

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC**  
Capsules d'oméprazole à libération retardée  
Capsules à libération retardée à 20 mg, voie orale  
Norme maison  
Inhibiteur de l'H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase

APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto (Ontario)  
M9L 1T9

Date d'approbation initiale :  
19 décembre 2014

Date de révision :  
9 mai 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 281509

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités</a>	2024-04
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal</a>	2024-04
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive</a>	2024-04
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées</a>	2024-04

## 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>4</b>
4.1 Considérations posologiques .....	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration.....	5
4.5 Dose oubliée.....	5
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>5</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .....</b>	<b>6</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>6</b>
7.1 Populations particulières .....	10
7.1.1 Femmes enceintes.....	10
7.1.2 Allaitement .....	10
7.1.3 Enfants.....	10
7.1.4 Personnes âgées .....	10
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>10</b>

8.1	Aperçu des effets indésirables .....	10
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques .....	11
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché .....	13
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>14</b>
9.1	Interactions médicamenteuses graves .....	14
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	14
9.3	Interactions médicament-comportement .....	15
9.4	Interactions médicament-médicament .....	15
9.5	Interactions médicament-aliment .....	22
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	22
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire .....	23
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>23</b>
10.1	Mode d'action .....	23
10.2	Pharmacodynamie .....	23
10.3	Pharmacocinétique .....	25
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>28</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>28</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>29</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>29</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>29</b>
14.1	Essais cliniques par indication.....	29
14.2	Études de biodisponibilité comparatives .....	30
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>33</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>33</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN .....</b>	<b>38</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>	<b>39</b>

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

### **1 INDICATIONS**

SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC (capsules d'oméprazole à libération retardée) en capsules est indiqué pour :

- le traitement des brûlures d'estomac fréquentes. On considère que les brûlures d'estomac sont fréquentes lorsqu'elles surviennent 2 jours ou plus par semaine.

SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC en capsules n'est pas indiqué pour les brûlures d'estomac peu fréquentes (p. ex. un épisode par semaine ou moins) ou le soulagement immédiat de celles-ci.

#### **1.1 Enfants**

**Enfants (< 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada. Voir [7.1.3 Enfants](#).

#### **1.2 Personnes âgées**

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Les données probantes d'études cliniques et l'expérience acquise semblent indiquer que l'utilisation du médicament chez les personnes âgées est associée à des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité. Voir [7.1.4 Personnes âgées](#).

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

Capsules d'oméprazole à libération retardée est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un benzimidazole substitué ou à tout ingrédient de la préparation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- L'administration concomitante d'oméprazole et de rilpivirine est contre-indiquée en raison de la réduction importante de l'exposition à la rilpivirine et d'une perte d'effet thérapeutique. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Rilpivirine](#).

### **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **4.1 Considérations posologiques**

- Le traitement par un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) doit être administré le moins longtemps possible et à la plus faible dose permettant de traiter adéquatement l'affection dont est atteint le patient.
- L'utilisation concomitante d'oméprazole et de clopidogrel doit être évitée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Clopidogrel](#) et [9.4 Interactions médicament-](#)

[médicament, Clopidogrel](#)).

#### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

- **Adultes (18 ans ou plus)** : La dose recommandée de SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC (oméprazole) pour un adulte de 18 ans ou plus est d'une capsule une fois par jour pendant 14 jours pour le traitement des brûlures d'estomac fréquentes (c.-à-d. des brûlures d'estomac se produisant 2 jours ou plus par semaine). La dose maximale est d'une capsule sur une période de 24 heures. Le soulagement des symptômes devrait être rapide. Si la maîtrise des symptômes n'est pas atteinte après 2 semaines, un examen plus approfondi est recommandé.
- Un traitement d'une durée de 14 jours peut être répété tous les 4 mois.
- **Patients atteints d'insuffisance rénale** : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#).
- **Patients atteints 'insuffisance hépatique**: Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire. La dose quotidienne ne doit pas dépasser 20 mg. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#).
- **Personnes âgées (>65 ans)** : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire. La dose quotidienne ne doit pas dépasser 20 mg. Voir [7.1.4 Personnes âgées](#).

#### 4.4 Administration

Les capsules doivent être avalées entières, avec suffisamment d'eau. Les capsules ne doivent pas être mâchées ou écrasées.

#### 4.5 Dose oubliée

Si vous avez oublié une dose de SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC et vous vous en rendez compte moins de 12 heures après, prenez cette dose le plus tôt possible. Retournez ensuite à l'horaire habituel. Toutefois, s'il s'est écoulé plus de 12 heures, ne prenez pas la capsule oubliée. Ne doublez pas la dose. Prenez seulement la dose suivante à l'heure habituelle.

