

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr TEVA-OMEPRAZOLE (comprimés à libération retardée d'oméprazole magnésien)

Norme Teva

10 mg d'oméprazole sous forme d'oméprazole magnésien
20 mg d'oméprazole sous forme d'oméprazole magnésien

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

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de révision :
Le 09 octobre 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 243499

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-OMEPRAZOLE

(comprimés à libération retardée d'oméprazole magnésien)

Norme Teva

10 mg et 20 mg d'oméprazole sous forme d'oméprazole magnésien

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

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

REMARQUE : En cas d'administration concomitante d'amoxicilline, de clarithromycine ou de métronidazole, consulter la monographie de produit de ces agents et suivre les directives indiquées.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'oméprazole inhibe l' H^+ , K^+ -ATPase gastrique (la pompe à protons), laquelle catalyse l'échange des ions H^+ et K^+ . L'oméprazole entraîne une inhibition efficace de la sécrétion d'acide basale et de la sécrétion d'acide stimulée. Le degré d'inhibition dépend de la dose. L'administration par voie orale de doses quotidiennes de 20 mg ou plus d'oméprazole procure une maîtrise efficace et constante de l'acidité gastrique. Les renseignements provenant des essais cliniques menés chez des patients atteints d'ulcère duodéal en rémission indiquent que l'oméprazole magnésien en comprimés à 20 mg produit une action similaire à celle des capsules à 20 mg quant à ce qui a trait à l'inhibition de la sécrétion d'acide stimulée et au pH intragastrique durant les 24 heures suivant l'administration. La diminution moyenne du pic d'acide sécrété après stimulation par la pentagastrine était d'environ 70 % après cinq jours d'administration d'oméprazole magnésien en comprimés de 20 mg une fois par jour.

Le comprimé à 20 mg et la capsule à 20 mg ne sont pas bioéquivalents en termes d'ASC, de C_{max} et de t_{max} d'oméprazole plasmatique. Par rapport à ce qu'on observe avec les capsules à 20 mg, l'administration répétée d'oméprazole sous forme de comprimés à 20 mg entraîne une augmentation de 18 % de l'ASC et de 41 % de la C_{max} .

L'oméprazole en capsules (en formulation unitaire multiple) subit généralement une vidange gastrique graduelle vers l'intestin. Contrairement aux capsules, les comprimés (en formulation unitaire unique) entrent dans l'intestin et se dissolvent en une unité. L'absorption et le métabolisme de premier passage des comprimés ont donc lieu uniquement durant une période très limitée, ce qui pourrait expliquer en partie la différence observée quant aux variables pharmacocinétiques des deux formulations.

L'oméprazole magnésien en comprimés est absorbé rapidement. Les aliments n'ont aucun effet sur la biodisponibilité des comprimés. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes

en deux heures en moyenne.

L'effet de l'oméprazole magnésien en comprimés à 20 mg sur l'inhibition de la sécrétion d'acide stimulée et sur le pH intragastrique de 24 heures est équivalent à celui des capsules d'oméprazole à 20 mg. Ces données appuient la conclusion selon laquelle les comprimés d'oméprazole magnésien sont aussi efficaces que les capsules dans le traitement des affections où une diminution de la sécrétion d'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 montrée dans une étude de bioéquivalence chez des volontaires sains.

Directement proportionnel à l'ASC, l'effet antisécrétoire de l'oméprazole ne dépend pas de la concentration plasmatique ponctuelle. 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 de la muqueuse, à la réduction du taux de récurrence de l'ulcère duodéal, à la rémission prolongée de l'ulcère gastroduodéal et à la diminution du besoin de recourir à un traitement antisécrétoire à long terme.

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

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

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

L'oméprazole 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 à 20 % de la population asiatique ne possèdent pas d'isoenzyme CYP 2C19 fonctionnelle et sont qualifiés de « métaboliseurs lents ».

Après l'administration d'oméprazole par voie i.v. et par voie orale en capsules, 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).

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparatives

Une étude à simple insu, à dose unique, à répartition aléatoire, en trois périodes, à six séquences, à trois traitements et croisée a été effectuée sur les comprimés TEVA-OMEPRAZOLE à 20 mg et les comprimés LOSEC® à 20 mg chez 24 sujets en bonne santé de sexe masculin, à jeun. Le troisième groupe de traitement comportait une formulation de comprimés TEVA-OMEPRAZOLE non commercialisée, et donc non incluse dans le tableau comparatif des biodisponibilités ci-après.

Les données pharmacocinétiques calculées concernant les formulations de TEVA-OMEPRAZOLE et de LOSEC® en comprimés, administrées chez des sujets à jeun, sont résumées ci-dessous.

<p>Oméprazole (1 × 20 mg) D'après les données mesurées</p> <p>Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)</p>
--

Paramètre	Produit évalué*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₀₋₁₆ (ng•h/mL)	607,65 997,55 (124)	591,21 953,99 (122)	103	97 – 109
ASC ₁ (ng•h/mL)	611,54 1 014,16(126)	594,22 963,37 (123)	103	97 – 110
C _{max} (ng/mL)	295,72 369,45 (71)	296,74 356,17 (67)	100	87 – 114
t _{max} [§] (h)	3,12 (54)	2,35 (46)		
t _{1/2} [§] (h)	1,10 (61)	1,06 (55)		

* Comprimés TEVA-OMEPRAZOLE à 20 mg (Teva Canada Limitée, Canada).

† Comprimés Losec® à 20 mg (AstraZeneca Canada Inc., Canada). Achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

Une étude à simple insu et dose unique, à répartition aléatoire, en quatre périodes, à deux séquences, à deux traitements et croisée a été effectuée sur les comprimés TEVA-OMEPRAZOLE à 20 mg et les comprimés LOSEC® à 20 mg auprès de 50 sujets en bonne santé, de sexe masculin, non à jeun.

Les données pharmacocinétiques calculées pour les formulations de TEVA-OMEPRAZOLE et de LOSEC® en comprimés administrées à des sujets non à jeun sont résumées ci-dessous.

Oméprazole (1 × 20 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit évalué*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₀₋₃₆ (ng•h/mL)	601,64 1 056,49 (129)	531,79 1 005,93 (137)	113	102 – 125
ASC _I (ng•h/mL)	604,26 1 070,23 (128)	534,78 1 008,51 (137)	113	102 – 125
C _{max} (ng/mL)	341,04 465,68 (77)	287,44 408,77 (77)	119	104 – 135
t _{max} [§] (h)	7,16 (74)	7,73 (69)		
t _{1/2} [§] (h)	1,11 (81)	1,14 (81)		

* Comprimés TEVA-OMEPRAZOLE à 20 mg (Teva Canada Limitée, Canada).

† Comprimés Losec® à 20 mg (AstraZeneca Canada Inc., Canada). Achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

TEVA-OMEPRAZOLE (oméprazole magnésien) en comprimés est indiqué dans le traitement des affections où une diminution de la sécrétion d'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, régurgitation et

dyspepsie^a : un syndrome qui peut être causé par l'une ou l'autre 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*)

TEVA-OMEPRAZOLE, en association avec la clarithromycine et soit l'amoxicilline, soit le métronidazole, est indiqué pour le traitement de l'ulcère gastroduodéal associé à l'infection par *Helicobacter pylori*. Le meilleur moment pour l'administration d'un traitement destiné à l'éradication du microorganisme chez les patients dont l'ulcère n'est pas cliniquement évolutif (c.-à-d. asymptomatique) reste à déterminer.

On n'a pas encore établi définitivement si l'éradication de *H. pylori* chez les patients souffrant d'ulcères associés aux AINS peut avoir un effet préventif bénéfique ou non.

Chez les patients infectés par *H. pylori* souffrant de dyspepsie, la gastrite concomitante peut être guérie au moyen d'un traitement d'éradication approprié.

CONTRE-INDICATIONS

Patients présentant une hypersensibilité à l'oméprazole, aux benzimidazoles substitués ou à l'un des composants de ce médicament (voir RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES).

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

MISES EN GARDE

En présence de symptômes alarmants (p. ex. perte pondérale importante non intentionnelle, vomissements récurrents, dysphagie, hématurie ou méléna) et lorsqu'on soupçonne ou que l'on constate un ulcère gastrique, il faut exclure l'éventualité d'une tumeur maligne, car l'oméprazole peut en soulager les symptômes, retardant par le fait même le diagnostic.

D'après les résultats d'études menées chez des sujets en bonne santé, 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, soit 4 fois la dose recommandée) entraîne une baisse de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel de 46 % en moyenne, ainsi qu'une diminution de l'inhibition maximale de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP) de 16 % en moyenne. Compte tenu de ces données, l'utilisation concomitante d'oméprazole et de clopidogrel devrait être évitée (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

^a Une définition *ad hoc* de la dyspepsie inclut les douleurs ou malaises épigastriques, avec ou sans pyrosis et régurgitation, possiblement accompagnés de nausées, de vomissements, de ballonnement, d'éructions, 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.

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

Selon la documentation médicale, l'utilisation concomitante d'IPP et de méthotrexate (principalement à dose élevée) peut entraîner une hausse et une prolongation des taux sériques de méthotrexate et/ou de son métabolite, ce qui pourrait entraîner des effets toxiques du méthotrexate. Une interruption temporaire du traitement par l'IPP peut être envisagée chez certains patients qui reçoivent des doses élevées de méthotrexate (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

Interactions médicamenteuses avec des antirétroviraux

Il a été signalé 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 de REYATAZ ET VIRACEPT).

