

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**Pr OMEPRAZOLE**

Capsules d'oméprazole à libération retardée  
Capsules (à libération retardée), oméprazole 20 mg, pour voie orale

Norme du fabricant

Inhibiteur de la pompe à protons

Sanis Health Inc.  
1 President's Choice Circle  
Brampton, Ontario  
L6Y 5S5

Date d'approbation initiale :  
13 décembre 2016

Date de révision :  
06 octobre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 279325

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet.

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	5
4.4 Administration .....	7
4.5 Dose oubliée .....	7
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>7</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>8</b>
7.1 Populations particulières .....	11
7.1.1 Femmes enceintes .....	11
7.1.2 Allaitement .....	11
7.1.3 Enfants .....	11
7.1.4 Personnes âgées .....	11
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>12</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	12
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques .....	12
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché .....	14

<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>15</b>
9.1	Interactions médicamenteuses graves .....	15
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	15
9.3	Interactions médicament-comportement.....	16
9.4	Interactions médicament-médicament .....	16
9.5	Interactions médicament-aliment.....	22
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	22
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	22
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>22</b>
10.1	Mode d'action.....	22
10.2	Pharmacodynamie.....	23
10.3	Pharmacocinétique.....	24
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>27</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>27</b>
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE .....</b>		<b>28</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUE .....</b>	<b>28</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>28</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	28
14.2	Études de biodisponibilité comparatives.....	33
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>36</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>36</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE .....</b>	<b>41</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>		<b>42</b>

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

### **1 INDICATIONS**

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

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

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

#### **1.1 Enfants**

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### **1.2 Personnes âgées**

Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité.

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

- OMEPRAZOLE est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à l'oméprazole, aux benzimidazoles substitués ou à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- OMEPRAZOLE est contre-indiqué avec la co-administration de rilpivirine en raison d'une diminution significative de l'exposition à la rilpivirine et d'une perte d'effet thérapeutique.

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

- Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique, ou chez les personnes âgées. La dose quotidienne ne doit pas dépasser 20 mg (voir [10.3 Pharmacocinétique](#))
- L'utilisation concomitante d'oméprazole et de clopidogrel doit être évitée (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- 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.

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

#### Ulcère duodéal

Traitement aigu : La dose recommandée par voie orale chez les adultes est de 20 mg, une fois par jour. L'ulcère est habituellement guéri en 2 semaines. S'il n'est pas guéri après ce traitement initial, on recommande une période additionnelle de traitement de 2 semaines.

Ulcère réfractaire : Dans les cas d'ulcère duodéal réfractaire aux autres schémas thérapeutiques, la dose recommandée chez les adultes est de 20 mg - 40 mg, une fois par jour. La guérison se produit habituellement en 4 semaines chez ces patients.

#### Ulcère gastrique

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

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

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

#### Ulcères duodéal ou gastrique associés aux AINS

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

Traitement aigu : La dose recommandée chez les adultes atteints d'un ulcère duodéal ou d'un ulcère gastrique associé aux AINS est de 20 mg, une fois par jour. Les symptômes sont soulagés rapidement et l'ulcère est habituellement guéri en 4 semaines. S'il n'est pas guéri après ce traitement initial, on recommande une période additionnelle de traitement de 4 semaines.

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

### **Ulcère gastro-duodénal associé à *Helicobacter pylori***

Triple thérapie avec l'oméprazole, l'amoxicilline et la clarithromycine : Les doses recommandées pour l'éradication de *H. pylori* sont de 20 mg d'OMEPRAZOLE, 1 000 mg d'amoxicilline et 500 mg de clarithromycine, deux fois par jour dans tous les cas, pendant 7 jours.

Triple thérapie avec l'oméprazole, le métronidazole et la clarithromycine : Les doses recommandées pour l'éradication de *H. pylori* sont de 20 mg d'OMEPRAZOLE, 500 mg de métronidazole et 250 mg de clarithromycine, deux fois par jour dans tous les cas, pendant 7 jours.

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

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

Au cours d'une étude européenne, on a effectué des antibiogrammes (valeurs des concentrations minimales inhibitrices [CMI] obtenues par dilution en gélose) pour déterminer la sensibilité de *H. pylori* au métronidazole et à la clarithromycine à partir de 486 isolats primaires de patients ayant des antécédents d'ulcère duodénal.

On a décelé une résistance au métronidazole (CMI > 8 mg/L) dans 131 souches (27 %) et à la clarithromycine (CMI > 1 mg/L) dans 9 souches (2 %). Des souches provenant de 4 patients traités avec l'association oméprazole, métronidazole et clarithromycine ont acquis une résistance secondaire au métronidazole. De même, des souches provenant de 4 patients traités avec les associations oméprazole, métronidazole et clarithromycine ou oméprazole, amoxicilline et clarithromycine ont développé une résistance secondaire à la clarithromycine. Par ailleurs, on n'a décelé aucune résistance primaire ou secondaire de *H. pylori* dans les valeurs de CMI de l'amoxicilline, avant ou après le traitement.

### **Œsophagite par reflux**

Traitement aigu : La dose recommandée chez les adultes est de 20 mg, une fois par jour. Dans la majorité des cas, la guérison se produit en 4 semaines. Si l'œsophagite par reflux n'est pas guérie après ce traitement initial, on recommande une période additionnelle de traitement de 4 semaines.

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

### **Reflux gastro-œsophagien symptomatique (c.-à-d. brûlures gastriques et régurgitations)**

La dose recommandée chez les adultes est de 20 mg, une fois par jour. Le soulagement des

symptômes devrait se produire rapidement. Si les symptômes ne sont pas soulagés après 4 semaines, il est recommandé de faire passer d'autres tests au patient.

### **Syndrome de Zollinger-Ellison**

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

On recommande une dose initiale de 60 mg, une fois par jour. Des doses de 20 à 120 mg par jour d'oméprazole en 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 diviser les doses de plus de 80 mg en deux prises par jour. Il importe d'ajuster les doses en fonction des besoins individuels du patient et de poursuivre le traitement tant et aussi longtemps qu'il est cliniquement indiqué. On a administré des doses allant jusqu'à 120 mg d'oméprazole en capsules, trois fois par jour.

### **Populations particulières**

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### **4.4 Administration**

Il faut avaler les capsules entières avec suffisamment d'eau. Il ne faut pas croquer ni écraser les capsules.

#### **4.5 Dose oubliée**

Une dose oubliée doit être prise dès que possible, lorsqu'elle est constatée dans les 12 heures. Cependant, si plus de 12 heures se sont écoulées, la dose oubliée doit être sautée et le schéma posologique régulier doit être suivi.

## **5 SURDOSAGE**

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.

Avant d'utiliser l'oméprazole en association avec un antibiotique, il faut consulter les renseignements thérapeutiques ou la monographie de cet antibiotique.

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/concentration /composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules (à libération retardée) 20 mg, oméprazole	Citrate d'éthyle, dispersion de copolymère d'acide méthacrylique, hydroxyde de magnésium, mannitol et povidone. L'enveloppe de la capsules contient : AD&C bleu n° 1, AD&C rouge n° 40, D&C jaune n° 10, D&C rouge n° 28, D&C rouge n° 33, gélatine, et dioxyde de titane.  L'encre comestible noire contient les ingrédients non médicinaux suivants : ammoniacque concentré, gomme laque, hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir et propylèneglycol.

Les capsules d'OMEPRAZOLE à 20 mg sont des capsules de gélatine dure composées d'une coiffe opaque brun rougeâtre et d'un corps opaque rose, portant l'inscription « APO 020 » à l'encre noire. Offert en flacons de 500 capsules.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

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

L'utilisation concomitante d'oméprazole et de clopidogrel doit être évitée. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

### Traitement d'association avec des antibiotiques

REMARQUE : Lorsqu'il est utilisé en association avec l'amoxicilline, la clarithromycine ou le métronidazole, il faut consulter et suivre les monographies de ces agents.

Des cas de colite pseudomembraneuse ont été associés à la prise de presque tous les agents



antibactériens, y compris la clarithromycine et l'amoxicilline, qui sont utilisées en association avec les IPP dans l'éradication de *H. pylori*, et la gravité de ce type de colite varie de légère à susceptible de menacer le pronostic vital. Par conséquent, il importe de considérer ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée consécutive à la prise d'agents antibactériens.

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

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

### **Diarrhée associée à *Clostridium difficile***

La baisse de l'acidité gastrique par quelque moyen que ce soit, notamment par la prise d'un inhibiteur de la pompe à protons, est associée à une hausse dans l'estomac du nombre de bactéries normalement présentes dans le tube digestif. Le traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut entraîner un risque accru d'infections gastro-intestinales, notamment *Salmonella*, *Campylobacter* et *Clostridium difficile*.