### 5 SURDOSAGE

De rares cas de surdosage ont été signalés avec l'oméprazole. La prise orale de doses uniques allant jusqu'à 400 mg d'oméprazole en capsules n'a pas produit de symptômes graves et n'a pas nécessité de traitement particulier. Un rapport de cas a décrit que la prise d'une dose orale unique (560 mg) d'oméprazole a été associée à une augmentation modérée des globules blancs, un malaise généralisé, des nausées, des vomissements, de l'apathie, de la confusion, de la somnolence, des maux de tête modérés, des flatulences et une douleur abdominale. Comme dans tout cas présumé de surdosage, il convient d'entreprendre un traitement visant le maintien des fonctions vitales et la suppression des symptômes. Il faut éliminer des voies gastro-intestinales toute substance non absorbée et surveiller étroitement l'état du patient.

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	Capsule (à libération retardée) d'oméprazole à 20 mg	Bleu FD&C n° 1, citrate d'éthyle, dioxyde de titane, encre pharmaceutique, eudragit, gélatine, hydroxyde de magnésium, jaune D&C n° 10, mannitol, povidone, rouge D&C n° 28, rouge D&C n° 33 et rouge FD&C n° 40.

Les capsules SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC (oméprazole) à 20 mg sont formées de deux parties de gélatine dure, à corps rose opaque et à coiffe rousse opaque, et portent l'inscription « APO 020 ».

Offert en plaquettes alvéolées de 14 capsules.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

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

**Interactions médicamenteuses avec des antirétroviraux :** On a signalé que les inhibiteurs de la pompe à protons (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 de la réduction importante de l'exposition à la rilpivirine et d'une perte d'effet thérapeutique. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

**Atazanavir et nelfinavir :** L'administration concomitante de l'oméprazole avec l'atazanavir ou le nelfinavir n'est pas recommandée en raison de la réduction de l'exposition à l'atazanavir et au nelfinavir. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Antirétroviraux](#).

Si l'administration concomitante de 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 de HEARTBURN CONTROL ne doit pas dépasser 20

mg par jour (voir la monographie de REYATAZ).

**Saquinavir** : Il faut faire preuve de prudence lorsque l'oméprazole est administré en concomitance avec le saquinavir/ritonavir. La surveillance de l'apparition de toxicités possibles liées au saquinavir, y compris des symptômes gastro-intestinaux, une augmentation du taux de triglycérides, une thrombose veineuse profonde et un allongement de l'intervalle QT, est recommandée. Une réduction de la dose de saquinavir doit être envisagée en tenant compte de l'innocuité chez chaque patient (voir la monographie d'INVIRASE).

**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'adénosine-diphosphate [ADP]) de 16 % en moyenne. À la lumière de ces données, l'utilisation concomitante d'oméprazole et de clopidogrel devrait être évitée. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Clopidogrel](#).

**Utilisation concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et de méthotrexate** : D'après les articles publiés, l'emploi concomitant d'IPP et de méthotrexate (surtout à forte dose) pourrait faire augmenter et maintenir les concentrations sériques de méthotrexate ou de son métabolite, ce qui pourrait causer des toxicités attribuables au méthotrexate. Un arrêt temporaire de l'IPP peut être envisagé chez certains patients recevant un traitement par le méthotrexate à forte dose. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Méthotrexate](#).

Il faut aviser les patients de consulter leur professionnel de la santé :

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

### **Cancérogenèse et mutagenèse**

Le traitement à court et à long terme par de l'oméprazole en capsules chez un nombre limité de patients et sur une période allant jusqu'à six ans n'a pas produit de modifications pathologiques significatives chez les 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 B<sub>12</sub>)** : L'emploi prolongé d'IPP peut entraver l'absorption de la vitamine B<sub>12</sub> liée aux protéines et contribuer à l'apparition d'une carence en cyanocobalamine (vitamine B<sub>12</sub>).

### **Gastro-intestinal**

On a signalé des cas de colite pseudomembraneuse à la suite de l'administration de presque tous les agents antibactériens, y compris la clarithromycine et l'amoxicilline; la gravité de cette complication peut aller jusqu'à mettre la vie du patient en danger. Par conséquent, il est important d'envisager la possibilité de cette affection chez les patients qui présentent une diarrhée consécutive à un traitement antibactérien.

Les antibactériens altèrent la flore normale du côlon et peuvent ainsi permettre la prolifération de *Clostridia*. Des études indiquent qu'une toxine produite par *Clostridium difficile* est une cause principale de « colite associée aux antibiotiques ».

Dès que l'on a établi le diagnostic de colite pseudomembraneuse, il faut prendre des mesures pour la traiter. Les cas légers de colite pseudomembraneuse réagissent généralement à l'arrêt du traitement. Dans les cas de colites modérées à graves, il convient d'envisager l'administration de liquides et d'électrolytes, de suppléments protéinés ainsi que d'un traitement par un agent antibactérien cliniquement efficace contre la colite associée à *Clostridium difficile*.