Si l'administration concomitante de TEVA-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 TEVA-OMEPRazole ne doit pas dépasser 20 mg par jour (voir la monographie de REYATAZ).

Saquinavir :

Si TEVA-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 d'INVIRASE).

Système 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 TEVA-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).

Appareil digestif

L'usage prolongé de TEVA-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 TEVA-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. À moins que les avantages escomptés ne l'emportent sur les risques, il ne faut pas administrer les comprimés TEVA-OMEPRAZOLE aux femmes enceintes.

Allaitement

L'oméprazole est sécrété dans le lait maternel. À moins qu'un tel traitement ne soit jugé essentiel, il ne faut pas administrer les comprimés TEVA-OMEPRAZOLE aux femmes qui allaitent.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité des comprimés TEVA-OMEPRAZOLE n'ont pas encore été établies chez les enfants.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Traitement d'association avec des antibiotiques

Des cas de colite pseudomembraneuse, qui peuvent être bénins mais qui peuvent aussi aller jusqu'à menacer le pronostic vital, ont été associés à la prise de presque tous les agents antibactériens, y compris la clarithromycine et l'amoxicilline, deux antibiotiques utilisés avec les IPP pour le traitement de *H. pylori*. Par conséquent, il importe de considérer ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée consécutive à la prise d'agents antibactériens.

Le traitement par des agents antibactériens altère la flore intestinale normale du côlon et peut favoriser la prolifération 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 répondent généralement à l'interruption du traitement. 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 diminution de l'acidité gastrique consécutive à l'administration d'inhibiteurs de la pompe à protons ou d'autres agents qui suppriment la sécrétion d'acide est associée à une augmentation de la quantité de bactéries normalement présentes dans les voies digestives. Le traitement par inhibiteurs de la pompe à protons peut entraîner une hausse du risque d'infections gastro-intestinales dues à *Salmonella*, à *Campylobacter* ou encore à *Clostridium difficile*.

Une augmentation du risque d'infection par *Clostridium difficile* (ICD) et de diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD) a été observée avec l'emploi d'IPP dans plusieurs études observationnelles. En cas de diarrhée rebelle, la possibilité d'une ICD/DACD doit être envisagée dans le diagnostic différentiel. Les facteurs de risque additionnels d'ICD et de DACD comprennent une hospitalisation récente, l'utilisation d'antibiotiques, le grand âge et la présence de maladies concomitantes.

Les IPP doivent être prescrits à la dose la plus faible et pendant la plus courte période requise pour traiter la maladie. L'état du patient doit quant à lui être réévalué, afin que l'on puisse déterminer si le traitement est toujours 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 capsules). 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 par rapport au risque accru de fractures étant donné que les patients de cette catégorie peuvent être déjà à risque élevé de fractures ostéoporotiques. 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 par un multiple de 4 de la demi-vie d'élimination (à 2,8 heures) chez des patients atteints d'insuffisance hépatique (données provenant d'études sur l'administration i.v. d'oméprazole et l'administration orale d'oméprazole en capsules). Ces patients ont bien toléré la dose de 20 mg d'oméprazole en capsules administrée une fois par jour pendant quatre semaines, et aucune accumulation d'oméprazole ou de ses métabolites n'a été observée. 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'insuffisance rénale n'a pas d'incidence sur l'élimination de l'oméprazole intact; il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients qui en sont atteints (données provenant d'études sur l'administration i.v. d'oméprazole et l'administration orale d'oméprazole en capsules) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Aucune donnée n'est actuellement disponible relativement à la biodisponibilité des comprimés d'oméprazole magnésien de 20 mg chez les personnes âgées, les insuffisants hépatiques et les insuffisants rénaux, et on ne possède pas d'information sur les interactions médicamenteuses non plus.

Carcinogénèse

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 ECL gastriques 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 chez des souris ayant reçu des doses élevées (de 14 à 140 mg/kg/jour). De même, l'administration, pendant sept ans, de doses d'oméprazole allant jusqu'à 28 mg/kg/jour n'a entraîné aucun carcinoïde chez le chien.

Chez le rat, les carcinoïdes gastriques étaient associés à une hypergastrinémie persistante consécutive à l'inhibition de l'acide et non à l'oméprazole comme tel (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 six ans chez un nombre limité de sujets — par l'oméprazole en capsules n'ont pas produit de modifications pathologiques significatives des cellules pariétales de l'estomac.

Troubles endocriniens et métaboliques

Hypomagnésémie, hypokaliémie et hypocalcémie : L'utilisation chronique d'IPP peut mener à l'hypomagnésémie. De plus, d'autres troubles électrolytiques accompagnant l'hypomagnésémie ont été signalés dans la documentation, en l'occurrence l'hypokaliémie et l'hypocalcémie.

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 ostéoporotiques doivent être pris en charge selon les lignes directrices de traitement établies (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et EFFETS INDÉSIRABLES).

Interactions médicamenteuses

La suppression de l'acide gastrique durant le traitement par l'oméprazole et d'autres inhibiteurs de la pompe à protons pourrait entraîner une augmentation ou une diminution de l'absorption des médicaments dont l'absorption dépend du pH gastrique. On peut donc s'attendre à ce que l'absorption de médicaments comme le kétoconazole, l'itraconazole et l'erlotinib soit moins élevée durant un traitement par l'oméprazole, tout comme c'est le cas avec d'autres agents antisécrétoires ou avec des antiacides.

L'oméprazole est métabolisé par le cytochrome P₄₅₀ (CYP), principalement dans le foie. On a évalué la pharmacocinétique d'autres médicaments métabolisés par le cytochrome P₄₅₀ — à savoir l'aminopyrine, l'antipyrine, le clopidogrel, le diazépam, la phénytoïne, la warfarine (ou d'autres antagonistes de la vitamine K), le cilostazol*, la théophylline, le voriconazole, la digoxine, le propranolol, le métoprolol, la lidocaïne, la quinidine, l'éthanol, le piroxicam, le diclofénac et le naproxen — au cours de leur emploi concomitant avec l'oméprazole en capsules chez l'homme.

*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 diminuant 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 augmentant 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 TEVA-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 de REYATAZ).

Nelfinavir

L'administration concomitante de TEVA-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 VIRACEPT).

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 d'INVIRASE).

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

Clopidogrel

D'après les résultats d'études menées chez des sujets en bonne santé, 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, soit 4 fois la dose recommandée) entraîne une baisse de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel de 46 % en moyenne, ainsi qu'une diminution de l'inhibition maximale de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP) de 16 % en moyenne.

On ignore, cependant, la portée clinique de cette interaction. En effet, aucun signe d'augmentation du risque d'effet indésirable cardiovasculaire par suite de l'administration concomitante de clopidogrel et d'un IPP, dont l'oméprazole, n'est ressorti d'une étude

prospective avec randomisation (incomplète, menée chez 3760 patients afin de comparer l'effet d'un placebo avec celui de l'oméprazole [20 mg] chez des sujets traités par du clopidogrel et de l'AAS), ni d'analyses *a posteriori* non randomisées des données de vastes études cliniques prospectives randomisées sur les résultats cliniques (chez plus de 47 000 patients).

Les résultats d'un certain nombre d'études par observation sont contradictoires quant à l'accroissement ou non du risque d'événement thromboembolique CV par suite de l'administration de clopidogrel en concomitance avec un IPP.

Une diminution de presque 40 % de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel a été observée par suite de l'administration de clopidogrel en concomitance avec une association à dose fixe de 20 mg d'esoméprazole et de 81 mg d'AAS plutôt que de clopidogrel seul chez des sujets en bonne santé. Cependant, l'inhibition maximale de l'agrégation plaquettaire (induite par l'ADP) observée chez ces sujets était de même ampleur dans le groupe sous clopidogrel que dans le groupe recevant le clopidogrel et l'association médicamenteuse (esoméprazole + AAS), probablement en raison de l'administration concomitante d'AAS à faible dose (voir MISES EN GARDE).

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

Étant donné que l'oméprazole magnésien est métabolisé par l'isoenzyme 2C19 du cytochrome P₄₅₀, 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 univoquotidiennes 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'administration concomitante de 20 mg d'oméprazole chez des sujets sains n'a exercé aucun effet sur les concentrations plasmatiques de la (S)-warfarine, mais il a provoqué une augmentation légère mais statistiquement significative (12 %) des concentrations de l'énantiomère R, moins puissant. On a également noté un accroissement léger mais 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 par 20 mg d'oméprazole par jour n'a pas modifié le temps de coagulation chez les patients recevant un traitement continu par la warfarine.

Phénytoïne

Après trois semaines de traitement par 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 capsules 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 dose-dépendante 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 en capsules et d'autres agents indiquent que l'oméprazole, administré à des doses répétées de 20 à 40 mg, n'influe pas sur d'autres isoformes du CYP pertinentes sur le plan clinique, tel que le démontre l'absence d'interaction métabolique avec des substrats du CYP 1A2 (caféine, phénacétine, théophylline), du CYP 2C9 [(S)-warfarine], du CYP 2D6 (métoprolol, propranolol), du CYP 2E1 (éthanol) et du CYP 3A (cyclosporine, lidocaïne, quinidine, œstradiol).