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

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

### **Co-administration d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPPs) et de méthotrexate**

La littérature médicale semble indiquer que l'utilisation concomitante d'IPP et de méthotrexate (principalement à dose élevée) peut augmenter les taux sériques de méthotrexate et/ou de son métabolite et les maintenir élevés, ce qui pourrait entraîner des effets toxiques du méthotrexate. Un arrêt temporaire du traitement par IPP peut être envisagé chez certains patients recevant un traitement par une dose élevée de méthotrexate (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

### **Interactions médicamenteuses avec des antirétroviraux**

Il a été rapporté que les IPP interagissent avec certains antirétroviraux. L'importance clinique de ces interactions et les mécanismes qui les sous-tendent ne sont pas toujours connus. Une variation du pH gastrique pourrait modifier l'absorption de l'antirétroviral. D'autres mécanismes pouvant être à l'origine de ces interactions sont liés au CYP 2C19.

Rilpivirine : L'administration concomitante est contre-indiquée en raison d'une diminution importante de l'exposition à la rilpivirine et d'une perte de l'effet thérapeutique (voir [2 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 d'oméprazole 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 d'OMEPRAZOLE ne doit pas dépasser 20 mg par jour (voir la monographie de REYATAZ).

Saquinavir : Si l'oméprazole 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).

### **Cancérogénèse et mutagenèse**

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)

Chez l'homme, le traitement à court terme et le traitement à long terme, jusqu'à 6 ans chez un nombre limité de sujets, avec de l'oméprazole en capsules n'ont pas produit de modifications pathologiques significatives des cellules endocrines pariétales de l'estomac.

### **Endocrinien/métabolisme**

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

Carence en cyanocobalamine (vitamine B12) : L'usage prolongé d'IPP pourrait nuire à l'absorption de la vitamine B<sub>12</sub> liée aux protéines et pourrait contribuer à l'apparition d'une carence en cyanocobalamine (vitamine B12).

### **Gastro-intestinal**

L'usage prolongé d'oméprazole est associé à un risque accru d'apparition de polypes des glandes fundiques (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). 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.

### **Immunitaire**

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 OMEPRAZOLE. La survenue du LECS lors d'un traitement antérieur par un IPP peut augmenter le risque de LECS

avec d'autres IPP (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

## **Musculosquelettique**

Fracture osseuse : Plusieurs études par observation publiées portent à croire que le traitement par un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) pourrait être associé à une augmentation du risque de fractures de la hanche, du poignet ou de la colonne liées à l'ostéoporose. Le risque de fractures a été plus important chez les patients ayant reçu une dose élevée, définie comme plusieurs doses quotidiennes d'IPP, et chez ceux dont le traitement était prolongé (un an ou plus). Lors d'un traitement par un IPP, les patients devraient recevoir la plus faible dose possible pendant la plus courte durée possible, selon l'affection traitée. Les patients à risque de fractures liées à l'ostéoporose doivent être pris en charge selon les lignes directrices de traitement établies (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

## **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

- **Fertilité**

Dans les études animales, la fertilité et les performances de reproduction n'ont pas été affectées (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

- **Risque tératogène**

Il n'y a eu aucun signe de tératogénicité après l'administration d'oméprazole à des rates gravides et à des lapines pendant la période d'organogenèse (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

### **7.1 Populations particulières**

#### **7.1.1 Femmes enceintes**

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

#### **7.1.2 Allaitement**

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

#### **7.1.3 Enfants**

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

#### **7.1.4 Personnes âgées**

Personnes âgées (> 71 ans) : Il faut sopeser les bienfaits des IPP en regard du risque accru de fractures étant donné que les patients de cette catégorie peuvent être déjà à risque élevé de fractures liées à l'ostéoporose. Si l'utilisation d'IPP est nécessaire, les patients doivent être pris en charge avec prudence selon les lignes directrices de traitement établies (voir [4.1 Considérations posologiques](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

L'oméprazole est bien toléré. La majorité des effets indésirables rapportés étaient légers et transitoires et ne présentaient pas de lien constant avec le traitement. Des manifestations indésirables ont été notées au cours d'essais cliniques contrôlés menés chez 2 764 patients traités avec l'oméprazole et au cours de traitements réguliers.

### 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Lors d'un essai clinique contrôlé, la prévalence des manifestations indésirables attribuables à des doses de 40 mg d'oméprazole administrées une fois par jour était comparable à celle du groupe placebo. On n'a relevé aucune différence significative dans la prévalence des manifestations indésirables entre l'oméprazole en capsules et des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine lors d'études comparatives à court terme, réalisées en double insu. Pendant le traitement à l'oméprazole, une analyse en profondeur des variables de laboratoire n'a révélé aucune modification significative ou jugée importante sur le plan clinique.

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

Les manifestations indésirables figurant dans la liste ci-dessous ont été signalées dans le cadre d'études cliniques ou au cours de traitements réguliers avec le médicament. Les manifestations ont été classées par classe de système d'organe proposée par MedDRA par ordre alphabétique. Les définitions suivantes ont été utilisées pour qualifier la fréquence des manifestations :

Très fréquentes	≥ 1/10 (≥ 10 %)
Fréquentes	≥ 1/100 et < 1/10 (≥ 1 % et < 10 %)
Peu fréquente	≥ 1/1 000 et < 1/100 (≥ 0,1 % et < 1 %)
Rares	≥ 1/10 000 et < 1/1 000 (≥ 0,01 % et < 0,1 %)
Très rares	< 1/10 000 (< 0,01 %), y compris les rapports isolés

**Tableau 2 : Effets indésirables signalés dans les essais cliniques ou dans l'utilisation quotidienne et présentés par classes de systèmes d'organes et de fréquence du MedDRA**

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquente	Éruptions cutanées, dermatite et/ou prurit, et urticaire
	Rares	Photosensibilité, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulbeuse avec épidermolyse et alopecie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquente	Vertige
Affections des organes de reproduction et du sein	Rares	Gynécomastie
Affections du rein et des voies urinaires	Rares	Néphrite interstitielle
Affections du système immunitaire	Rares	Réactions d'hypersensibilité incluant œdème de Quincke, fièvre et choc anaphylactique
Affections du système nerveux	Fréquente	Céphalées
	Peu fréquente	Étourdissements, paresthésie, somnolence
	Rares	Altération du goût
Affections gastro-intestinales	Fréquente	Diarrhée, constipation, douleurs abdominales, nausées et vomissements et flatulence
	Rares	Sécheresse de la bouche, stomatite, candidose du tube digestif
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rares	Leucopénie, thrombocytopénie, agranulocytose et pancytopénie
Affections hépatobiliaires	Peu fréquente	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
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Rares	Arthralgie, faiblesse musculaire et myalgie

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections oculaires	Rares	Vision brouillée
Affections psychiatriques	Peu fréquente	Insomnie
	Rares	Confusion mentale réversible, agitation, agressivité, dépression et hallucinations se produisant surtout chez des personnes gravement malades
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rares	Bronchospasme
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rares	Hyponatrémie
	Très rares	Hypomagnésémie (une hypomagnésémie grave peut entraîner une hypocalcémie, et une hypomagnésémie peut également entraîner une hypokaliémie)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquente	Malaises
	Rares	Transpiration accrue, œdème périphérique

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

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

## 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

### Affections gastro-intestinales

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

Des cas de colite microscopique et de polypes des glandes fundiques ont été signalés après la

commercialisation du produit (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### **Affections musculo-squelettiques et systémiques**

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 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Des cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), de rash médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) et de lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) ont été signalés après la commercialisation du produit (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.1 Interactions médicamenteuses graves**

#### **Interactions médicamenteuses graves**

- 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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

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

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

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

### 9.3 Interactions médicament-comportement

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

Conduite automobile et utilisation de machinerie : OMEPRAZOLE n'est pas susceptible d'altérer l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser de la machinerie.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant au-dessous sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

**Tableau 3 : Interactions médicament-médicament démontrées ou potentielles**

Nom commercial/usuel	Effet	Commentaire clinique
Aminopyrine et antipyrine	Après l'administration de 60 mg d'oméprazole une fois par jour pendant 14 jours, la clairance de l'aminopyrine avait diminué de 19 % et celle de l'antipyrine de 14 %. Par ailleurs, on n'a relevé aucun changement significatif de la clairance lorsque la dose était de 30 mg une fois par jour pendant 14 jours.	–
Antiacides	On n'a rapporté aucune interaction avec les antiacides pris en concomitance.	–
Médicaments antirétroviraux		
Atazanavir	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).	L'administration concomitante d'OMEPRAZOLE et d'atazanavir n'est pas recommandée.