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

L'utilisation prolongée d'oméprazole, en particulier si elle dépasse un an, est associée à un risque accru de polypes des glandes fundiques. Voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#). La plupart des polypes fundiques sont asymptomatiques. Le traitement par un IPP doit être administré le moins longtemps possible et à la plus faible dose permettant de traiter adéquatement l'affection en question.

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

**Insuffisance hépatique** : Les renseignements sur la biodisponibilité des capsules d'oméprazole à 20 mg chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ne sont pas disponibles actuellement. Cependant, une augmentation de la biodisponibilité de 75 %, une réduction de la clairance plasmatique totale (à 67 mL/min) et une prolongation quadruple de la demi-vie d'élimination (à 2,8 heures) ont été observées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (données provenant d'études sur l'administration i.v. d'oméprazole et l'administration orale d'oméprazole en capsules). Ces patients ont bien toléré la dose de 20 mg d'oméprazole en capsules administrée une fois par jour pendant 4 semaines, sans qu'il y ait accumulation d'oméprazole ou de ses métabolites. En règle générale, la dose quotidienne ne doit pas excéder 20 mg chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave. Voir [4.2 Dose recommandée et](#)

[modification posologique](#).

### Immunitaire

**Lupus érythémateux cutané subaigu** : Des cas de lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) ont été signalés avec l'utilisation d'IPP. Si des lésions surviennent, le patient doit rapidement consulter un médecin (surtout si les lésions touchent des régions de la peau exposées au soleil et si elles sont accompagnées d'une arthralgie), et le professionnel de la santé doit envisager l'arrêt du traitement par SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC. La survenue d'un LECS durant 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](#).

### Musculo-squelettique

**Fracture osseuse** : Plusieurs études observationnelles dont les résultats ont été publiés donnent à penser que le traitement par un IPP pourrait être associé à un risque accru de fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale liée à l'ostéoporose. Le risque de fracture était augmenté chez les patients qui recevaient des doses élevées d'IPP, c'est-à-dire des doses quotidiennes multiples, pendant de longues périodes (un an ou plus). Le traitement par un IPP doit être administré le moins longtemps possible et à la plus faible dose permettant de traiter adéquatement l'affection dont est atteint le patient. Les patients qui présentent un risque de fractures liées à l'ostéoporose devraient être traités conformément aux lignes directrices de traitement établies. Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).

### Rénal

Une néphrite tubulo-interstitielle aiguë (TIN) a été observée chez des patients prenant de l'oméprazole et qui peut survenir à n'importe quel moment du traitement par l'oméprazole. La néphrite tubulo-interstitielle aiguë peut se transformer vers une insuffisance rénale. L'oméprazole doit être arrêté en cas de suspicion de NIT et un traitement approprié doit être rapidement mis en place. (Voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

**Insuffisance rénale** : On ne dispose pas actuellement d'informations sur la biodisponibilité de l'oméprazole à 20 mg en capsules chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Cependant, l'élimination d'oméprazole sous forme inchangée ne varie pas chez les patients atteints d'insuffisance rénale (données provenant d'études sur l'administration i.v. d'oméprazole et l'administration orale d'oméprazole en capsules). Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la dose chez ces patients. Voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#).

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

- **Fertilité**

Dans des études réalisées sur des animaux, la fertilité et la capacité reproductrice n'ont pas été affectées. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité pour la reproduction et le développement](#).

- **Risque tératogène**

Aucun signe de tératogénicité n'a été observé après l'administration d'oméprazole à des rates et à des lapines gravides pendant la période d'organogenèse. Voir [16 TOXICOLOGIE](#)

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité de l'oméprazole durant la grossesse n'a pas été établie. Il ne faut pas administrer de HEARTBURN CONTROL en capsules aux femmes enceintes, à moins que les avantages escomptés ne l'emportent sur les risques potentiels.

### 7.1.2 Allaitement

L'oméprazole passe dans le lait maternel. Il ne faut pas administrer d'HEARTBURN CONTROL en capsules aux femmes qui allaitent, à moins qu'un tel traitement soit jugé essentiel.

### 7.1.3 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de l'oméprazole à libération retardée en capsules chez les enfants n'ont pas encore été établies. Par conséquent, les capsules d'oméprazole ne doivent pas être administrées aux enfants de moins de 18 ans.

### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Dans les données obtenues à partir d'études avec une administration intraveineuse (i.v.) d'oméprazole et administration orale de capsules d'oméprazole, les personnes âgées ont montré une biodisponibilité accrue (36%), une clairance plasmatique totale réduite (à 250 mL / min) et une prolongation (50 %) de la demi-vie d'élimination (jusqu'à 1,0 heure). **La dose chez les personnes âgées ne doit pas dépasser la dose quotidienne maximale (20 mg).** Voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique.](#)

**Personnes âgées (> 71 ans) :** Les avantages de l'utilisation des IPP doivent être mis en balance avec le risque accru de fractures, car les patients de cette catégorie peuvent déjà présenter un risque élevé de fractures liées à l'ostéoporose. Si l'utilisation d'IPP est nécessaire, ils doivent être gérés avec soin conformément aux directives thérapeutiques établies. Voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) 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 plupart des effets indésirables étaient légers et passagers et ne présentaient pas de lien constant avec le traitement.

## 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.

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

**Tableau 2 – Effets indésirables les plus fréquents signalés chez les sujets traités par l'oméprazole en vente libre lors d'essais cliniques contrôlés par placebo**

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

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

L'incidence des événements indésirables graves (EIG) était faible : 0,2 % pour les sujets sous oméprazole à 20 mg et 0,1 % pour les sujets sous placebo. Aucun EIG rapporté par les sujets recevant de l'oméprazole à 20 mg n'a été considéré comme possiblement ou probablement relié au médicament à l'étude.

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

### **Affections hématologiques et du système lymphatique**

Rare : leucopénie, thrombocytopénie, agranulocytose et pancytopénie.

Très rare : anémie aplasique et myélosuppression.

### **Troubles cardiaques**

Très rare : arythmie grave (allongement de l'intervalle QT, torsade de pointes, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire).

### **Troubles de l'oreille et du labyrinthe**

Très rare : acouphène, vertiges, perte auditive et otalgie.

### **Troubles de l'œil**

Rare : vision trouble

Très rare : douleur oculaire, œdème papillaire, atrophie optique.

### **Troubles gastro-intestinaux**

Fréquent : diarrhée, constipation, douleurs abdominales, nausées/vomissements et flatulence.

Rare : sécheresse de la bouche, stomatite, candidose gastro-intestinale, colite microscopique et pancréatite (parfois mortelle).

### **Troubles généraux et réactions au point d'administration**

Peu fréquent : malaise.

Rare : augmentation de la transpiration, œdème périphérique.

### **Troubles hépatobiliaires**

Peu fréquent : élévation du taux d'enzymes hépatiques.

Rare : encéphalopathie chez des patients déjà atteints d'une affection hépatique grave, nécrose hépatocellulaire nécessitant une transplantation hépatique, hépatite accompagnée ou non d'ictère et insuffisance hépatique.

### **Troubles du système immunitaire**

Peu fréquent : réactions d'hypersensibilité, y compris l'urticaire.

Rare : réactions d'hypersensibilité, y compris l'angioœdème, la fièvre et le choc anaphylactique.

#### **Troubles du métabolisme et de la nutrition**

Rare : hyponatrémie

Très rare : hypomagnésémie (une hypomagnésémie grave peut entraîner une hypocalcémie et une hypomagnésémie peut également entraîner une hypokaliémie).

#### **Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif**

Rare : arthralgie, faiblesse musculaire et myalgie.

#### **Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris les kystes et les polypes)**

Très rare : polypes gastriques, cancer de l'estomac et carcinoïdes gastriques.

#### **Troubles du système nerveux**

Fréquent : céphalée.

Peu fréquent : étourdissements, paresthésie, somnolence et vertiges.

Rare : altération du goût.

#### **Troubles mentaux**

Peu fréquent : insomnie.

Rare : confusion mentale réversible, agitation, agressivité, dépression et hallucinations se produisant surtout chez des personnes gravement malades.

#### **Troubles rénaux et urinaires**

Rare : néphrite interstitielle (une diminution du volume des urines, de la fièvre, des éruptions cutanées, des raideurs articulaires), glycosurie, hématurie et pyurie.

#### **Troubles de l'appareil reproducteur et des seins**

Rare : gynécomastie.

Très rare : impuissance, diminution de la fertilité.

#### **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux**

Rare : bronchospasme.

#### **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés**

Peu fréquent : éruptions cutanées, dermatite ou prurit et urticaire.

Rare : photosensibilité, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et alopecie.

### **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

**Troubles gastro-intestinaux :** L'interruption du traitement à long terme par IPP peut entraîner une aggravation des symptômes liés à l'acidité et causer un effet rebond sous forme

d'hypersécrétion d'acide.

Des cas de colite microscopique et de polypes des glandes fundiques (PGF) ont été signalés après la commercialisation du produit. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal](#).

**Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif** : De l'ostéoporose et des fractures liées à l'ostéoporose ont été signalées après l'administration des doses quotidiennes multiples d'IPP et un traitement prolongé par IPP.

**Troubles rénaux et urinaires** : Des rapports post commercialisation ont indiqué la survenance de néphrite tubulo-interstitielle (avec une progression possible vers une insuffisance rénale).