*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 comptes rendus de cas, des études de pharmacocinétique de populations et des analyses rétrospectives suggèrent que l'utilisation concomitante de certains IPP et de méthotrexate (à fortes doses principalement) peut entraîner une augmentation et une prolongation des taux sériques de méthotrexate et/ou de son métabolite hydroxylé. Toutefois, aucune étude formelle des interactions entre le méthotrexate et les IPP n'a été effectuée (voir MISES EN GARDE).

Tacrolimus

Même si aucune étude clinique n'a été menée pour le vérifier, il existe une possibilité que l'administration concomitante d'oméprazole et de tacrolimus puisse 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 voies orale ou i.v.

Voriconazole

L'administration concomitante d'oméprazole et d'un inhibiteur du CYP 2C19 et du CYP 3A4, le voriconazole, a fait augmenter l'exposition à l'oméprazole de plus de deux fois. Cependant, 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

Aucun effet sur la cinétique du propranolol à l'état d'équilibre n'a été observé par suite de l'administration quotidienne d'une dose de 20 mg d'oméprazole. 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 de 40 mg d'oméprazole par jour.

Lidocaïne

Après l'administration intraveineuse d'une dose unique de lidocaïne, précédée d'un traitement d'une semaine par 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 paramètres 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 pharmacocinétique ou la pharmacodynamie de la quinidine.

Éthanol

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

Piroxicam, diclofénac et naproxen

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

Aliments

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

Interférence avec les examens de laboratoire

Quel que soit l'agent employé, le traitement par un antisécrétoire s'accompagne d'une augmentation des taux sériques de gastrine, en réponse à la diminution de la sécrétion acide. La baisse de l'acidité gastrique entraîne également une augmentation des taux de chromogranine A (CgA), ce qui peut perturber le dépistage des tumeurs neuroendocrines. Les comptes rendus de la documentation médicale recommandent d'interrompre l'administration de l'inhibiteur de la pompe à protons 5 à 14 jours avant la mesure de la CgA. Si les taux ne se sont pas normalisés après cette période, on recommande de les mesurer de nouveau plus tard.

EFFETS INDÉSIRABLES

L'oméprazole est bien toléré. La majorité des effets indésirables rapportés étaient légers et transitoires et ne présentaient pas de lien systématique avec le traitement. Des effets indésirables ont été notés au cours d'essais cliniques contrôlés chez 2764 sujets traités par l'oméprazole (données provenant d'études cliniques contrôlées sur l'oméprazole en capsules) et au cours de traitements réguliers. Lors d'un essai clinique contrôlé, la prévalence des effets 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 entre la prévalence des effets indésirables attribuables à l'oméprazole en capsules et celle des effets attribuables aux antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine lors d'études comparatives à court terme, réalisées en double insu. Une analyse poussée a révélé que le traitement par l'oméprazole n'entraîne aucune modification significative ou cliniquement importante des paramètres de laboratoire.

Les effets indésirables suivants ont été signalés (à une fréquence supérieure à 1 %) chez des sujets traités par l'oméprazole en capsules 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/vertiges (1,1 %).

Les effets indésirables figurant dans la liste ci-dessous ont été signalés dans le cadre d'essais cliniques ou lors de l'utilisation courante du médicament. Les effets indésirables sont classés par appareil ou système de l'organisme. Les définitions suivantes ont été utilisées pour qualifier la fréquence des effets : fréquents : $\geq 1/100$; peu fréquents : $\geq 1/1000$ et $< 1/100$; rares : $< 1/1000$ et très rares $< 1/10\ 000$.

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

Système endocrinien : Rares : gynécomastie.

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

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

Fonction hépatique : 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 ou prurit, urticaire. Rares : photosensibilité, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, alopecie.

Autres : Peu fréquents : malaises, réactions d'hypersensibilité incluant l'urticaire. Rares : réactions d'hypersensibilité incluant l'œdème de Quincke, la fièvre, le bronchospasme, la néphrite interstitielle et le choc anaphylactique; diaphorèse, œdème périphérique, vue brouillée, dysgueusie et hyponatrémie. Très rare : hypomagnésémie (une hypomagnésémie profonde peut entraîner une hypocalcémie), et une hypomagnésémie peut également entraîner une hypokaliémie).

Traitement combiné pour l'éradication de *H. pylori* : Les effets indésirables suivants (de fréquence supérieure à 1 %) ont été observés dans les essais cliniques contrôlés menés chez 493 patients ayant reçu de l'oméprazole en association avec de l'amoxicilline et de la clarithromycine : diarrhée (28 %), dysgueusie (15 %), céphalées (5 %), flatulence (4 %), nausées (3 %), douleurs abdominales (2 %), augmentation de l'ALAT (1 %), douleurs épigastriques (1 %), pharyngite (1 %) et glossite (1 %).

Les effets indésirables suivants (à une fréquence supérieure à 1 %) ont été observés dans les essais cliniques contrôlés menés chez 494 patients ayant reçu de l'oméprazole en association avec du métronidazole et de la clarithromycine : dysgueusie (14 %), diarrhée (13 %), céphalées (6 %), augmentation de l'ALAT (6 %), flatulence (5 %), nausées (5 %), augmentation de l'ASAT (5 %), dyspepsie (3 %), xérostomie (2 %), étourdissements/vertiges (2 %), douleurs épigastriques (1 %), pharyngite (1 %), éructation (1 %) et fatigue (1 %).

L'expérience clinique concernant l'utilisation des comprimés d'oméprazole à 20 mg est limitée. Toutefois, le profil d'effets indésirables observé avec les comprimés à 20 mg dans deux études à

court terme (20 mg une fois par jour pendant 7 jours tout au plus) menées chez un nombre restreint de patients souffrant d'ulcère duodéal en rémission était comparable à celui observé avec les capsules à 20 mg.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

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

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 connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, prière de communiquer avec le centre antipoison de sa 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 de l'oméprazole administré 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 approximatives de 600 mg/kg (voir TOXICOLOGIE).

En cas d'administration avec d'autres antibiotiques, consulter les renseignements posologiques ainsi que la monographie de produit des agents en question.

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 au bout de deux semaines. S'il n'est pas guéri après ce traitement initial, on recommande une période additionnelle de traitement de deux semaines.

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

Traitement d'entretien de l'ulcère duodéal : Plus de 95 % des patients ayant un ulcère duodéal sont infectés par *H. pylori* et devraient donc recevoir un traitement d'éradication (voir ci-dessous). Parmi ceux qui ne sont pas infectés par *H. pylori*, quelques-uns connaîtront une rechute et devront recevoir un traitement d'entretien à l'aide d'un agent antisécrétoire. La dose recommandée de TEVA-OMEPRAZOLE est de 10 mg une fois par jour, avec augmentation à 20-40 mg une fois par jour, au besoin.

Ulcère gastrique

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

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

Traitement d'entretien de l'ulcère gastrique : Environ 80 % des patients ayant un ulcère gastrique sont infectés par *H. pylori* et devraient donc recevoir un traitement d'éradication (voir ci-dessous). Parmi ceux qui ne sont pas infectés par *H. pylori*, quelques-uns connaîtront une rechute et devront recevoir un traitement d'entretien à l'aide d'un agent antisécrétoire. La dose recommandée de TEVA-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 posologie recommandée chez les adultes est de 20 mg, une fois par jour. Dans la majorité des cas, la guérison se produit en quatre semaines. Si la guérison n'apparaît pas après ce traitement initial, on recommande une période additionnelle de traitement de quatre semaines.

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

Traitement d'entretien de l'œsophagite par reflux : Pour la prise en charge prolongée, une fois

l'œsophagite par reflux guérie, une posologie de 10 mg d'oméprazole (sous forme de capsules) 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 de comprimés TEVA-OMEPRAZOLE chez les adultes, pour le traitement d'entretien après la guérison de l'œsophagite par reflux, est de 10 mg une fois par jour. En cas de récurrence, on peut augmenter la dose à 20-40 mg, une fois par jour.

Reflux gastro-œsophagien symptomatique (c.-à-d. brûlures d'estomac et régurgitation)

La dose recommandée chez les adultes est de 20 mg, une fois par jour. Le soulagement des symptômes devrait se produire rapidement. Si les symptômes ne sont pas soulagés après quatre semaines, il est recommandé de faire passer d'autres tests au patient. Comme certains patients peuvent bien répondre à l'administration de 10 mg une fois par jour, on peut envisager une personnalisation du traitement. 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., brûlures d'estomac et régurgitation).

Ulcères duodénaux ou gastriques associés aux AINS

On n'a pas encore établi définitivement si l'éradication de *H. pylori* chez les patients souffrant d'ulcères associés aux AINS peut avoir un effet préventif bénéfique ou non.

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 au bout de quatre semaines. S'il n'est pas guéri après ce traitement initial, on recommande une période additionnelle de traitement de quatre semaines.

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

Dyspepsie

Avant de prescrire un traitement pour les patients présentant des symptômes dyspeptiques, il faut vérifier si les symptômes proviennent du tube digestif haut. Les patients qui présentent des symptômes alarmants (voir MISES EN GARDE), et les personnes âgées plus susceptibles de souffrir d'une maladie organique grave devraient donc passer des tests avant qu'un traitement soit amorcé. Si les symptômes dyspeptiques sont dus à une maladie organique diagnostiquée, il faut prescrire un schéma thérapeutique approprié, tel qu'il est décrit plus haut.