Nom commercial/usuel	Effet	Commentaire clinique
Nelfinavir	L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) avec du nelfinavir (1 250 mg deux fois par jour) a nettement diminué l'ASC et la C <sub>max</sub> 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).	L'administration concomitante d'OMEPRAZOLE et de nelfinavir n'est pas recommandée.
Rilpivirine	L'administration concomitante d'oméprazole avec la rilpivirine a réduit de manière significative l'exposition à la rilpivirine et a entraîné une perte d'effet thérapeutique (voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> ).	L'administration concomitante d'OMEPRAZOLE et de rilpivirine est contre-indiquée.
Saquinavir	L'administration concomitante d'oméprazole avec le saquinavir augmente l'exposition 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 (1 000/100 mg deux fois par jour) a entraîné une augmentation de l'ASC et de la C <sub>max</sub> du saquinavir, de 82 % et de 75 %, respectivement.	L'administration concomitante d'OMEPRAZOLE et de saquinavir impose la prudence et nécessite une surveillance, en plus de la réduction possible de la dose de saquinavir.
Clopidogrel	Les résultats d'études réalisées chez des sujets sains ont révélé une interaction pharmacocinétique/pharmacodynamique entre le clopidogrel (dose d'attaque de 300 mg/dose d'entretien de 75 mg/jour) et l'oméprazole (80 mg une fois par jour, c.-à-d. quatre fois la dose recommandée) entraînant une baisse de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel de 46 % en moyenne et une diminution de l'inhibition maximale de l'agrégation plaquettaire (provoquée par l'ADP) de 16 % en moyenne.  L'importance clinique de cette interaction demeure toutefois incertaine. Une étude prospective randomisée (incomplète, réalisée	Des données inconstantes sur les implications de l'interaction PK/PD de l'oméprazole pour ce qui concerne les événements cardiovasculaires majeurs ont été signalées dans des études observationnelles et dans des études cliniques. Par prudence, l'utilisation concomitante d'OMEPRAZOLE et de clopidogrel est déconseillée.

Nom commercial/usuel	Effet	Commentaire clinique
	<p>auprès de 3 760 patients et comparant un placebo à 20 mg d'oméprazole chez des sujets traités par du clopidogrel et de l'AAS) ainsi que des analyses <i>a posteriori</i> non randomisées des données de vastes études cliniques prospectives randomisées sur les résultats cliniques (auprès de plus de 47 000 patients) n'ont révélé aucune indication d'une hausse du risque d'événement cardiovasculaire indésirable lorsque du clopidogrel et un IPP, entre autres l'oméprazole, étaient administrés en concomitance.</p> <p>Les résultats d'un certain nombre d'études par observation sont contradictoires quant à l'accroissement ou non du risque d'événement thromboembolique CV lorsque du clopidogrel est administré en concomitance avec un IPP.</p> <p>Dans une étude auprès de sujets sains, l'administration de clopidogrel en même temps qu'une association à dose fixe de 20 mg d'ésoméprazole et de 81 mg d'AAS a entraîné une baisse de près de 40 % de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel comparativement à l'administration de clopidogrel seul. Toutefois, le degré maximal d'inhibition plaquettaire (provoquée par l'ADP) chez ces sujets était le même dans le groupe sous clopidogrel et le groupe recevant le clopidogrel et l'association médicamenteuse (ésoméprazole et AAS), sans doute en raison de l'administration concomitante d'une faible dose d'AAS (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>)</p>	
Diazépam <sup>a</sup>	Après l'administration répétée de doses unquotidiennes de 40 mg d'oméprazole, la clairance du diazépam avait diminué de 54 %; à une dose de 20 mg d'oméprazole, la diminution correspondante était de 26 %.	Comme l'oméprazole est métabolisé par le cytochrome P450 2C19, il peut modifier le métabolisme et prolonger l'élimination du diazépam.

Nom commercial/usuel	Effet	Commentaire clinique
Warfarine (ou autres antagonistes de la Vitamine K) <sup>a</sup>	<p>L'emploi concomitant de 20 mg d'oméprazole chez des sujets sains n'a exercé aucun effet sur les concentrations plasmatiques de l'énantiomère - (S) de la warfarine, mais il a provoqué une faible augmentation, quoique statistiquement significative (12 %), des concentrations de l'énantiomère-(R), qui est moins puissant. On a également noté un léger accroissement, quoique statistiquement significatif (11 %), de l'effet anticoagulant de la warfarine.</p> <p>Un traitement concomitant avec 20 mg d'oméprazole par jour n'a pas modifié le temps de coagulation chez les patients recevant un traitement continu avec la warfarine.</p>	<p>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).</p> <p>Comme l'oméprazole est métabolisé par le cytochrome P450 2C19, il peut modifier le métabolisme et prolonger l'élimination de la warfarine (R-warfarine).</p>
Phénytoïne <sup>a</sup>	<p>Après trois semaines de traitement avec 20 mg d'oméprazole une fois par jour, les concentrations plasmatiques de la phénytoïne à l'état d'équilibre chez les patients épileptiques recevant déjà de la phénytoïne en concomitance n'ont pas été modifiées de façon significative. On n'a également noté aucun changement dans l'excrétion urinaire de la phénytoïne et de son principal métabolite.</p> <p>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 à 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</p>	<p>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'OMEPRAZOLE.</p> <p>Comme l'oméprazole est métabolisé par le cytochrome P450 2C19, il peut modifier le métabolisme et prolonger l'élimination de la phénytoïne.</p>

Nom commercial/usuel	Effet	Commentaire clinique
	<p>27 %. Ainsi, l'oméprazole semble provoquer une inhibition proportionnelle à la dose de l'élimination de la phénytoïne.</p> <p>Les résultats de diverses études sur les interactions médicamenteuses entre l'oméprazole et d'autres agents indiquent que l'oméprazole, administré à des doses répétées de 20-40 mg, n'influe pas sur d'autres isoformes du CYP pertinentes sur le plan clinique, tel que démontré par l'absence d'interaction métabolique avec les substrats pour le CYP 1A2 (caféine, phénacétine, théophylline), le CYP 2C9 (S-warfarine), le CYP 2D6 (métoprolol, propranolol), le CYP 2E1 (éthanol) et le CYP 3A (cyclosporine, lidocaïne, quinidine, estradiol).</p>	
Cilostazol <sup>a</sup>	L'oméprazole, administré en doses de 40 mg à des volontaires sains dans le cadre d'une étude croisée, a augmenté la C <sub>max</sub> 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.	Comme l'oméprazole est métabolisé par le cytochrome P450 2C19, il peut modifier le métabolisme et prolonger l'élimination du cilostazol.
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).	Il faut faire preuve de prudence lorsqu'OMEPRAZOLE est administré à fortes doses chez les patients âgés. La surveillance thérapeutique de drogue de digoxine devrait alors être renforcée.
Lidocaïne	Après l'administration intraveineuse d'une dose unique de lidocaïne, précédée d'un traitement d'une semaine avec 40 mg d'oméprazole une fois par jour, on n'a noté aucune interaction avec la lidocaïne ou son métabolite actif, la MEGX. De même, on n'a observé aucune interaction entre l'oméprazole et la lidocaïne ou la MEGX sur les variables pharmacocinétiques.	–

Nom commercial/usuel	Effet	Commentaire clinique
Méthotrexate	Des rapports de cas, des résultats publiés d'études pharmacocinétiques sur des populations et des analyses rétrospectives semblent indiquer que l'administration concomitante d'IPP et de méthotrexate (principalement à dose élevée) peut augmenter les taux sériques de méthotrexate et/ou de son métabolite, l'hydroxyméthotrexate, et les maintenir élevés. Toutefois, aucune étude en bonne et due forme sur les interactions médicamenteuses entre le méthotrexate et les IPP n'a été effectuée (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> ).	En cas d'administration de méthotrexate à forte dose, un retrait temporaire d'OMEPRAZOLE peut être envisagé.
Piroxicam, diclofénac et naproxène	L'administration répétée de doses de 20 mg d'oméprazole à des volontaires sains n'a pas produit d'effet significatif sur la pharmacocinétique du piroxicam, du diclofénac et du naproxène, à l'état d'équilibre.	–
Propranolol et métoprolol	Un essai à l'état d'équilibre avec 20 mg d'oméprazole par jour n'a révélé aucun effet sur la cinétique du propranolol. De même, on n'a observé aucun effet sur les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du métoprolol à la suite d'un traitement concomitant avec 40 mg d'oméprazole par jour.	–
Quinidine	Après l'administration de 40 mg d'oméprazole une fois par jour pendant une semaine, on n'a observé aucun effet sur la cinétique ou la pharmacodynamie de la quinidine.	–
Tacrolimus	Même si aucune étude clinique n'a été menée, il existe une possibilité que l'administration concomitante d'oméprazole et de tacrolimus pourrait faire augmenter les concentrations sériques du tacrolimus.	Une surveillance renforcée des concentrations de tacrolimus ainsi que de la fonction rénale (clairance de la créatine) devrait être effectuée, et la dose de tacrolimus ajustée au besoin.
Théophylline	Après l'administration répétée de doses uniques de 40 mg d'oméprazole, on n'a observé aucun effet sur la cinétique de la théophylline administrée par voie orale ou i. v.	–
Voriconazole	L'administration concomitante d'oméprazole et	Il n'est pas nécessaire

Nom commercial/usuel	Effet	Commentaire clinique
	d'un inhibiteur du CYP 2C19 et du CYP 3A4, tel que le voriconazole, a plus que doublé l'exposition à l'oméprazole.	d'ajuster la dose d'OMEPRAZOLE.