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : Des cas de pustulose exanthémateuse aiguë généralisée (PEAG), du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie, des symptômes systémiques (syndrome de DRESS) et de lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) ont été signalés après la commercialisation du produit. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#).

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

#### Interactions médicamenteuses graves

- Rilpivirine : L'administration concomitante est contre-indiquée en raison de la réduction importante de l'exposition à la rilpivirine et d'une perte d'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 IPP pourrait réduire ou accroître l'absorption des médicaments dont l'absorption est dépendante du pH intragastrique. Ainsi, il est possible que l'absorption de médicaments comme le kétoconazole, l'itraconazole et l'erlotinib puisse être réduite pendant un traitement par 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 également métabolisés par l'intermédiaire du système du cytochrome P450, au cours de leur emploi concomitant avec l'oméprazole en capsules chez l'humain : aminopyrine, antipyrine, clopidogrel, diazépam, phénytoïne, warfarine (ou autres antagonistes de la vitamine K), cilostazol\*, théophylline, voriconazole, digoxine, propranolol, métoprolol, lidocaïne, quinine, éthanol, piroxicam, diclofénac et naproxène.

L'oméprazole inhibe la CYP 2C19, la principale enzyme intervenant dans son métabolisme, et est partiellement métabolisé par la CYP 3A4. Les médicaments connus comme étant des inhibiteurs

de la CYP 2C19 ou de la 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 de la CYP 2C19 ou de la 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.

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

\* Non commercialisé au Canada

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

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 à 40 mg, n'influe pas sur d'autres isoformes de la CYP pertinentes sur le plan clinique, comme le démontre l'absence d'interaction métabolique avec les substrats pour la CYP 1A2 (caféine, phénacétine, théophylline), la CYP 2C9 (warfarine S), la CYP 2D6 (métoprolol, propranolol), la CYP 2E1 (éthanol) et la CYP 3A (cyclosporine, estradiol, lidocaïne, quinidine).

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Éthanol : Après un traitement par 20 mg d'oméprazole, aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'éthanol n'a été observé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC n'est pas susceptible d'influer sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des rapports 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 recensés comme étant contre-indiqués).

**Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Nom propre/ nom 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, aucun changement	

Nom propre/ nom usuel	Effet	Commentaire clinique
	significatif de la clairance n'a été relevé lorsque la dose était de 30 mg une fois par jour pendant 14 jours.	
Antiacides	Aucune interaction avec les antiacides pris en concomitance avec de l'oméprazole (sous forme de capsules) n'a été rapportée.	
Antibiotiques		
<i>Clarithromycine</i>	La clarithromycine est connue comme étant un inhibiteur de la CYP 2C19 et de la CYP 3A4, ce qui peut entraîner une hausse des concentrations sériques d'oméprazole en ralentissant le métabolisme de ce dernier.	
<i>Érythromycine</i>	Les données <i>in vivo</i> permettent de croire que l'oméprazole n'a pas d'effet inhibiteur sur le métabolisme de l'érythromycine. Toutefois, comme l'érythromycine est un inhibiteur de la CYP 3A4, il y a un potentiel d'interaction médicamenteuse induisant une réduction du métabolisme de l'oméprazole. Ceci aurait pour conséquence d'induire une augmentation des concentrations sériques de l'oméprazole.	
Antifongiques		
<i>Itraconazole et kétoconazole</i>	La diminution de l'acidité intragastrique peut modifier l'absorption de certains médicaments. Ainsi, on peut s'attendre à ce que l'absorption du kétoconazole et de l'itraconazole diminue pendant un traitement par l'oméprazole, de la même façon qu'elle diminue avec d'autres agents antisécrétoires ou des antiacides.	
<i>Voriconazole</i>	L'administration concomitante d'oméprazole et d'un inhibiteur de la CYP 2C19 et de la CYP 3A4, tel que le voriconazole, a plus que doublé l'exposition à l'oméprazole.	Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC.
Antirétroviraux	Il a été rapporté que l'oméprazole, à l'instar d'autres agents réducteurs de l'acide, interagit avec certains antirétroviraux. L'importance clinique de ces interactions et	