S'il n'a pas été établi que les symptômes dyspeptiques sont liés à une maladie organique, la dose recommandée de TEVA-OMEPRAZOLE est de 20 mg une fois par jour pendant quatre semaines. Si après deux semaines, le patient ne répond pas au traitement, ou en présence d'une indication clinique précoce d'inefficacité, il faut lui faire passer des tests complets pour exclure l'éventualité d'une maladie organique (voir MISES EN GARDE). Si le patient semble répondre

au traitement initial de deux semaines, on peut continuer l'administration de TEVA-OMEPRAZOLE pendant deux autres semaines. Il faut envisager l'individualisation du traitement, car certains patients répondent bien à 10 mg une fois par jour.

Les douleurs ou malaises épigastriques (avec ou sans brûlures d'estomac et régurgitation) comme symptômes dominants répondront probablement au traitement visant à supprimer l'acidité. Dans tous les cas, les patients qui ne répondent pas au traitement de quatre semaines ou dont les symptômes réapparaissent peu de temps après l'arrêt du traitement par TEVA-OMEPRAZOLE doivent passer des tests pour déterminer s'ils sont atteints d'une maladie organique sous-jacente.

Ulcère gastroduodénal associé à *H. pylori*

Trithérapie comprenant oméprazole, amoxicilline et clarithromycine : Les doses recommandées pour l'éradication de *H. pylori* sont de 20 mg de TEVA-OMEPRAZOLE, 1000 mg d'amoxicilline et 500 mg de clarithromycine, tous deux fois par jour, pendant 7 jours.

Trithérapie comprenant oméprazole, métronidazole et clarithromycine : Les doses recommandées pour l'éradication de *H. pylori* sont de 20 mg de TEVA-OMEPRAZOLE, 500 mg de métronidazole et 250 mg de clarithromycine, tous deux fois par jour, pendant 7 jours.

Pour s'assurer de la guérison ou de la maîtrise des symptômes, on recommande d'administrer un traitement complémentaire de 20 mg de TEVA-OMEPRAZOLE une fois par jour jusqu'à trois semaines durant chez les patients dont l'ulcère duodénal est actif, et de 20 à 40 mg de TEVA-OMEPRAZOLE une fois par jour pour une durée pouvant aller jusqu'à 12 semaines chez les patients qui ont un ulcère gastrique actif.

Fait établi, la fidélité au traitement d'éradication de *H. pylori* a des effets positifs sur les résultats. Le pourcentage de patients ayant fait preuve de fidélité au traitement dans les études cliniques sur les diverses trithérapies était élevé.

Lorsque l'infection n'est pas éradiquée, on peut considérer que le patient est infecté par une souche de *H. pylori* résistante aux antimicrobiens utilisés dans le traitement d'association à visée curative. On doit alors songer à employer d'autres antimicrobiens efficaces (dans le cas où le patient est traité à nouveau).

Chez les patients dyspeptiques infectés par *H. pylori*, la gastrite concomitante peut être guérie au moyen d'un traitement d'éradication approprié.

Syndrome de Zollinger-Ellison

La dose pour le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison varie en fonction de chaque patient.

On recommande une dose initiale de 60 mg, une fois par jour. Des doses de 20 à 120 mg par jour d'oméprazole en capsules 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 fractionner les doses de plus de 80 mg en deux prises par jour. Il importe d'ajuster la posologie aux besoins du patient et de continuer l'administration aussi longtemps que

l'état clinique l'exige. On a administré des doses allant jusqu'à 120 mg d'oméprazole en capsules, trois fois par jour.

Insuffisance rénale : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie (voir MISES EN GARDE).

Insuffisance hépatique : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie. La dose quotidienne ne doit pas dépasser 20 mg (voir MISES EN GARDE).

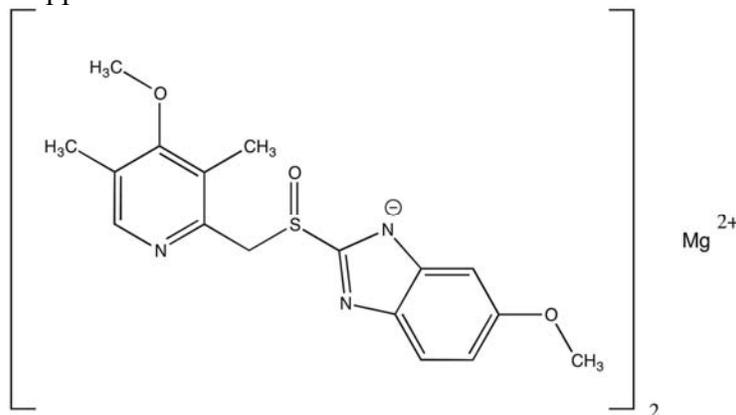
Personnes âgées : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie. La dose quotidienne ne doit pas dépasser 20 mg (voir MISES EN GARDE).

Il faut avaler les comprimés entiers avec une quantité suffisante d'eau. Il ne faut pas croquer ni écraser les comprimés.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

- Dénomination commune : oméprazole magnésien
- Nom chimique : 5-Méthoxy-2-[[[4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridinyl)méthyl]sulfinyl]-1*H*-benzimidazole magnésien (2:1)
- Formule moléculaires : $C_{34}H_{36}MgN_6O_6S_2$
- Masse moléculaire : 713,14 (anhydre)
- Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'oméprazole magnésien se présente sous forme de poudre blanche à blanc cassé. Sa solubilité est de 0,25 g/L dans l'eau, et de 10 g/L dans le méthanol. Le pKa du cycle benzimidazole est de 8,8 et celui de l'ion pyridinium est de 4,0.

Composition : TEVA-OMEPRAZOLE en comprimés de 10 mg et de 20 mg contient 10 mg d'oméprazole (équivalent à 11,10 mg d'oméprazole magnésien) et 20 mg d'oméprazole (équivalent à 22,20 mg d'oméprazole magnésien) respectivement.

Chaque comprimé TEVA-OMEPRAZOLE à 10 mg ou à 20 mg renferme les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, citrate de tributyle, copolymère d'acide méthacrylique, crospovidone, diméthicone, dioxyde de titane, gomme laque, hydroxypropylméthylcellulose, lécithine, mannitol, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol, silice colloïdale, stéaryl fumarate de sodium et talc. Les comprimés TEVA-OMEPRAZOLE à

10 mg contiennent également de l'oxyde de fer jaune.

Entreposage et stabilité

Conserver au sec, à la température ambiante (de 15 °C à 30 °C) et à l'abri de l'humidité.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés TEVA-OMEPRAZOLE (oméprazole magnésien à libération retardée) à 10 mg sont roses, circulaires et biconvexes, et portent l'inscription « **N** » d'un côté et « **10** » de l'autre. Ils sont offerts en flacons de PEHD de 100 comprimés.

Les comprimés TEVA-OMEPRAZOLE (oméprazole magnésien à libération retardée) à 20 mg sont rouge-brun, circulaires et biconvexes, et portent l'inscription « **N** » d'un côté et « **20** » de l'autre. Ils sont offerts dans des flacons de PEHD de 100 ou de 500 comprimés et en boîtes de 30 comprimés en doses unitaires.

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie animale

Pharmacodynamie

L'oméprazole diffère des inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique actuellement sur le marché, comme les antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine et les agents anticholinergiques, par sa capacité d'inhiber directement l'H⁺, K⁺-ATPase gastrique, c'est-à-dire la pompe à protons des cellules pariétales.

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 trois à cinq premiers jours de traitement. Chez des chiens, une dose de 0,5 µmol/kg (sous forme de granules gastrorésistants entérosolubles) a inhibé d'environ 20 % la sécrétion d'acide gastrique stimulée par l'histamine, 24 heures après la première prise, et de 60 % à 65 %, 24 heures après l'administration à l'état d'équilibre. Une fois l'état d'équilibre atteint, après trois à cinq jours, l'inhibition de la sécrétion d'acide est demeurée la même, comme l'attestent les études sur des chiens traités pendant des périodes allant jusqu'à un an.

Après l'arrêt d'un traitement prolongé, la sécrétion d'acide se rétablit au même rythme qu'après la prise d'une dose unique d'oméprazole, parallèlement au rétablissement de l'activité de l'H⁺, K⁺-ATPase dans la muqueuse oxyntique. On n'a pas encore déterminé si ce rétablissement est dû à la synthèse *de novo* de molécules d'H⁺, K⁺-ATPase ou à la dissociation de l'inhibiteur de l'enzyme.

En raison de la puissance et de la longue durée d'action de l'oméprazole, l'administration répétée de fortes doses à des rats a entraîné une diminution marquée de la sécrétion d'acide, accompagnée d'une hypergastrinémie secondaire et d'une hyperplasie des cellules G. L'administration de 14 à 140 mg/kg/jour d'oméprazole à des rats a produit des concentrations plasmatiques de gastrine de 1000 à 3000 pg/mL par rapport à 150 à 200 pg/mL dans le groupe témoin. L'administration de fortes doses d'oméprazole (28 mg/kg/jour) à des chiens a produit une hypergastrinémie marquée (de 1000 à 2000 pg/mL après l'ingestion d'aliments) comparativement au groupe témoin (de 100 à 300 pg/mL). On n'a cependant observé aucune hyperplasie des cellules G chez ces animaux.