<sup>a</sup> Diazépam, phénytoïne, warfarine (ou autres antagonistes de la vitamine K) et cilostazol (non commercialisé au Canada)

## 9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Le millepertuis est un puissant inducteur du CYP 3A4. L'administration concomitante avec OMEPRAZOLE peut diminuer les concentrations plasmatiques d'oméprazole en augmentant le taux métabolique de l'oméprazole.

## 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Pendant un traitement avec un antisécrétoire, le taux de gastrine sérique augmente en réponse à la baisse de la sécrétion acide. De plus la chromogranine A (CgA) augmente 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 OMEPRAZOLE doit être interrompu 14 jours avant les mesures du taux de CgA pour permettre à ceux-ci (qui auraient pu être faussement augmentés après le traitement par IPP) de revenir dans la plage de valeurs de référence.

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

OMEPRAZOLE (d'oméprazole) inhibe l'enzyme gastrique H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase (la pompe à protons), catalyseur de l'échange des ions H<sup>+</sup> et K<sup>+</sup>. L'oméprazole entraîne une inhibition efficace de la sécrétion acide basale et de la sécrétion acide stimulée. Le degré d'inhibition dépend de la dose. L'administration par voie orale de doses quotidiennes de 20 mg et plus d'oméprazole a procuré une maîtrise efficace et constante de l'acidité gastrique. On a obtenu une réduction moyenne de l'acidité intragastrique de 24 heures d'environ 80 % après l'administration répétée de doses de 20 mg par jour.

On a montré qu'une monothérapie avec l'oméprazole 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 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 gastro-duodéal et à la diminution du besoin de recourir à un traitement antisécrétoire à long terme.

## 10.2 Pharmacodynamie

Groupe pharmacothérapeutique : inhibiteur de la pompe à proton; code ATC : A02BC01 Chez des volontaires sains et des patients souffrant d'hypersécrétion, l'oméprazole a inhibé non seulement la sécrétion acide basale diurne et nocturne, mais aussi la sécrétion stimulée par les aliments, l'histamine et la pentagastrine (données sur l'oméprazole en capsules).

**Tableau 4 : Pourcentage d'inhibition du débit acide moyen après des doses orales uniques d'oméprazole**

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

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

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

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

Autres effets pharmacodynamiques : On a étudié l'effet de l'oméprazole sur divers systèmes et appareils de l'organisme (données tirées d'études cliniques avec de l'oméprazole en capsules) et on n'a relevé aucun effet clinique significatif attribuable au médicament sur les paramètres suivants :

- Système endocrinien : concentrations plasmatiques d'insuline, de peptide C, de glucagon, de PTH, des hormones thyroïdiennes ou des hormones sexuelles,

- concentrations basales de cortisol;
- Appareil cardiovasculaire : tension artérielle, fréquence cardiaque, électrocardiogramme;
- Reins : clairance rénale de l'acide et des électrolytes;
- Foie : enzymes hépatiques.

On a cependant signalé une hausse des concentrations des phosphatases alcalines, S-AST et S-ALT, chez certains sujets ayant reçu de l'oméprazole (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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

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

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

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

### 10.3 Pharmacocinétique

**Tableau 5 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'oméprazole chez des sujets jeunes en bonne santé**

	T <sub>max</sub>	T <sub>1/2</sub>	CL	Vd
<b>Dose unique moyenne</b>	1-4 h	< 1 h	0,6 L/min	0,3 L/kg

#### Absorption

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

Les comprimés à 20 mg et les capsules à 20 mg ne sont pas bioéquivalents quant à l'aire sous la courbe (ASC) (rapport géométrique et intervalle de confiance à 90 % : 1,18; 1,06-1,30), la C<sub>max</sub> (1,41; 1,24-1,60) et le t<sub>max</sub> de l'oméprazole plasmatique. Par comparaison à l'oméprazole en capsules à 20 mg, d'oméprazole en comprimés à 20 mg a augmenté l'ASC (18 %) et la concentration maximale (41 %) de l'oméprazole plasmatique, après une administration répétée.

De 95 à 100 % des patients atteints d'un ulcère duodénal et 80 % des patients atteints d'un ulcère gastrique sont *H. pylori*-positifs et devraient se voir prescrire un traitement



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

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

On a étudié l'administration concomitante de 500 mg de clarithromycine trois fois par jour et de 40 mg d'oméprazole en capsules une fois par jour chez des sujets adultes à jeun et en santé. On a observé que cette association produisait des augmentations de la demi-vie et de l' $ASC_{0-24}$  de l'oméprazole. L'analyse de tous les patients a montré que l' $ASC_{0-24}$  moyenne de l'oméprazole était 89 % plus élevée et que la moyenne harmonique de la demi-vie de l'oméprazole était 34 % plus élevée lorsque l'oméprazole était administré en concomitance avec la clarithromycine que lorsqu'il était administré en monothérapie. Quand la clarithromycine était utilisée en concomitance avec l'oméprazole, la  $C_{max}$ , la  $C_{min}$  et l' $ASC_{0-8}$  de la clarithromycine à l'état d'équilibre augmentaient de 10 %, de 27 % et de 15 % respectivement, par rapport aux valeurs obtenues lorsque la clarithromycine était administrée avec un placebo.

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.

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

### **Distribution**

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

### **Métabolisme**

L'oméprazole subit un métabolisme de premier passage, et il est entièrement métabolisé par le système du cytochrome P450 (CYP), principalement dans le foie. La majeure partie de son métabolisme dépend de l'isoforme polymorphe spécifique CYP 2C19 (S-méphénytoïne hydroxylase). Le reste de son métabolisme dépend d'une autre isoforme spécifique, le CYP 3A4, qui est responsable de la formation de l'oméprazole sulfone. Compte tenu de la grande affinité

de l'oméprazole pour le CYP 2C19, il existe une possibilité d'inhibition compétitive et d'interactions médicamenteuses métaboliques avec d'autres substrats du CYP 2C19. Cependant, en raison de sa faible affinité pour le CYP 3A4, l'oméprazole n'a pas le potentiel d'inhiber le métabolisme d'autres substrats du CYP 3A4.

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

La clairance plasmatique totale est d'environ 30-40 L/h après la prise d'une seule dose. La demi-vie d'élimination plasmatique de l'oméprazole est habituellement de moins d'une heure, aussi bien après la prise d'une seule dose orale qu'après la prise de doses orales uniques 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 unique de ce dernier.

Métaboliseurs lents : On décrit comme métaboliseurs lents les quelque 3 % des personnes de race blanche et les 15 à 20 % des personnes asiatiques qui ne possèdent pas d'isoenzyme CYP 2C19 fonctionnelle. Chez les métaboliseurs lents, le métabolisme de l'oméprazole serait catalysé par le CYP 3A4. Après l'administration répétée de doses uniques 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 des capsules d'oméprazole.

### **Élimination**

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 : des dérivés de sulfure et de sulfone et de l'hydroxyoméprazole. Il est peu probable que ces métabolites contribuent à l'inhibition de la sécrétion acide.

### **Populations et états pathologiques particuliers**

- Polymorphisme génétique et origine ethnique : CYP 2C19 est une enzyme polymorphe. Cette hétérogénéité est plus prononcée dans la population asiatique où la proportion de métaboliseurs lents est plus élevée que chez les Caucasiens. Dans les études pharmacocinétiques portant sur des doses uniques de 20 mg d'oméprazole, on a observé une augmentation de la AUC d'environ quatre fois plus élevée chez les sujets asiatiques que chez les Caucasiens. La demi-vie de l'oméprazole chez les métaboliseurs

lents est d'environ 2,5 heures par rapport à environ 1 heure pour les métaboliseurs rapides. Il est recommandé de suivre de près les populations asiatiques, en particulier lorsque les doses sont supérieures à 20 mg et/ou qu'il existe une maladie hépatique concomitante.