Nom propre/ nom usuel	Effet	Commentaire clinique
	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 à la CYP 2C19.	
<i>Atazanavir</i>	Des rapports indiquent que l'oméprazole a une importante influence sur l'exposition à l'atazanavir, diminuant l'ASC, la C <sub>max</sub> et la C <sub>min</sub> de plus de 70 %. Cette interaction n'est que partiellement surmontée par l'ajout de ritonavir au schéma thérapeutique comportant l'atazanavir. Une hausse des taux sériques d'autres antirétroviraux, comme le saquinavir, a été rapportée. Il a également été signalé que les taux sériques de certains antirétroviraux demeuraient inchangés lors de leur administration concomitante avec l'oméprazole.	L'administration concomitante de SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC avec l'atazanavir et le nelfinavir n'est pas recommandée. Voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Interactions médicamenteuses avec des antirétroviraux.</a>
<i>Nelfinavir</i>	Une baisse des taux sériques de nelfinavir a aussi été rapportée lors de l'administration concomitante de cet agent avec l'oméprazole. L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) et de nelfinavir (1 250 mg deux fois par jour) a considérablement réduit l'ASC et la C <sub>max</sub> du nelfinavir (réductions de 36 % et de 37 %, respectivement) et de son métabolite actif M8 (réductions de 92 % et de 89 %, respectivement) (voir la monographie de VIRACEPT).	L'administration concomitante de SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC avec le nelfinavir n'est pas recommandée. Voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Interactions médicamenteuses avec des antirétroviraux.</a>
<i>Rilpivirine</i>	L'administration concomitante est contre-indiquée en raison de la réduction importante de l'exposition à la rilpivirine et d'une perte d'effet thérapeutique. Voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS.</a>	L'administration concomitante de SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC et de rilpivirine est contre-indiquée.
<i>Saquinavir</i>	L'administration concomitante d'oméprazole et de saquinavir augmente l'exposition au saquinavir et, par	L'administration concomitante de

Nom propre/ nom usuel	Effet	Commentaire clinique
	<p>conséquent, le risque de toxicités attribuables à ce dernier (voir la monographie d'INVIRASE).</p> <p>L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) et de l'association saquinavir/ritonavir (1 000/100 mg deux fois par jour) a augmenté l'ASC et la C<sub>max</sub> du saquinavir (hausse de 82 % et de 75 %, respectivement).</p>	<p>SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC et de saquinavir exige prudence et surveillance, ainsi qu'une réduction potentielle de la dose de saquinavir.</p>
Cilostazol*	<p>L'oméprazole, administré à des doses de 40 mg à des sujets 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, le 3,4-dihydrocilostazol, de 29 % et de 69 %, respectivement.</p>	<p>Comme l'oméprazole est métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 2C19, il peut modifier le métabolisme et prolonger le temps d'élimination du cilostazol.</p>
Clopidogrel	<p>Les résultats d'études réalisées chez des sujets sains ont révélé une interaction pharmacocinétique/pharmacodynamique entre le clopidogrel (dose d'attaque de 300 mg, dose d'entretien de 75 mg/jour) et l'oméprazole (80 mg une fois par jour, c.-à-d. quatre fois la dose recommandée) entraînant une baisse de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel de 46 % en moyenne et une diminution de l'inhibition maximale de l'agrégation plaquettaire (provoquée par l'ADP) de 16 % en moyenne. L'importance clinique de cette interaction demeure toutefois incertaine. Une étude prospective randomisée (incomplète), réalisée auprès de plus de 3 760 patients et comparant un placebo à 20 mg d'oméprazole chez des sujets traités par du clopidogrel et de l'acide acétylsalicylique (AAS), ainsi que des analyses a posteriori non randomisées de données provenant de vastes études cliniques prospectives randomisées portant sur les résultats cliniques de plus de 47 000 patients n'ont révélé aucune indication d'une hausse</p>	<p>Des données incohérentes sur les implications cliniques d'une interaction pharmacocinétique/pharmacodynamique de l'oméprazole en ce qui concerne les événements cardiovasculaires majeurs ont été signalées dans le cadre d'études observationnelles et cliniques. Par précaution, l'utilisation concomitante de SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC et de clopidogrel doit être déconseillée.</p>

Nom propre/ nom usuel	Effet	Commentaire clinique
	<p>du risque de manifestation 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 observationnelles sont contradictoires quant à l'accroissement ou non du risque de manifestation thromboembolique cardiovasculaire lorsque du clopidogrel est administré en concomitance avec un IPP.</p> <p>Dans une étude menée auprès de sujets en bonne santé, l'administration de clopidogrel en même temps qu'une association à dose fixe de 20 mg d'esoméprazole et de 81 mg d'AAS a entraîné une baisse de près de 40 % de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel, comparativement à l'administration de clopidogrel seul.</p> <p>Toutefois, le degré maximal d'inhibition plaquettaire (provoquée par l'ADP) chez ces sujets était le même dans le groupe sous clopidogrel et le groupe recevant le clopidogrel et l'association médicamenteuse (esoméprazole et AAS), sans doute en raison de l'administration concomitante d'une faible dose d'AAS. Voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Clopidogrel</a>.</p>	
Diazépam	<p>À la suite de l'administration répétée de 40 mg d'oméprazole, une fois par jour, la clairance du diazépam a diminué de 54 %. La réduction correspondante après l'administration d'oméprazole à 20 mg était de 26 %.</p>	<p>Comme l'oméprazole est métabolisé par l'enzyme CYP 2C19, il peut modifier le métabolisme et prolonger le temps d'élimination du diazépam.</p>
Digoxine	<p>L'absorption de la digoxine peut augmenter au cours d'un traitement par l'oméprazole ou d'autres médicaments qui réduisent l'acidité gastrique. L'administration concomitante d'oméprazole (20 mg par jour) et de digoxine chez 10 sujets sains a fait augmenter la biodisponibilité de la</p>	<p>Il faut faire preuve de prudence lorsque SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC est administré à des doses élevées chez les patients âgés.</p>