Effets pharmacologiques secondaires

L'oméprazole n'a pas modifié la tension artérielle ni la fréquence cardiaque moyennes chez des chiens anesthésiés soumis à divers essais de provocation. Il n'a pas modifié non plus les fonctions respiratoire et circulatoire du chien au repos ou soumis à un effort. L'oméprazole n'exerce aucune activité anticholinergique ou antihistaminique (récepteurs H₂). 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 hépatique 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 chez le chien. Si le médicament n'est pas protégé par un enrobage gastrorésistant entérosoluble, sa biodisponibilité orale est faible, soit 5 % chez les rats nourris et de 15 % à 20 % chez des rats et des rates affamés. 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 le compartiment extravasculaire 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 se retrouvait 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 excrétion

L'oméprazole est largement métabolisé chez toutes les espèces étudiées. Chez le rat et le chien, environ 20 % à 30 % de la dose administrée est éliminé sous forme de métabolites urinaires, et le reste, sous forme de métabolites fécaux après excrétion biliaire. L'élimination était pratiquement totale après 72 heures. Les métabolites identifiables représentent environ 50 % (rat) et 70 % (chien) de tous les métabolites éliminés en 24 heures, et 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 l'administration, étaient de 100 à 200 fois inférieures aux concentrations plasmatiques. On ignore si l'oméprazole est excrété dans le lait humain.

Pharmacologie humaine

Pharmacodynamie

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

Tableau I — Pourcentage d'inhibition du débit moyen d'acide gastrique après l'administration de doses orales uniques d'oméprazole

STIMULUS	TYPE DE SUJET	DOSE D'OMÉPRAZOLE (mg)		TEMPS ÉCOULÉ DEPUIS LA PRISE DE LA DOSE (h)
		20	80	
Basal	SBS*	33 %		1-4
Basal nocturne	UD(rém)**	49 %		15-24
Alimentation simulée	SBS	23 %		1,5-3,5
Bétazol	SBS	38 %		1-4
Pentagastrine	SBS	36 %		1-4
Basal	SZE***		97 %	2-3

*Sujet en bonne santé

**Ulcère duodénal en rémission

***Syndrome de Zollinger-Ellison

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

Les données provenant d'essais cliniques menés chez des patients présentant un ulcère duodénal en rémission indiquent que l'administration d'oméprazole en comprimés de 20 mg entraîne une inhibition identique de la sécrétion d'acide stimulée, ainsi qu'un effet similaire sur le pH intragastrique de 24 heures, que l'administration d'oméprazole en capsules de 20 mg (proportion moyenne de la durée pendant laquelle le pH est > 3 : 50,7 % avec les capsules; 57,35 % avec les comprimés). La diminution moyenne du pic d'acide sécrété après la stimulation par la pentagastrine était d'environ 70 % après cinq jours d'administration d'oméprazole magnésien en comprimés à raison de 20 mg une fois par jour.

Autres effets pharmacodynamiques

On a étudié l'effet de l'oméprazole sur les divers systèmes et appareils de l'organisme (données tirées d'études cliniques sur l'oméprazole en capsules) **et on n'a relevé aucun effet clinique significatif** attribuable au médicament pour ce qui était des paramètres suivants : *Système endocrinien* : concentrations plasmatiques d'insuline, de peptide C, de glucagon, de PTH, d'hormones thyroïdiennes ou d'hormones sexuelles; concentrations basales de cortisol; *Appareil cardiovasculaire* : tension artérielle, fréquence cardiaque, électrocardiogramme; *Reins* : équilibre acido-basique et électrolytique; *Foie* : enzymes hépatiques. On a cependant signalé une hausse des concentrations de phosphatases alcalines, ainsi que de l'ASAT et de l'ALAT sériques chez certains sujets ayant reçu de l'oméprazole (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Une augmentation du nombre de cellules ECL, liée peut-être à l'augmentation de la gastrine, a été observée chez des enfants et des adultes sous traitement au long cours par l'oméprazole. Ces résultats sont considérés comme étant sans 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 les récepteurs de l'acétylcholine ni sur les récepteurs H₂.

Pharmacocinétique

Les comprimés d'oméprazole magnésien sont absorbés rapidement. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en deux heures en moyenne. Le comprimé de 20 mg et la capsule de 20 mg ne sont pas bioéquivalents en termes d'ASC d'oméprazole plasmatique (rapport géométrique et intervalle de confiance à 90 % : 1,18; 1,06-1,30), de C_{max} (1,41; 1,24-1,60) et de t_{max}. Les comprimés d'oméprazole magnésien à 20 mg démontrent, après une administration répétée, une augmentation de l'ASC (18 %) et de la concentration maximale (41 %) d'oméprazole plasmatique par rapport à l'oméprazole à 20 mg administré en capsules.

L'oméprazole magnésien à 20 mg, administré à raison de 2 comprimés de 10 mg ou d'un comprimé de 20 mg, s'est révélé bioéquivalent en termes d'ASC d'oméprazole plasmatique (0,99; 0,94-1,04) et de C_{max} (1,06; 0,98-1,15) chez des volontaires en bonne santé.

Entre 95 % et 100 % des ulcères duodénaux et 80 % des ulcères gastriques sont associés à *H. pylori* et devraient donc être considérés comme justiciables d'un traitement d'éradication. En effet, l'éradication de *H. pylori* est associée à une rémission prolongée des ulcères gastroduodénaux. En règle générale, l'administration prolongée d'agents antisécrétoires n'est pas recommandée chez ces patients. Comme l'indiquent les études cliniques menées chez des patients dont on ignorait s'ils étaient infectés ou non par *H. pylori*, l'administration prolongée d'oméprazole sert à prévenir efficacement les rechutes d'ulcères duodénaux ou gastriques; cet agent peut donc être utilisé chez les patients, peu nombreux, qui ne sont pas infectés par *H. pylori*.

La biodisponibilité de l'amoxicilline administrée en concomitance avec l'oméprazole a été étudiée chez des sujets à jeun en bonne santé. Aucune variation significative de la biodisponibilité (ASC, C_{max}) de l'amoxicilline n'a été observée chez des sujets ayant reçu une dose unique de 750 mg d'amoxicilline après avoir pris de l'oméprazole pendant trois semaines à raison de deux doses de 40 mg par jour.

L'administration concomitante de 500 mg de clarithromycine trois fois par jour et de capsules d'oméprazole à 40 mg une fois par jour a été étudiée chez des adultes à jeun en bonne santé. Ainsi a-t-on observé que l'administration concomitante de clarithromycine fait augmenter la demi-vie et l'ASC₀₋₂₄ de l'oméprazole. En effet, par rapport aux valeurs observées au cours de la monothérapie, l'ASC₀₋₂₄ moyenne et la demi-vie harmonique moyenne de l'oméprazole ont accusé une augmentation de 89 % et 34 % respectivement chez l'ensemble des sujets ayant reçu de la clarithromycine en concomitance. Quant à ce qui a trait à la clarithromycine, l'administration avec l'oméprazole a entraîné, par rapport à l'administration avec un placebo, une hausse de la C_{max}, de la C_{min} et de l'ASC₀₋₈ à l'équilibre de 10 %, 27 % et 15 % respectivement.

L'oméprazole en capsules (en formulation unitaire multiple) subit généralement une vidange gastrique graduelle vers l'intestin. Contrairement aux capsules, les comprimés (en formulation unitaire unique) entrent dans l'intestin et se dissolvent en une unité. L'absorption et le métabolisme de premier passage du comprimé ont donc lieu pendant une très courte période, ce qui pourrait expliquer en partie la différence observée quant aux variables pharmacocinétiques

des deux formulations.

Directement proportionnel à l'ASC, l'effet antisécrétoire de l'oméprazole est indépendant de la concentration plasmatique ponctuelle. 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 la pharmacocinétique observée chez les personnes qui possèdent une isoenzyme CYP 2C19 fonctionnelle et qu'on qualifie de métaboliseurs rapides.

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

Métaboliseurs lents : On décrit comme métaboliseurs lents les quelque 3 % des personnes de race blanche et les 15 % à 20 % des personnes asiatiques qui ne possèdent pas d'isoenzyme CYP 2C19 fonctionnelle. Chez les métaboliseurs lents, le métabolisme de l'oméprazole devrait être catalysé par le CYP 3A4. Après l'administration répétée de doses unquotidiennes de 20 mg d'oméprazole, l'ASC moyenne était de 5 à 10 fois plus élevée chez les métaboliseurs lents que chez les sujets qui possédaient une isoenzyme CYP 2C19 fonctionnelle (métaboliseurs rapides). La concentration plasmatique maximale moyenne était également supérieure, soit de 3 à 5 fois plus élevée, chez les métaboliseurs lents. Ces observations n'ont toutefois aucune incidence sur la posologie d'oméprazole.

Après l'administration d'oméprazole par voie i.v. et par voie orale en capsules, 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 : le sulfure et la

sulfone de l'oméprazole et 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 capsules). En moyenne, 68 % de la dose est excrétée dans l'urine sous forme de métabolites. Ces variations cadrent avec la réduction typique de l'élimination présystémique et systémique chez les personnes âgées. En règle générale, la dose quotidienne ne doit 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 capsules). 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 capsules). 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).