- Personnes âgées : Chez les personnes âgées, on a constaté une augmentation de la biodisponibilité (36 %), une réduction de la clairance plasmatique totale (à 250 mL/min) et une prolongation (50 %) de la demi-vie d'élimination (jusqu'à 1,0 heure). En moyenne, 68 % de la dose est excrétée dans l'urine sous forme de métabolites. Ces variations sont conformes à la décroissance typique de l'élimination présystémique et systémique chez les personnes âgées. En règle générale, la dose quotidienne ne doit habituellement pas dépasser 20 mg chez ces patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- Insuffisance rénale : La pharmacocinétique de l'oméprazole chez les patients atteints d'insuffisance rénale était pratiquement la même que chez les sujets sains.
- Insuffisance hépatique : On a toutefois remarqué une augmentation de 75 % de la biodisponibilité, une diminution de la clairance plasmatique totale (à 67 mL/min) et une prolongation quadruple de la demi-vie d'élimination (à 2,8 heures) chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Ces patients ont bien toléré une dose de 20 mg administrée une fois par jour pendant 4 semaines. En règle générale, la dose destinée aux patients qui présentent une cirrhose ou un autre trouble hépatique ne doit pas dépasser 20 mg par jour (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Garder la bouteille hermétiquement fermée à une température ambiante de 15 °C à 30 °C. Conserver à l'abri de l'humidité.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

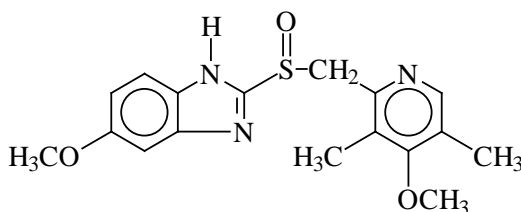
Sans objet.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : oméprazole  
Nom chimique : 5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazole.  
Formule de structure :



Formule moléculaire : C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S  
Masse moléculaire : 345,4 g/mol  
Propriétés physicochimiques : L'oméprazole est une substance cristalline non hygroscopique; son point de fusion et de décomposition est d'environ 150 °C. La substance est légèrement soluble dans l'eau. Le pKa du benzimidazole est de 8,8 et celui de l'ion pyridinium est de 4,0.

### 14 ESSAIS CLINIQUES

Les données d'essais cliniques sur lesquelles les indications originales ont été autorisées ne sont pas disponibles.

#### 14.1 Essais cliniques par indication

##### Ulcères peptiques associés à *Helicobacter pylori*

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

Il a été démontré qu'une résistance au métronidazole était un facteur prédictif négatif, abaissant le taux d'éradication de *H. pylori* obtenu avec une triple thérapie (oméprazole, métronidazole et clarithromycine) de 10 à 20 %. L'ajout d'oméprazole au métronidazole et à la clarithromycine semble réduire l'effet de la résistance primaire et la survenue d'une résistance secondaire comparativement aux antimicrobiens seuls.

##### Études pivots

Quatre études ont été menées sur la combinaison de l'oméprazole avec des antimicrobiens chez

des patients ayant une infection à *H. pylori* et un ulcère gastrique actif ou inactif comme décrit ci-dessous.

L'efficacité (le taux d'éradication de *H. pylori*) a été analysée en intention de traiter (ITT) dans les études 2 à 4, c'est-à-dire sur une population incluant tous les patients ayant véritablement reçu au moins une dose de traitement et qui étaient positifs pour *H. pylori*. La méthode TPT (tous patients traités) a été utilisée à la place dans l'étude 1. Cette méthode est définie de la même manière. Les résultats des études ont également été analysés selon le protocole (PP – *par protocole*). Dans l'analyse PP, tous les participants à l'étude ont été inclus s'ils ont strictement respecté le protocole. Dans les études 3 et 4, seuls les patients ayant une maladie ulcéreuse duodénale (3) et gastrique (4) active ont été étudiés. L'influence de la résistance de *H. pylori* à la clarithromycine sur le taux d'éradication a été recherchée dans l'étude 2. Les taux de guérison et de récurrence des ulcères ont été étudiés dans les études 3 et 4. Les effets de l'éradication sur la morphologie de la muqueuse gastrique ont aussi fait l'objet de recherches dans ces études.

**Tableau 6 : Résumé des données démographiques des patients ayant des antécédents d'ulcère duodéal pour les études cliniques chez des patients *H. pylori*-positifs**

Numéro de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de patients de l'étude (n)
Étude 1 (SH-OMH-0001)	DI, GP	20 mg d'oméprazole + 1 000 mg d'amoxicilline + 500 mg de clarithromycine (OAC500), tous 2 fois par jour, pendant 1 semaine	787*
		20 mg d'oméprazole + 400 mg* de métronidazole + 250 mg d clarithromycine (OMC250), tous 2 fois par jour, pendant 1 semaine	684 <sup>+</sup>
		20 mg d'oméprazole + placebo (OP), tous 2 fois par jour, pendant 1 semaine	780 <sup>++</sup>
Étude 2 (SH-OMH-0005)	DI, GP	20 mg d'oméprazole + 1 000 mg d'amoxicilline + 500 mg de clarithromycine (OAC500), tous 2 fois par jour, pendant 1 semaine	539*
		20 mg d'oméprazole + 400 mg* de métronidazole + 250 mg d clarithromycine (OMC250), tous 2 fois par jour, pendant 1 semaine	514 <sup>**</sup> 535 <sup>++</sup>

Numéro de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de patients de l'étude (n)
		1 000 mg d'amoxicilline + 500 mg de clarithromycine 500 mg (AC), tous 2 fois par jour, pendant 1 semaine  400 mg* de métronidazole + 250 mg de clarithromycine (MC), tous 2 fois par jour, pendant 1 semaine	

\* patients randomisés; \*\* patients inclus dans l'analyse en ITT; + patients inclus dans l'analyse TPT; ++ patients éligibles pour l'analyse d'innocuité; DI = double-insu; GP = groupes parallèles

L'étude 1 est une étude pivot multicentrique internationale, randomisée à double insu qui a comparé l'administration d'oméprazole en monothérapie et cinq autres schémas thérapeutiques d'éradication d'une durée de 7 jours contenant tous de l'oméprazole et deux antimicrobiens sur les taux d'éradication de *H. pylori*. L'un des groupes de traitement comportait une combinaison de 20 mg d'oméprazole, de 1 g d'amoxicilline deux fois par jour et de 500 mg de clarithromycine deux fois par jour; une plus faible dose de clarithromycine (250 mg deux fois par jour) a été utilisée dans un autre groupe.

L'étude 2 est une étude pivot multicentrique internationale randomisée à double insu qui s'est concentrée sur l'importance de l'oméprazole pour l'éradication de *H. pylori* chez des patients ayant un ulcère duodéal. Deux combinaisons d'antimicrobiens, 500 mg de clarithromycine deux fois par jour et amoxicilline 1 g deux fois par jour, ou 400 mg de métronidazole deux fois par jour et 250 mg de clarithromycine deux fois par jour, ont été utilisées seules ou en association avec 20 mg d'oméprazole deux fois par jour, pendant 7 jours.

**Tableau 7 : Résultats des études chez des patients *H. pylori*-positifs ayant un antécédent d'ulcère duodéal**

Numéro de l'étude	Critère d'évaluation principal	Traitement	Analyse TPT ou ITT	Analyse PP
Étude 1	Taux d'éradication	OAC <sub>500</sub>	96 % (IC à 95 % : 77-91 %)	98 %
		OMC <sub>250</sub> *	95 % (IC à 95 % : 90-99 %)	94 %
		OP	1 % (IC à 95 % : 0-3 %)	–
Étude 2	Taux d'éradication	OAC <sub>500</sub>	94 % (IC à 95 % : 88-97 %)	95 %
		OMC <sub>250</sub> *	87 % (IC à 95 % : 79-92 %)	91 %

Numéro de l'étude	Critère d'évaluation principal	Traitement	Analyse TPT ou ITT	Analyse PP
		AC	26 % (IC à 95 % : 19-34 %)	–
		MC	69 % (IC à 95 % : 60-77 %)	–

IC à 95 % = intervalle de confiance à 95 %; \* 500 mg de métronidazole semblent équivalents à 400 mg sur les plans de l'efficacité et de l'innocuité.