Nom propre/ nom usuel	Effet	Commentaire clinique
	digoxine de 10 % en moyenne (et jusqu'à 30 % chez 2 des 10 sujets).	La surveillance des effets thérapeutiques de la digoxine doit alors être renforcée.
Lidocaïne	Après l'administration i.v. d'une dose unique de lidocaïne, précédée d'un traitement d'une semaine par 40 mg d'oméprazole une fois par jour, aucune interaction avec la lidocaïne ou son métabolite actif, la monoéthylglycinexylidide (MEGX), n'a été notée. De même, aucune interaction entre l'oméprazole et la lidocaïne ou la MEGX n'a été observée quant aux variables pharmacocinétiques.	
Méthotrexate	Des rapports de cas, des résultats publiés d'études pharmacocinétiques sur des populations et des analyses rétrospectives semblent indiquer que l'administration concomitante d'IPP et de méthotrexate (principalement à dose élevée) peut augmenter les taux sériques de méthotrexate ou de son métabolite, l'hydroxyméthotrexate, et les maintenir élevés. Toutefois, aucune étude officielle n'a été menée sur les interactions du méthotrexate avec les IPP. Voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Utilisation concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et de méthotrexate.</a>	Lors de l'administration de doses élevées de méthotrexate, il faudra peut-être envisager un arrêt temporaire de SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC.
AINS (p. ex. piroxicam, diclofénac et naproxène)	L'administration répétée de doses de 20 mg d'oméprazole à des volontaires sains n'a pas produit d'effet significatif sur la pharmacocinétique du piroxicam, du diclofénac et du naproxène à l'état d'équilibre.	
Phénytoïne	Après trois semaines de traitement par 20 mg d'oméprazole une fois par jour, les concentrations plasmatiques de la phénytoïne à l'état d'équilibre chez les patients épileptiques recevant déjà un	Il est recommandé de surveiller les patients recevant de la phénytoïne afin de déterminer s'il y a lieu d'ajuster la posologie

Nom propre/ nom usuel	Effet	Commentaire clinique
	<p>traitement concomitant de phénytoïne n'ont pas été modifiées de façon significative. De plus, aucun changement dans l'excrétion urinaire de la phénytoïne et de son principal métabolite n'a été noté.</p> <p>Après l'administration d'une seule dose de 40 mg d'oméprazole par voie i.v. et par voie orale sous forme de capsules à de jeunes volontaires sains, la clairance de la phénytoïne a diminué de 15 à 20 %, et la demi-vie a été prolongée de 20 à 30 %.</p> <p>À la suite de l'administration répétée de 40 mg d'oméprazole une fois par jour, la demi-vie d'élimination de la phénytoïne a augmenté de 27 %. Ainsi, l'oméprazole semble provoquer une inhibition de l'élimination de la phénytoïne proportionnelle à la dose.</p>	<p>de ce médicament lorsqu'il est pris en concomitance avec le SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC.</p> <p>Comme l'oméprazole est métabolisé par la CYP 2C19, il peut modifier le métabolisme et prolonger le temps d'élimination de la phénytoïne.</p>
Propranolol et métoprolol	<p>Un essai à l'état d'équilibre avec 20 mg d'oméprazole par jour n'a révélé aucun effet sur la cinétique du propranolol. De même, aucun effet sur les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du métoprolol n'a été observé à la suite d'un traitement concomitant par 40 mg d'oméprazole par jour.</p>	
Quinidine	<p>Après l'administration de 40 mg d'oméprazole une fois par jour pendant une semaine, aucun effet sur la cinétique ou la pharmacodynamique de la quinidine n'a été observé.</p>	
Tacrolimus	<p>Même si aucune étude clinique n'a été menée, il y a une possibilité que l'administration concomitante d'oméprazole et de tacrolimus puisse faire augmenter les concentrations sériques de tacrolimus.</p>	<p>Une surveillance accrue des concentrations de tacrolimus et de la fonction rénale (clairance de la créatinine) doit être effectuée, et la posologie du tacrolimus doit être ajustée au</p>