Nous ne disposons pas encore de données sur la biodisponibilité des comprimés d'oméprazole magnésien à 20 mg chez les personnes âgées ou les personnes présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

Données cliniques

Éradication de *H. pylori*

Tableau II — Résultats des études menées chez des patients ayant des antécédents d'ulcère duodénal et infectés par *H. pylori*

Étude	Traitement	Taux d'éradication (%)	
		Analyse TPT ou ITT	Analyse PP
1	Oméprazole 20 mg + amoxicilline 1000 mg + clarithromycine 500 mg, tous <i>bid</i> pendant 1 semaine	96	98
	Oméprazole 20 mg + métronidazole 400 mg* + clarithromycine 250 mg, tous <i>bid</i> pendant 1 semaine	95	94
2	Oméprazole 20 mg + amoxicilline 1000 mg + clarithromycine 500 mg, tous <i>bid</i> pendant 1 semaine	94	95
	Oméprazole 20 mg + métronidazole 400 mg* + clarithromycine 250 mg, tous <i>bid</i> pendant 1 semaine	87	91

* L'efficacité et l'innocuité semblent être les mêmes avec 500 mg de métronidazole qu'avec 400 mg.

Étude 1 : Afin de vérifier la présence ou l'absence de *H. pylori*, les patients inclus dans les analyses TPT (traitement de tous les patients) et PP (selon le protocole) ont subi une épreuve respiratoire à l'urée avant et après le traitement; n = 684 (analyse TPT).

Étude 2 : Afin de vérifier la présence ou l'absence de *H. pylori*, les patients inclus dans les analyses ITT (intention de traitement) et PP ont subi une épreuve respiratoire à l'urée avant et après le traitement et une culture du microorganisme a été faite simultanément; n = 514 (analyse ITT).

Tableau III — Résultats des études menées chez des patients ayant un ulcère gastroduodénal évolutif et infectés par *H. pylori* (Analyse ITT)

Étude	Traitement	Taux d'éradication (Analyse PP)	Taux de guérison de l'ulcère (post-traitement)	Taux de rémissions (6 mois après l'arrêt du traitement)
3	Oméprazole 20 mg + amoxicilline 1000 mg + clarithromycine 500 mg, tous <i>bid</i> pendant 1 semaine	78 % (87 %)	92 %	88 %
	Oméprazole 20 mg + métronidazole 400 mg* + clarithromycine 250 mg, tous <i>bid</i> pendant 1 semaine	85 % (92 %)	94 %	92 %
4	Oméprazole 20 mg + amoxicilline 1000 mg + clarithromycine 500 mg, tous <i>bid</i> pendant 1 semaine	79 % (83 %)	94 %	83 %
	Oméprazole 20 mg + métronidazole 400 mg* + clarithromycine 250 mg, tous <i>bid</i> pendant 1 semaine	86 % (93 %)	96 %	92 %

* L'efficacité et l'innocuité semblent être les mêmes avec 500 mg de métronidazole qu'avec 400 mg.

Étude 3 : Afin de vérifier la présence ou l'absence de *H. pylori*, les patients souffrant d'ulcère duodénal inclus dans l'analyse ITT ont subi une épreuve respiratoire à l'urée ainsi qu'un examen histologique avant et après le traitement; n = 146 (analyse ITT).

Étude 4 : Afin de vérifier la présence ou l'absence de *H. pylori*, les patients souffrant d'ulcère gastrique inclus dans l'analyse ITT ont subi une épreuve respiratoire à l'urée ainsi qu'un examen histologique avant et après le traitement; n = 145 (analyse ITT).

Il a été démontré que la résistance au métronidazole est un facteur de prédiction négatif, le taux d'éradication de *H. pylori* obtenu avec la trithérapie (oméprazole, métronidazole et clarithromycine) diminuant de 10 % à 20 % dans ces circonstances. Par comparaison avec ce que l'on observe avec le traitement antimicrobien seul, l'ajout d'oméprazole au métronidazole et à la clarithromycine semble réduire l'effet de cette résistance primaire et freiner l'acquisition d'une résistance secondaire.

La sensibilité (CMI de métronidazole ou de clarithromycine) de souches de *H. pylori* provenant de 486 isolats primaires obtenus chez des patients ayant des antécédents d'ulcère duodénal a été mesurée dans une étude européenne par la méthode des dilutions dans de la gélose. Une résistance au métronidazole (CMI > 8 mg/L) a été observée dans 131 souches (27 %), tandis que neuf souches (2 %) étaient quant à elles résistantes à la clarithromycine (CMI > 1 mg/L). Une résistance secondaire au métronidazole est apparue dans les souches provenant de 4 patients ayant reçu l'association oméprazole/métronidazole/clarithromycine. De même, une résistance secondaire à la clarithromycine a été observée dans les souches provenant de 4 patients ayant reçu soit la combinaison oméprazole/métronidazole/clarithromycine, soit la combinaison oméprazole/amoxicilline/clarithromycine. Dans le cas de l'amoxicilline, les valeurs de CMI mesurées avant et après le traitement n'indiquent ni résistance primaire, ni résistance secondaire de la part de *H. pylori*.

Dyspepsie

L'utilisation de l'oméprazole magnésien dans la prise en charge des dyspepsies a fait l'objet de quatre études à répartition aléatoire, à double insu, contrôlées par placebo ou un agent de comparaison. Après deux ou quatre semaines de traitement, l'oméprazole magnésien à 20 mg par jour a entraîné un soulagement complet des symptômes à un nombre significativement plus élevé de patients par rapport aux antagonistes des récepteurs-H₂ ou au placebo. Des améliorations de 10 % à 20 % ont été rapportées en termes de bienfaits cliniques. Dans le cadre d'études ouvertes, des doses quotidiennes d'oméprazole magnésien à 10 mg ont offert des améliorations significatives en matière de bienfaits cliniques par rapport à un antiacide à base de carbonate de calcium/hydroxyde de magnésium (10 mL *qid*) après quatre semaines de traitement. Un schéma thérapeutique à dose croissante (augmentation toutes les 2 semaines, au besoin, pour un total de 16 semaines de traitement) de 10, 20 ou 40 mg d'oméprazole magnésien par jour a entraîné une amélioration significative en matière de bienfaits cliniques par rapport à un schéma thérapeutique comprenant un antiacide à base de carbonate de calcium/hydroxyde de magnésium ainsi qu'un antagoniste des récepteurs-H₂ (antiacide/alginat à 10 mL *qid*, dose augmentée à 150 mg d'antagoniste des récepteurs-H₂ *bid*, puis à 150 mg *qid*).

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Tableau IV — Études sur la toxicité aiguë de l'oméprazole

ESPÈCE	SEXE	VOIE D'ADMINISTRATION	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	M	<i>p.o.</i> ^{1*}	> 4 000
	F	<i>p.o.</i> ^{1*}	> 4 000
Souris	M	<i>p.o.</i> ¹	1 520
	F	<i>p.o.</i> ¹	1 380
Souris	M	<i>i.v.</i>	83
	F	<i>i.v.</i>	> 100
Rat	M	<i>p.o.</i> ^{1*}	> 4 000
	F	<i>p.o.</i> ^{1*}	> 4 000
Rat	M	<i>p.o.</i> ¹	> 5 010
	F	<i>p.o.</i> ¹	3 320
Rat	M	<i>i.v.</i>	> 40
	F	<i>i.v.</i>	> 40

¹Suspension dans du Methocel[®], sans tampon

*Composé à l'essai non micronisé

L'administration, par voie orale, de la dose la plus élevée (4000 mg/kg) d'oméprazole non micronisé n'a entraîné aucun décès chez les 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 % du médicament n'ait pas été absorbé en raison de la dégradation de ces doses uniques par l'acide gastrique. La mort est survenue dans les deux jours qui ont suivi l'ingestion du médicament et a été précédée d'une diminution de l'activité motrice, d'une réduction de la fréquence respiratoire (mais d'une augmentation de l'amplitude respiratoire), d'une baisse de la température corporelle, de soubresauts musculaires, de tremblements ou de convulsions. L'administration, par voie orale, de la dose la plus élevée (660 mg/kg) à des chiens 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 > 100 mg/kg chez la femelle; chez le rat, elle était > 40 mg/kg. La mort, survenue quelques minutes après l'injection, a été précédée d'une cyanose et de convulsions.

Toxicité générale à long terme

On a étudié la toxicité générale à long terme de l'oméprazole administré par voie orale et par voie intraveineuse à des souris, à des rats et à des chiens. Les souris ont reçu des doses orales de 14 à 140 mg/kg, les rats, de 14 à 400 mg/kg, et les chiens de 1 à 140 mg/kg pendant des périodes allant jusqu'à 18, 24 et 12 mois respectivement. On a aussi administré par voie intraveineuse, pendant des périodes allant jusqu'à un mois, des doses d'oméprazole allant de 2 à 16 mg/kg à des rats et de 1 à 9 mg/kg à 10 chiens.

Chez le chien, on a observé 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 ($\approx 1,7$ à $15,5$ mg/kg/jour) et à des chiens ($\approx 0,7$ à $8,6$ mg/kg/jour) pendant un 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 ayant reçu les deux plus fortes doses, et une augmentation de thyrotropine (TSH) chez les mâles ayant reçu 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 gastriques avait diminué et on a noté des granulations. L'hypertrophie et les altérations des cellules principales étaient réversibles.

Études sur la reproduction

Des études sur des rats et des rates ont révélé que ni la fécondité, ni la reproductivité n'avaient été affectées par des doses d'oméprazole par voie orale pouvant atteindre 138 mg/kg/jour (environ 500 fois la dose recommandée chez l'homme).

Chez les lapins, on a constaté une augmentation de la létalité embryonnaire et de la résorption du fœtus après l'administration des doses toxiques de 69 et de 138 mg/kg/jour (de 250 et 500 fois la dose humaine) aux mères. L'administration de doses de $13,8$ à 138 mg/kg/jour (de 50 à 500 fois la dose humaine) à des rates gravides n'a provoqué aucune toxicité fœtale ou maternelle. Chez le rat, on a noté une légère réduction du nombre de ratons par portée, ainsi qu'une faible détérioration de la viabilité et de la croissance postnatales 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 avec les doses plus faibles.