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

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

**Tableau 8 : Résumé des données démographiques des patients pour les études cliniques chez des patients *H. pylori*-positifs ayant un ulcère gastrique actif**

Numéro de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de patients de l'étude (n)
Étude 3 (SH-OMH-0006)	DI, GP	20 mg d'oméprazole + 1 000 mg d'amoxicilline + 500 mg de clarithromycine (OAC500), tous 2 fois par jour, pendant 1 semaine	149*
		20 mg d'oméprazole + 400 mg* de métronidazole + 250 mg de clarithromycine (OMC250), tous 2 fois par jour, pendant 1 semaine	146**
		20 mg d'oméprazole + placebo, tous 2 fois par jour, pendant 1 semaine	149**
Étude 4 (SH-OMH-0007)	DI, GP	20 mg d'oméprazole + 1 000 mg d'amoxicilline + 500 mg de clarithromycine (OAC500), tous 2 fois par jour, pendant 1 semaine	160*
		20 mg d'oméprazole + 400 mg* de métronidazole + 250 mg de clarithromycine (OMC250), tous 2 fois par jour, pendant	145** 157**

Numéro de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de patients de l'étude (n)
		1 semaine	
		20 mg d'oméprazole + placebo, tous 2 fois par jour, pendant 1 semaine	

\* patients randomisés; \*\* patients inclus dans l'analyse en ITT; ++ patients éligibles pour l'analyse d'innocuité; DI = double-insu; GP = groupes parallèles

L'étude 3 est une étude pivot multicentrique, randomisée à double insu menée au Canada qui a comparé les taux d'éradication de *H. pylori* (objectif principal) chez des patients ayant des ulcères duodénaux actifs traités avec l'oméprazole seul ou une combinaison d'oméprazole plus clarithromycine et soit de l'amoxicilline, soit du métronidazole. Le traitement avec l'oméprazole, 20 mg une fois par jour, a été poursuivi pendant 3 semaines après le traitement d'éradication.

L'étude 4 est une étude pivot multicentrique internationale, randomisée à double insu dans laquelle trois groupes parallèles ont permis de comparer les taux d'éradication de *H. pylori* (objectif principal) dans trois groupes parallèles de patients ayant un ulcère gastrique actif. Les patients ont été traités avec l'oméprazole seul ou une combinaison d'oméprazole plus clarithromycine et soit de l'amoxicilline, soit du métronidazole. Le traitement avec l'oméprazole, 20 mg une fois par jour, a été poursuivi pendant 3 semaines après le traitement d'éradication.

**Tableau 9 : Résultats d'études chez des patients *H. pylori*-positifs ayant un ulcère gastro-duodéal actif**

Étude	Critères d'évaluation principaux	Traitement	Analyse en ITT	Analyse PP	Taux de guérison de l'ulcère (après le traitement)	Pourcentage de patients en rémission (6 mois après l'arrêt du traitement)
Étude 3	Taux d'éradication	OAC <sub>500</sub>	78 % (IC à 95 % : 64-88 %)	87 %	92 %	88 %
		OMC <sub>250</sub> *	85 % (IC à 95 % : 72-94 %)	92 %	94 %	92 %



Étude	Critères d'évaluation principaux	Traitement	Analyse en ITT	Analyse PP	Taux de guérison de l'ulcère (après le traitement)	Pourcentage de patients en rémission (6 mois après l'arrêt du traitement)
		OP	0 % (IC à 95 % : 0-7 %)	–	90 %	48 %
Étude 4	Taux d'éradication	OAC <sub>500</sub>	79 % (IC à 95 % : 65-90 %)	83 %	94 %	83 %
		OMC <sub>250</sub> *	86 % (IC à 95 % : 73-94 %)	93 %	96 %	92 %
		OP	4 % (IC à 95 % : 0-14 %)	–	96 %	73 %

IC à 95 % : intervalle de confiance à 95 %. \*Une dose de 500 mg de métronidazole semble équivalente à une dose de 400 mg quant à l'efficacité et à l'innocuité.

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

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

## 14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, bidirectionnelle, à dose unique et croisée d'OMEPRAZOLE capsules 20 mg (Sanis Health Inc.) et PrLOSEC® capsules 20 mg (Astra Pharma Inc.) a été menée chez des sujets masculins adultes en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparatives de 18 sujets qui ont été incluses dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant:

### SUMMARY TABLE OF THE COMPARATIVE BIOAVAILABILITY DATA

Oméprazole (2 x 20 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	% Rapport des moyennes géométrique	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	1 194,2 1 502,7 (77,2)	1 161,0 1 425,3 (73,3)	103,6	96,1 – 111,7
ASC <sub>I</sub> (ng•h/ml)	1 215,2 1 525,6 (77,0)	1 189,6 1 468,5 (74,9)	102,8	95,4 – 110,7
C <sub>max</sub> (ng/mL)	682,1 794,6 (58,4)	671,4 763,6 (54,1)	102,5	87,5 – 120,2
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	2,15 (36,30)	2,48 (52,36)		
T <sub>½</sub> <sup>3</sup> (h)	0,80 (39,78)	0,82 (45,47)		

<sup>1</sup> OMEPRAZOLE (oméprazole) à libération retardée capsules, 20 mg (Sanis Health Inc.)

<sup>2</sup> PrLOSEC® (oméprazole) à libération retardée capsules, 20 mg (Astra Pharma Inc.)

<sup>3</sup> Exprimée sous forme de moyennes arithmétiques (CV %) seulement.

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, bidirectionnelle, à dose unique et croisée, d'OMEPRAZOLE capsules 20 mg (Sanis Health Inc.) et PrLOSEC® capsules 20 mg (Astra Pharma Inc.) a été menée chez des sujets masculins adultes en bonne santé et non à jeun. Les données biodisponibilité comparatives de 25 sujets qui ont été incluses dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

#### SUMMARY TABLE OF THE COMPARATIVE BIOAVAILABILITY DATA

Oméprazole (2 x 20 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Parameter	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	% Rapport des moyennes géométrique	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	1 034,1 1 526,3 (99,5)	951,8 1 338,0 (95,9)	108,6	101,5 – 116,3
ASC <sub>I</sub> (ng•h/ml)	1 059,0 1 550 (98,6)	984,8 1 369,6 (94,1)	107,6	100,5 – 115,1
C <sub>max</sub> (ng/mL)	555,9 700,5 (66,5)	437,3 519,6 (62,5)	126,6	112,3 – 142,7

Oméprazole (2 x 20 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Parameter	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	% Rapport des moyennes géométrique	Intervalle de confiance à 90 %
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	4,88 (26,25)	5,15 (24,89)		
T <sub>½</sub> <sup>3</sup> (h)	0,75 (52,22)	0,79 (58,63)		

<sup>1</sup> OMEPRAZOLE (oméprazole) à libération retardée capsules, 20 mg (Sanis Health Inc.)

<sup>2</sup> PRILOSEC® (oméprazole) à libération retardée capsules, 20 mg (Astra Pharma Inc.)

<sup>3</sup> Exprimée sous forme de moyennes arithmétiques (CV %) seulement.

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, bidirectionnelle, à dose unique et croisée d'OMEPRAZOLE capsules 20 mg (Sanis Health Inc.) et PRILOSEC® capsules 20 mg (Astra Merck Inc.) a été menée chez des sujets masculins adultes en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparatives de 36 sujets qui ont été incluses dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

#### SUMMARY TABLE OF THE COMPARATIVE BIOAVAILABILITY DATA

Oméprazole (2 x 20 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Parameter	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	% Rapport des moyennes géométrique	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	1218,5 1663,7 (90,1)	1199,0 1705,8 (97,9)	101,6	96,0 – 107,5
ASC <sub>I</sub> (ng•h/ml)	1225,7 1680,8 (91,9)	1206,6 1730,1 (100,6)	101,6	96,0 – 107,5
C <sub>max</sub> (ng/mL)	625,8 738,6 (53,7)	615,1 739,8 (62,6)	101,7	90,5 – 114,4
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	2,33 (34,10)	1,89 (50,10)		
T <sub>½</sub> <sup>3</sup> (h)	1,03 (37,80)	1,08 (41,90)		

<sup>1</sup> OMEPRAZOLE (oméprazole) à libération retardée capsules, 20 mg (Sanis Health Inc.)

<sup>2</sup> PRILOSEC® (oméprazole) à libération retardée capsules, 20 mg (Astra Merck Inc., USA)

<sup>3</sup> Exprimée sous forme de moyennes arithmétiques (CV %) seulement.

