffrez déjà d'une maladie grave du foie, vous pourriez ressentir les symptômes suivants : désorientation/agressivité/confusion/baisse du niveau de conscience | | X | |
| Si votre état est très grave, vous pourriez ressentir de la confusion, de la nervosité, de la dépression ou vous pourriez avoir des hallucinations | | X | |
| TRÈS RARE (< 1 patient sur 10 000) | | | |
| Faible taux sanguin de magnésium ⁰ (pouvant entraîner un faible taux sanguin de calcium et/ou un faible taux sanguin de potassium) | | X | |

⁰On peut observer un tel effet seulement si on procède à un test sanguin.

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé. Aussi, d'autres situations peuvent survenir. Rien dans cette notice 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 BIO-OMEPRAZOLE.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associées à l'utilisation des produits de santé en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866- 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Les comprimés doivent demeurer scellés à l'intérieur de la bouteille jusqu'à la prise de la dose. Sinon, l'humidité de l'air peut endommager les comprimés.

Conservez BIO-OMEPRAZOLE à température ambiante (15 à 30 °C). Ne gardez pas BIO-OMEPRAZOLE dans l'armoire à pharmacie de la salle de bain ou dans tout autre endroit chaud ou humide.

Ne prenez pas de comprimés BIO-OMEPRAZOLE après la date limite indiquée sur l'emballage.

Assurez-vous de toujours garder BIO-OMEPRAZOLE hors de la portée des enfants.

Pour en savoir plus sur BIO-OMEPRAZOLE:

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>) ; ou en téléphonant le promoteur, Biomed Pharma au 1-888-731-6703 ou info@biomed-pharma.ca.

Le présent dépliant a été rédigé par: Biomed Pharma
1B-9450 Boulevard Langelier
Montréal, Québec H1P 3H8, Canada

Dernière révision: le 31 juillet 2020