Mutagénicité

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

Carcinogénicité

Une étude de 18 mois sur des souris ayant reçu des doses par voie orale de 14 , de 44 ou de 140 mg/kg/jour d'oméprazole n'a révélé aucun potentiel cancérigène. Une étude de 24 mois sur des rats auxquels on a administré par voie orale des doses de 14 , de 44 ou de 140 mg/kg/jour d'oméprazole n'a mis en évidence aucun accroissement du nombre de carcinomes dans aucun organe. On a cependant constaté une augmentation, liée à la dose et à la durée d'administration, des proliférations d'apparence tumorale dans l'estomac. L'examen histologique a montré un continuum lésionnel allant de l'hyperplasie diffuse des cellules ECL de la couche basale des glandes gastriques à des proliférations occasionnelles d'apparence tumorale — dont certaines atteignaient la sous-muqueuse —, en passant par la présence de micronodules peu fréquents. Les proliférations ont été classées comme des carcinoïdes gastriques. La prolifération des cellules ECL et la formation de carcinoïdes se sont produites plus souvent 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 de l'antrum de l'estomac joue un rôle important dans le mécanisme de rétroaction de la sécrétion d'acide gastrique.

Dans une série d'expériences sur des rats, on a chirurgicalement séparé l'antrum du reste de l'estomac. Le fait d'éliminer ainsi l'acide provenant de l'antrum a provoqué une hypergastrinémie prononcée, puis la prolifération des cellules ECL gastriques. En éliminant la source de gastrine, l'antrectomie a réduit la densité des cellules ECL gastriques. Ces expériences indiquent 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 d'acide gastrique par de fortes doses d'oméprazole ou d'un antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine suscitait une rétroaction naturelle menant à l'hypergastrinémie; ii) à la longue, l'hypergastrinémie entraîne la prolifération des cellules ECL gastriques; iii) l'oméprazole n'exerce aucun effet trophique direct sur les cellules ECL gastriques.

Les résultats d'une autre étude de toxicité à long terme (24 mois) effectuée chez des rats (de 1,8 à 14 mg/kg/jour) ont permis de confirmer que les carcinoïdes à cellules ECL étaient des tumeurs qui se manifestaient tout à la fin de leur vie et qu'il existait une corrélation linéaire entre la fréquence des carcinoïdes et la dose d'oméprazole (de 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 sept 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 par l'oméprazole, mais ce taux n'a pas davantage augmenté lors du traitement prolongé (jusqu'à trois ans). Jusqu'à présent, on n'a noté aucune modification significative des cellules endocrines de la muqueuse gastrique oxyntique pendant des traitements de courte et de longue durée par l'oméprazole chez l'homme. L'administration prolongée d'oméprazole, jusqu'à cinq ans, à raison de posologies moyennes de 60 mg/jour à des patients atteints du syndrome de Zollinger-Ellison, n'a pas influencé l'hypergastrinémie avant le traitement et n'a entraîné aucun changement au niveau des cellules endocrines de la muqueuse gastrique, comme l'ont révélé plusieurs biopsies.

RÉFÉRENCES

1. AB Astra. Omeprazole Monograph. Oxford Clinical Communications, 1988.
2. Alumets J, El Munshid HA, et al. Effect of antrum exclusion on endocrine cells of rat stomach. *J Physiol* 1979; 286 : 145-155.
3. Andersson T. Pharmacokinetics, metabolism and interactions of acid pump inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:9-28.
4. Bardhan KD, Bianchi Porro G, Bose K, et al. A comparison of two different doses of omeprazole versus ranitidine in treatment of duodenal ulcers. *J Clin Gastroenterol* 1986;8(4):408-413.
5. Brunner G, Creutzfeldt W. Omeprazole in the long-term management of patients with acid-related diseases resistant to ranitidine. *Scand J Gastroenterol* 1989;24(Suppl 166):101-105.
6. Cederberg C, Ekenved G, et al. Acid inhibitory characteristics of omeprazole in man. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20(108):105-112.
7. Clissold SP, Campoli-Richards DM. Omeprazole - a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in peptic ulcer disease and Zollinger-Ellison syndrome. *Drugs* 1986; 32 : 15-47.
8. Ekman L, Hansson E, et al. Toxicological studies on omeprazole. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20(108):53-69.
9. Hameeteman W, Tytgat GN. Healing of chronic Barrett ulcers with omeprazole. *Am J Gastroenterol* 1986; 81:764-766.
10. Howden CW, Payton CD, et al. Antisecretory effect and oral pharmacokinetics of omeprazole in patients with chronic renal failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1985;28:637-640.
11. Labenz J, Ruhl GH, Bertrams J, Borsch G. Medium- or high-dose omeprazole plus amoxicillin eradicates *Helicobacter pylori* in gastric ulcer disease. *Am J Gastroent* 1994;89(5):726-730.
12. Lamberts R, et al. Long-term omeprazole treatment in man. Effects on gastric endocrine cell population. *Digestion* 1988; 39:126-135.
13. Lind T, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* using one week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: The MACH1 study. *Helicobacter* 1996;1(3):138-144.

14. Lloyd-Davies KA, *et al.* Omeprazole in the treatment of ZES: a 4 year international study. *Alimentary Pharmacol and Ther* 1988; 2:13-32.
15. Logan RPH, Bardhan KD, *et al.* Eradication of *Helicobacter pylori* and prevention of recurrence of duodenal ulcer: a randomized, double-blind, multi-centre trial of omeprazole with or without clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:417-423.
16. McArthur KE, Collen MJ, *et al.* Omeprazole: Effective, convenient therapy for Zollinger-Ellison Syndrome. *Gastroenterology* 1985; 88:939-944.
17. Regardh CG, Gabrielsson M, *et al.* Pharmacokinetics and metabolism of omeprazole in animals and man - an overview. *Scand J Gastroenterol* 1985;20(108):79-94.
18. Wallmark B, Lindberg P. Mechanism of action of omeprazole. *ISI Atlas of Science: Pharmacology* 1987; 1: 158-160.
19. Monographie de Losec[®], AstraZeneca Canada Inc., date de révision : 03 juin 2019, n° de contrôle 223402.
20. Étude de biodisponibilité comparative croisée à simple insu comprenant trois traitements administrés en trois périodes et six séquences menée chez des volontaires sains de sexe masculin à jeun, répartis aléatoirement dans des groupes devant recevoir chacun une dose unique de 20 mg d'oméprazole magnésien. Étude terminée en mars 2005. Données internes de Teva Canada Limitée.
21. Étude de biodisponibilité comparative croisée à simple insu comprenant deux traitements administrés en quatre périodes et deux séquences menée chez des volontaires sains de sexe masculin non à jeun, répartis aléatoirement dans des groupes devant recevoir chacun une dose unique de 20 mg d'oméprazole magnésien. Étude terminée en avril 2005. Données internes de Teva Canada Limitée.

VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR COMMENT L'UTILISER DE MANIÈRE EFFICACE ET SANS DANGER
RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PATIENTS

PrTEVA-OMEPRAZOLE
(comprimés à libération retardée d'oméprazole magnésien)
Norme Teva

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre TEVA-OMEPRAZOLE, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur TEVA-OMEPRAZOLE.

À quoi TEVA-OMEPRAZOLE sert-il?

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

- les ulcères gastriques (lésions);
- les ulcères duodénaux (lésions dans la première partie de l'intestin);
- les ulcères gastro-duodénaux causés par une bactérie appelée *Helicobacter pylori*;
- l'œsophagite par reflux (lésions tissulaires causées par la remontée de l'acide et des liquides de l'estomac vers l'œsophage) ;
- les symptômes de reflux (p. ex. brûlures d'estomac, remontée du contenu de l'estomac dans la gorge);
- les ulcères causés par la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (médicaments pour le soulagement des douleurs générales et articulaires);
- la dyspepsie – un groupe de symptômes pouvant comprendre des douleurs ou malaises gastriques, des brûlures d'estomac et la remontée du contenu de l'estomac dans la gorge. La dyspepsie peut également être causée par les autres états susmentionnés.
- une maladie rare, le syndrome de Zollinger-Ellison, dans laquelle l'estomac produit trop d'acide.

Comment TEVA-OMEPRAZOLE agit-il?

TEVA-OMEPRAZOLE est ce qu'on appelle un « inhibiteur de la pompe à protons » (IPP), c'est-à-dire un médicament qui agit en diminuant la quantité d'acide produite dans l'estomac.

Quels sont les ingrédients de TEVA-OMEPRAZOLE?

Ingrédient médicamenteux : Oméprazole magnésien

Ingrédients non médicamenteux : Les comprimés TEVA-OMEPRAZOLE à 10 mg et à 20 mg renferment les ingrédients non médicamenteux suivants : cellulose microcristalline, citrate de tributyle, copolymère d'acide méthacrylique, crospovidone, dioxyde de titane, gomme laque,

hydroxypropylméthylcellulose, lécithine, mannitol, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol, silice colloïdale, siméthicone, stéaryl fumarate de sodium et talc. Les comprimés de 10 mg renferment également de l'oxyde de fer jaune.

TEVA-OMEPRAZOLE est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés d'oméprazole à 10 mg ou à 20 mg.