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, bidirectionnelle, à dose unique et croisée, d'OMEPRAZOLE capsules 20 mg (Sanis Health Inc.) et PRILOSEC® capsules 20 mg (Astra Merck Inc.) a été menée chez des sujets masculins adultes en bonne santé et non à jeun. Les données biodisponibilité comparatives de 34 sujets qui ont été incluses dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

**SUMMARY TABLE OF THE COMPARATIVE BIOAVAILABILITY DATA**

Oméprazole (2 x 20 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Parameter	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	% Rapport des moyennes géométrique	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	734 959 (103)	729 969 (111)	101,0	95,7 – 106,5
ASC <sub>I</sub> (ng•h/ml)	743 982 (109)	757 1 023 (115)	100,9	95,5 – 106,5
C <sub>max</sub> (ng/mL)	353 420 (62)	327 399 (69)	109,0	96,2 – 123,4
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	4,95 (17)	4,82 (18)		
T <sub>½</sub> <sup>3</sup> (h)	0,97 (43)	1,14 (41)		

<sup>1</sup> OMEPRAZOLE (oméprazole) à libération retardée capsules, 20 mg (Sanis Health Inc.)

<sup>2</sup> PRILOSEC® (oméprazole) à libération retardée capsules, 20 mg (Astra Merck Inc., USA)

<sup>3</sup> Exprimée sous forme de moyennes arithmétiques (CV %) seulement.

## 15 MICROBIOLOGIE

OMEPRAZOLE, en association avec des antibiotiques appropriés, sont approuvées pour l'éradication d'*Helicobacter pylori* dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

(voir [Tableau 10](#)) : La dose par voie orale la plus élevée (4 000 mg/kg) d'oméprazole non micronisé n'a entraîné la mort chez aucune des espèces étudiées. Avec de l'oméprazole micronisé, en suspension dans du Methocel®, la DL<sub>50</sub> orale aiguë était d'environ 1 500 mg/kg chez la souris; chez le rat mâle, elle était supérieure à la dose maximale (5 000 mg/kg) et chez la rate, elle était d'environ 3 000 mg/kg. Il se peut que jusqu'à 80 % de la substance n'ait pas été absorbée en raison de la dégradation de ces doses uniques par l'acide de l'estomac. La mort est

survenue dans les 2 jours qui ont suivi l'ingestion du composé et a été précédée d'une diminution de l'activité motrice, d'une réduction de la fréquence respiratoire, mais en même temps d'une augmentation de l'amplitude respiratoire, d'une baisse de la température corporelle, de soubresauts musculaires, de tremblements ou de convulsions. La dose par voie orale la plus élevée administrée à des chiens (660 mg/kg) a causé des vomissements 40 à 100 minutes après l'ingestion. La DL<sub>50</sub> intraveineuse aiguë était de 83 mg/kg chez la souris mâle et de > 100 mg/kg chez la femelle. Le chiffre correspondant chez le rat était > 40 mg/kg. La mort, survenue quelques minutes après l'injection, a été précédée de cyanose et de convulsions.

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

**Tableau 10 : Études de toxicité aiguë avec l'oméprazole en dose unique**

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL <sub>50</sub> (mg/kg)
Souris	M	per os <sup>1*</sup>	> 4 000
	F	per os <sup>1*</sup>	> 4 000
Souris	M	per os <sup>1*</sup>	1 520
	F	per os <sup>1*</sup>	1 380
Souris	M	i. v.	83
	F	i. v.	> 100
Rat	M	per os <sup>1*</sup>	> 4 000
	F	per os <sup>1*</sup>	> 4 000
Rat	M	per os <sup>1*</sup>	> 5 010
	F	per os <sup>1*</sup>	3 320
Rat	M	i. v.	> 40
	F	i. v.	> 40

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

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

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

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

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

### **Cancérogénicité**

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

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

Les carcinoïdes gastriques chez les rats ont été associés à une hypergastrinémie persistante secondaire à l'inhibition de l'acide et non à l'oméprazole même. On a fait des observations similaires après l'administration d'antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine et également chez des rats ayant subi une ablation partielle du fundus.

### **Génotoxicité**

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

### **Pharmacodynamique**

L'oméprazole diffère des inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique présentement sur le

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

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

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

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

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

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

### **Pharmacocinétique**

Absorption : L'oméprazole se décompose rapidement dans le suc gastrique acide (études chez le rat et le chien). Son absorption est rapide. On a constaté que les concentrations plasmatiques maximales étaient atteintes respectivement 20 minutes et 1 heure après l'administration intraduodénale et orale à des chiens. La biodisponibilité orale du médicament est faible, soit 5 % chez les rats nourris et 15 à 20 % chez les rats mâles et femelles affamés, si le médicament n'est pas protégé par un enrobage gastrorésistant et entérosoluble. Chez le chien, la biodisponibilité intraduodénale est de 70 % environ et la biodisponibilité orale est de 15 % environ. L'oméprazole se lie à 95 % aux protéines plasmatiques.

Distribution : Après son absorption, l'oméprazole se distribue rapidement dans les sites extravasculaires et se lie à 95 % environ aux protéines plasmatiques. On a étudié par autoradiographie la distribution de l'oméprazole marqué au  $^{14}\text{C}$  chez la souris. Initialement, on a trouvé des traces de radioactivité dans le sang et la plupart des organes. Seize heures après l'administration, le médicament était localisé principalement dans la paroi gastrique. Après 48 heures, il ne restait plus aucune trace de radioactivité.

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

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

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement**

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

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

### **Toxicologie particulière**

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

Dans une série d'expériences sur des rats, on a séparé par intervention chirurgicale l'antrum du reste de l'estomac. Le fait d'éliminer de cette façon l'acide provenant de l'antrum a provoqué une hypergastrinémie prononcée, et consécutivement, la prolifération des cellules ECL gastriques. En éliminant la source de gastrine, l'antrectomie a réduit la densité des cellules ECL gastriques. Ces expériences ont indiqué que la gastrine a un effet trophique direct sur ces cellules. Dans une autre série d'expériences, de fortes doses d'oméprazole et d'un antagoniste des récepteurs  $\text{H}_2$  de l'histamine ont entraîné une hypergastrinémie et augmenté la densité des cellules ECL. Chez les rats antrectomisés qui avaient reçu une dose élevée d'oméprazole, les taux de gastrine plasmatique sont demeurés normaux; par conséquent, il n'y a eu aucune augmentation de la



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

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

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

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

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE**

1. LOSEC® (Capsules d'oméprazole à libération retardée à 20 mg), contrôle de soumission 255605, Monographie de produit, CHEPLAPHARM ARZNEIMITTEL GMBH. (18 mai 2022)

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### Pr**OMEPRAZOLE**

#### **Capsules d'oméprazole à libération retardée**

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **OMEPRAZOLE** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**OMEPRAZOLE**.

#### **Pour quoi OMEPRAZOLE est-il utilisé?**

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

- les ulcères d'estomac (lésions).
- les ulcères duodénaux (lésions dans la première partie de l'intestin).
- les ulcères gastriques et duodénaux causés par la bactérie *Helicobacter pylori*.
- l'œsophagite par reflux (dommages aux tissus causés par la montée du contenu acide de l'estomac dans l'œsophage).
- les symptômes d'une maladie de reflux (par exemple, brûlures d'estomac, montée du contenu de l'estomac dans l'œsophage).
- les ulcères causés par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (médicaments contre la douleur et les articulations endolories).
- une maladie rare où l'estomac produit trop d'acide (syndrome de Zollinger-Ellison).

#### **Comment OMEPRAZOLE agit-il?**

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

#### **Quels sont les ingrédients dans OMEPRAZOLE?**

Ingrédients médicinaux : Oméprazole

Ingrédients non médicinaux : AD&C bleu n° 1, AD&C rouge n° 40, ammoniacque concentrée, citrate d'éthyle, D&C jaune n° 10, D&C rouge n° 28, D&C rouge n° 33, dispersion de copolymère d'acide méthacrylique, dioxyde de titane, gélatine, gomme laque, hydroxyde de magnésium, hydroxyde de potassium, mannitol et povidone, oxyde de fer noir et propylène glycol.

#### **OMEPRAZOLE est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Capsules : 20 mg

#### **Ne prenez pas OMEPRAZOLE si :**

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

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre OMEPRAZOLE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

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

**Autres mises en garde à connaître :**

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

Ce médicament doit être utilisé en respectant la dose la plus faible et pendant la durée la plus courte possible, en fonction de votre état. Consultez votre médecin si vous avez des préoccupations au sujet de votre traitement.

Traitement en combinaison avec des antibiotiques : si vous présentez des symptômes tels qu'une diarrhée sévère (sanglante ou aqueuse répétée), avec ou sans fièvre, des douleurs abdominales ou une sensibilité, vous pourriez souffrir d'une inflammation intestinale causée par une infection bactérienne (*Clostridium difficile*). Dans ce cas, arrêtez de prendre cette association de médicaments et appelez immédiatement votre professionnel de la santé.

Informez votre médecin ou votre pharmacien des symptômes pouvant être le signe d'un problème plus grave de l'estomac ou de l'intestin tels que :

- difficulté à avaler.
- perte de poids imprévue.
- vomissements de sang ou de nourriture.
- selles noires (maculées de sang).