Vous ne devez pas prendre TEVA-OMEPRAZOLE si :

- vous êtes allergique à l'oméprazole, aux benzimidazoles substitués ou à l'un des autres ingrédients contenus dans cette préparation (voir « Quels sont les ingrédients de TEVA-OMEPRAZOLE? »).
- vous prenez de la rilpivirine.

Avant de prendre TEVA-OMEPRAZOLE, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé ou maladies, en particulier si :

- vous avez déjà eu des problèmes de santé dans le passé;
- vous avez des problèmes de foie graves ou en avez eu antérieurement;
- vous êtes enceinte ou prévoyez une grossesse;
- vous allaitez ou avez l'intention de le faire, car l'oméprazole est excrété dans le lait maternel;
- vous prenez d'autres médicaments, en vente libre ou non.

Autres mises en garde pertinentes :

TEVA-OMEPRAZOLE n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans.

Ce médicament doit être utilisé à la plus faible dose possible et pendant la plus courte période convenant au traitement de votre problème de santé. Si vous avez des préoccupations à ce sujet, consultez votre médecin.

Traitement d'association avec des antibiotiques : Si vous éprouvez des symptômes tels qu'une diarrhée grave (sanglante ou aqueuse et répétée), accompagnée ou non de fièvre et de sensibilité ou de douleur abdominales, il se peut que vous présentiez une inflammation de l'intestin causée par une infection bactérienne (*Clostridium difficile*). Si tel est le cas, cessez de prendre le traitement d'association et appelez votre professionnel de la santé immédiatement.

Informez votre médecin ou votre pharmacien des symptômes qui pourraient constituer un signe de problème gastrique ou intestinal plus graves, tels que :

- difficulté à avaler
- perte de poids non désirée
- vomissement de sang ou de nourriture
- selles noires (teintées de sang)

L'usage prolongé d'IPP perturber l'absorption de la vitamine B₁₂ provenant des aliments, ce qui pourrait entraîner une carence en vitamine B₁₂. Discutez de ce risque avec votre médecin.

L'usage prolongé d'IPP peut entraîner une réduction des taux de magnésium sanguin chez certaines personnes. Lorsque le taux de magnésium est inférieur à la normale, une baisse concomitante du calcium et du potassium sanguins peut s'ensuivre.

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. Abordez ce risque avec votre médecin.

La prise de TEVA-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 médicaments vous prenez, qu'il s'agisse de produits en vente libre ou non, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Les médicaments ci-dessous peuvent interagir avec TEVA-OMEPRAZOLE :

- Médicaments contre le VIH. TEVA-OMEPRAZOLE 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 TEVA-OMEPRAZOLE.
- Doses élevées de méthotrexate (un médicament utilisé à fortes doses dans le traitement du cancer). Le cas échéant, il pourrait être nécessaire d'interrompre temporairement le traitement par TEVA-OMEPRAZOLE.
- Clopidogrel (un médicament utilisé pour la prévention des caillots sanguins). Comme il peut interagir avec ce médicament, TEVA-OMEPRAZOLE doit si possible ne pas être utilisé avec le clopidogrel.
- L'effet des médicaments peut être modifié si TEVA-OMEPRAZOLE est pris en même temps que certains médicaments utilisés pour prévenir les infections fongiques (itraconazole, kétoconazole, voriconazole), l'anxiété (diazépam), l'épilepsie (phénytoïne), la coagulation sanguine (warfarine ou autres inhibiteurs de la vitamine K), le rejet de greffe (tacrolimus), une mauvaise circulation dans les jambes (cilostazol*) et des problèmes cardiaques (digoxine), ainsi que chez les patients qui reçoivent un traitement contre la tuberculose (rifampine), ceux qui prennent du millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou un certain type d'anticancéreux (erlotinib ou médicaments de la même classe).

* Non commercialisé au Canada.

Comment TEVA-OMEPRAZOLE se prend-il?

Suivez les directives de votre médecin à la lettre, car elles peuvent être différentes de celles qui sont contenues dans ce feuillet.

- Prenez toutes les doses de TEVA-OMEPRAZOLE que votre médecin vous a prescrites, même si vous vous sentez bien. Pour favoriser la guérison des lésions ulcéreuses, vous devez prendre le médicament tous les jours.
- Si vous prenez TEVA-OMEPRAZOLE avec des antibiotiques, il est important que vous

prenez tous vos médicaments au bon moment et pendant toute la période recommandée. En effet, comme on l'a constaté dans les études, les patients qui prennent leurs médicaments conformément aux directives qu'ils ont reçues ont de meilleures chances de se débarrasser de leur infection à *H. pylori* et ont un meilleur taux de guérison de leur ulcère.

- Prenez TEVA-OMEPRazole jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'interrompre le traitement. En effet, même si vous commencez à vous sentir mieux après quelques jours, il se pourrait que vos symptômes réapparaissent si vous mettez fin à votre traitement trop tôt. TEVA-OMEPRazole ne peut vous aider à soulager votre trouble d'acidité que si vous poursuivez le traitement jusqu'au bout.
- TEVA-OMEPRazole peut être pris avec des aliments ou à jeun.
- Il ne faut pas croquer ni écraser les comprimés TEVA-OMEPRazole. Avalez le comprimé entier avec un demi-verre d'eau.

Dose habituelle :

La dose de TEVA-OMEPRazole recommandée par votre médecin pourrait être de :

- 10 à 40 mg une fois par jour pendant 2 à 8 semaines, pour guérir les régions endommagées ;
- 10 à 40 mg, pour maîtriser les symptômes de reflux ou empêcher la réapparition de l'œsophagite par reflux ;
- 20 mg, pour empêcher que vos ulcères ne réapparaissent pendant que vous prenez 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.

Surdosage :

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de TEVA-OMEPRazole, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, avec le service des urgences d'un hôpital ou encore avec le centre antipoison de votre région, même si vous n'éprouvez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose de TEVA-OMEPRazole et que vous vous en rendez compte moins de 12 heures plus tard, prenez-la dès que possible, et continuez ensuite votre traitement comme d'habitude. Dans le cas contraire cependant, laissez tomber la dose oubliée et prenez la prochaine à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose.

Quels sont les effets secondaires possibles de TEVA-OMEPRazole?

Comme tous les médicaments, TEVA-OMEPRazole peut causer des effets indésirables chez certaines personnes. Ces effets sont généralement légers et disparaissent rapidement avec la poursuite du traitement.

D'autres effets que ceux mentionnés aux présentes pourraient se manifester pendant la prise de TEVA-OMEPRazole. Par conséquent, si vous éprouvez un effet secondaire qui n'est pas mentionné dans ce dépliant, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également la section Mises en garde et précautions. Il se pourrait que TEVA-OMEPRazole ne

soit pas à l'origine de ces symptômes, mais seul le médecin peut en juger.

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 indésirables fréquents (≥ 1 patient sur 100) :

- Céphalées
- Diarrhée
- Constipation
- Douleurs abdominales
- Nausées/vomissements
- Excès de gaz dans l'estomac (flatulence)

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

- Étourdissements
- Sensation de mouvement du corps ou de l'espace environnant (vertiges)
- Troubles du sommeil
- Somnolence
- Sensations de brûlure / de picotement / d'engourdissements

Effets indésirables 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 cesserez de prendre TEVA-OMEPRazole, suivez attentivement les directives de votre médecin.

Effets indésirables graves et mesures à prendre			
Symptôme / Effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT (≥ 1 patient sur 1000 mais < 1 patient sur 100)			
Réactions cutanées (p. ex. éruption, dermatite, démangeaison 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 rénale		X	
Troubles hépatiques, c.-à-d. inflammation du foie avec ou sans jaunisse, insuffisance hépatique			X
Troubles sanguins (diminution du nombre de globules sanguins, faible taux de sodium)		X	
Inflammation de l'intestin (entraînant de la diarrhée)		X	
Douleurs articulaires et musculaires		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) (p. ex. enflure des tissus, fièvre, malaise/sensation d'oppression dans la poitrine, choc)			X
Vue brouillée		X	
Si vous souffrez déjà d'une maladie hépatique grave, vous pourriez ressentir les symptômes suivants : désorientation/agressivité/confusion/baisse du niveau de conscience		X	
Si vous êtes très malade, vous pourriez éprouver de la confusion, être nerveux, vous sentir déprimé ou avoir des hallucinations		X	
TRÈS RARE (< 1 patient sur 10 000)			
Faible taux de magnésium sanguin* (ce qui peut entraîner une diminution des taux de calcium et/ou de potassium sanguins)		X	

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

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire gênant qui n'est pas mentionné ici, ou si ce dernier s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé. D'autres situations peuvent aussi survenir. Aucun des renseignements contenus dans ce dépliant ne doit vous empêcher de communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions ou des inquiétudes au sujet de TEVA-OMEPRAZOLE.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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 :

Conservez TEVA-OMEPRAZOLE à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C), dans un endroit sec à l'abri de l'humidité.

Ne prenez pas les comprimés TEVA-OMEPRAZOLE après la date de péremption.

Gardez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Pour obtenir de plus amples renseignements au sujet de TEVA-OMEPRAZOLE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète du produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements pour le consommateur, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>) ou celui du fabricant (<http://www.tevacanada.com>), en téléphonant au 1-800-268-4127, poste 3 ou encore en écrivant à : druginfo@tevacanada.com.

Ce dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 09 octobre 2020