L'usage prolongé d'IPP peut nuire à l'absorption de la vitamine B12 des aliments. Cela pourrait entraîner une carence en vitamine B12 dans votre organisme. Parlez de ce risque avec votre médecin.

L'usage prolongé d'IPP peut entraîner un faible taux sanguin de magnésium chez certaines personnes. Lorsque le taux de magnésium est inférieur à la normale, il peut entraîner une baisse

du taux sanguin de calcium et du taux sanguin de potassium.

La prise d'IPP pendant une longue période (chaque jour pendant un an ou plus) peut augmenter le risque de fractures de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale. Parlez de ce risque avec votre médecin.

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

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.**

#### **Interactions médicamenteuses graves**

- Ne prenez pas OMEPRAZOLE si vous prenez de la rilpivirine (un médicament utilisé pour lutter contre le VIH).

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec OMEPRAZOLE :**

- Médicaments contre le VIH. 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 OMEPRAZOLE.
- Fortes doses de méthotrexate (un médicament utilisé à fortes doses pour traiter le cancer). Il pourrait être nécessaire d'interrompre temporairement le traitement par OMEPRAZOLE.
- Clopidogrel (ce médicament est utilisé dans la prévention des caillots sanguins). OMEPRAZOLE peut interagir avec ce médicament; par conséquent l'utilisation d'OMEPRAZOLE avec le clopidogrel devrait être évitée.
- L'effet de certains médicaments peut être modifié si OMEPRAZOLE est pris en même temps : médicaments utilisés pour prévenir les infections fongiques (itraconazole, kétoconazole, voriconazole), l'anxiété (diazépam), l'épilepsie (phénytoïne), les caillots sanguins (warfarine ou autres inhibiteurs de la vitamine K), le rejet de greffes (tacrolimus), une mauvaise circulation dans les jambes (cilostazol\*) et les problèmes cardiaques (digoxine); traitement contre la tuberculose (rifampine); millepertuis (*Hypericum perforatum*); certains types de médicaments contre le cancer (erlotinib ou tout autre agent anticancéreux appartenant à la même classe).

\* Non commercialisé au Canada.

**Comment prendre OMEPRAZOLE :**

Suivez attentivement les instructions de votre médecin. Elles peuvent être différentes des informations contenues dans cette notice.

- Prenez toutes les doses d'OMEPRAZOLE que votre médecin vous prescrit, même si vous vous sentez bien. Il faut prendre le médicament chaque jour pour aider à guérir les zones endommagées.

- Si vous prenez OMEPRAZOLE avec des antibiotiques, il est important de prendre tous vos médicaments aux heures indiquées chaque jour et pour toute la durée du traitement. Des études ont montré que le taux de guérison des ulcères et le succès du traitement contre l'infection par *Helicobacter pylori* sont supérieurs chez les patients qui prennent leurs médicaments tels que prescrits.
- Continuez de prendre OMEPRAZOLE jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter. Même si vous commencez à vous sentir mieux après quelques jours, vos symptômes peuvent revenir si le traitement est arrêté trop tôt. Il faut prendre OMEPRAZOLE pendant toute la durée du traitement afin d'aider à corriger les problèmes liés à l'acidité.
- On peut prendre OMEPRAZOLE avec des aliments ou à jeun.
- Il ne faut pas croquer ni écraser les capsules OMEPRAZOLE. Avalez la capsule entière avec un demi-verre d'eau.

### **Dose habituelle :**

Votre médecin pourrait vous dire de prendre OMEPRAZOLE :

- À une dose de 20 à 40 mg, une fois par jour, pendant 2 à 8 semaines pour guérir les zones endommagées.
- À une dose de 20 à 40 mg pour maîtriser les symptômes de reflux ou empêcher la réapparition de l'œsophagite par reflux.
- À une dose de 20 mg pour prévenir le retour des ulcères si vous devez prendre votre médicament contre la douleur et les problèmes d'articulation.
- À une dose de 60 mg, une fois par jour, pour traiter le syndrome de Zollinger-Ellison.
- En association avec des antibiotiques pendant une semaine pour traiter les ulcères causés par *Helicobacter pylori*.
  - soit une trithérapie oméprazole, amoxicilline et clarithromycine : la dose recommandée pour l'éradication d'*H. pylori* est OMEPRAZOLE 20 mg, amoxicilline 1000 mg et clarithromycine 500 mg, en association deux fois par jour pendant 7 jours.
  - soit une trithérapie oméprazole, métronidazole et clarithromycine : la dose recommandée pour l'éradication d'*H. pylori* est OMEPRAZOLE 20 mg, métronidazole 500 mg et clarithromycine 250 mg, en association deux fois par jour pendant 7 jours.
  - Si votre ulcère vous incommode, votre médecin pourra recommander de poursuivre le traitement avec OMEPRAZOLE pour s'assurer que l'ulcère est bien guéri.

### **Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'OMEPRAZOLE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

### **Dose oubliée :**

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

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à OMEPRAZOLE?**

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

Ce ne sont pas là tous les effets secondaires que vous pourriez présenter en prenant OMEPRAZOLE. Si vous éprouvez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ici, communiquez avec votre professionnel de la santé.

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

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

Effets secondaires fréquents ( $\geq 1$  patient sur 100) :

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

Effets secondaires peu fréquents ( $\geq 1$  patient sur 1 000, mais  $< 1$  patient sur 100) :

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

Effets secondaires rares ( $< 1$  patient sur 1 000) :

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

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
Réactions de la peau (comme éruption cutanée, dermatite, démangeaisons et/ou urticaire)		X	
Sensation de malaise		X	
<b>RARE</b>			
Inflammation dans la bouche		X	
Infection fongique gastro- intestinale		X	
Inflammation des reins		X	
Troubles du foie, c.-à-d. inflammation du foie avec ou sans jaunisse, insuffisance du foie			X
Troubles sanguins (réduction du nombre de globules dans le sang, faible taux sanguin de sodium)		X	
Douleur dans les articulations et les muscles		X	
Faiblesse musculaire		X	
Gonflement des seins chez les hommes		X	
Sensibilité à la lumière du soleil		X	
Réactions cutanées graves			X
Réactions d'hypersensibilité (allergies) (tels enflure des tissus, fièvre, malaise / oppression dans la poitrine et choc anaphylactique)			X
Vision trouble		X	
Si vous souffrez déjà d'une maladie grave du foie, vous pourriez ressentir les symptômes suivants : désorientation / agressivité / confusion / baisse du niveau de conscience		X	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Si votre état est très grave, vous pourriez ressentir de la confusion, de la nervosité, de la dépression ou vous pourriez avoir des hallucinations		X	
<b>TRÈS RARE</b>			
Faible taux sanguin de magnésium <sup>o</sup> (pouvant entraîner un faible taux sanguin de calcium et/ou un faible taux sanguin de potassium)		X	
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<p>Colite microscopique (inflammation de l'intestin)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrhée aqueuse chronique</li> <li>• Douleurs abdominales, crampes abdominales ou ballonnements</li> <li>• Perte de poids</li> <li>• La nausée</li> <li>• Incontinence fécale</li> <li>• Signes de déshydratation tels qu'une soif extrême, des mictions moins fréquentes, des urines de couleur foncée, de la fatigue, des étourdissements, de la confusion</li> </ul> <p>Les symptômes de la colite microscopique peuvent aller et venir fréquemment. Si vous avez une diarrhée aqueuse qui dure plus de quelques jours, contactez votre médecin.</p>	X		
<b>Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)</b> (éruption cutanée sévère) : petites bosses entourées d'une peau rouge, avec démangeaisons, fièvre, peau			X



Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
douloureuse.			
<b>Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)</b> (réaction cutanée grave qui peut affecter un ou plusieurs organes) : fièvre, éruption sévère, gonflement des ganglions lymphatiques, sensations pseudogrippales, jaunissement de la peau ou des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne dans la poitrine, sensation de soif, mictions moins fréquentes.			X

<sup>0</sup> On peut observer un tel effet seulement si on procède à un test sanguin.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

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

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

### Entreposage :

Entreposer à la température ambiante de 15°C à 30°C.

Gardez toutes les capsules d'OMEPRAZOLE dans le flacon d'origine jusqu'au moment de la prise. Sinon, l'humidité de l'air peut endommager les capsules.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants. Ne gardez pas OMEPRAZOLE dans l'armoire à pharmacie de la salle de bain ou dans tout autre endroit chaud et humide.

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

**Pour en savoir davantage au sujet d'OMEPRAZOLE :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<https://www.sanis.com/produits>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-236-4076.

Le présent dépliant été préparé par Sanis Health Inc.

Dernière révision : 06 octobre 2023