Nom propre/ nom usuel	Effet	Commentaire clinique
		besoin.
Théophylline	Après l'administration répétée de 40 mg d'oméprazole une fois par jour, aucun effet sur la cinétique de la théophylline administrée par voie orale ou i.v. n'a été observé.	
Vitamine B <sub>12</sub>	Comme cela a été démontré avec d'autres IPP, une utilisation prolongée peut entraver l'absorption de la vitamine B <sub>12</sub> liée aux protéines et contribuer à l'apparition d'une carence en vitamine B <sub>12</sub> .	
Warfarine (ou autres antagonistes de la vitamine K)	Comme l'oméprazole est métabolisé par la CYP 2C19, il peut modifier le métabolisme et prolonger le temps d'élimination de la warfarine (warfarine R). L'emploi concomitant de 20 mg d'oméprazole chez des sujets sains n'a exercé aucun effet sur les concentrations plasmatiques de l'énantiomère S de la warfarine, mais il a provoqué une faible augmentation, quoique statistiquement significative (12 %), des concentrations de l'énantiomère R, qui est moins puissant. Une faible augmentation, quoique statistiquement significative (11 %), de l'effet anticoagulant de la warfarine a également été notée.  Un traitement concomitant par 20 mg d'oméprazole par jour n'a pas modifié le temps de coagulation chez les patients recevant un traitement continu par la warfarine.	Chez les patients recevant de la warfarine ou un autre antagoniste de la vitamine K, il est recommandé de surveiller le rapport normalisé international (RNI), et une réduction de la dose de warfarine (ou de tout autre antagoniste de la vitamine K) pourrait être nécessaire.

\* Non commercialisé au Canada

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments après l'administration répétée de capsules d'oméprazole n'a été observée.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les médicaments connus comme étant des inducteurs de la CYP 2C19 ou de la CYP 3A4, ou des deux, comme le millepertuis (*Hypericum perforatum*), peuvent entraîner une baisse des

concentrations sériques d'oméprazole en accélérant le métabolisme de ce dernier.

## 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Pendant un traitement par un antisécrétoire, il y a augmentation des taux sériques de gastrine en réponse à la diminution de la sécrétion acide. Les taux de chromogranine A (CgA) augmentent également en raison de la baisse de l'acidité gastrique. L'augmentation du taux de CgA pourrait donc affecter les examens à la recherche de tumeurs neuroendocriniennes. Les rapports publiés indiquent que le traitement par un IPP doit être interrompu de 5 à 14 jours avant les mesures du taux de CgA.

Les mesures doivent être répétées si le taux n'est pas revenu à la normale après cet intervalle.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

L'oméprazole inhibe l'enzyme gastrique H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase (la pompe à protons), qui catalyse l'échange des ions H<sup>+</sup> et K<sup>+</sup>. L'oméprazole entraîne une inhibition efficace de la sécrétion d'acide basale et de la sécrétion 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.

### 10.2 Pharmacodynamie

Groupe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de la pompe à protons, code ATC : A02BC01

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

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

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

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

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

Les données provenant d'essais cliniques menés auprès de patients dont l'ulcère duodéal était en rémission indiquent que l'oméprazole produit une inhibition de la sécrétion acide stimulée et une réduction moyenne du pH intragastrique sur 24 heures d'environ 80 % avec l'administration répétée de 20 mg par jour. La diminution moyenne du débit d'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 quatre heures après la prise. L'oméprazole n'a pas modifié la sécrétion du facteur intrinsèque.

### **Autres effets pharmacodynamiques**

L'effet de l'oméprazole sur divers systèmes et appareils de l'organisme (données tirées d'études cliniques utilisant l'oméprazole en capsules) a été étudié. **Aucun effet clinique significatif** attribuable au médicament n'a été relevé sur les paramètres suivants :

- *Système endocrinien* : concentrations plasmatiques de l'insuline, de peptide C, de glucagon, de l'hormone parathyroïdienne, des hormones thyroïdiennes ou des hormones sexuelles, concentrations basales de cortisol;
- *Appareil cardiovasculaire* : tension artérielle, fréquence cardiaque, électrocardiogramme;
- *Appareil rénal* : clairance rénale de l'acide et des électrolytes;
- *Appareil hépatique* : enzymes hépatiques.

Cependant, une hausse des concentrations des phosphatases alcalines, S-AST et S-ALT, a été signalée chez certains sujets ayant reçu de l'oméprazole. Voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).

Un nombre accru de cellules entérochromaffines (ECL) qui pourrait être lié à une gastrinémie accrue 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 n'ayant aucune portée clinique.

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

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

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

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

### 10.3 Pharmacocinétique

**Tableau 5 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'oméprazole chez des sujets masculins sains**

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

<sup>§</sup> Exprimé comme la médiane

#### Absorption

L'oméprazole est absorbé rapidement. Après une dose initiale d'oméprazole par voie orale, environ 35 % du médicament est absorbé dans le tractus gastro-intestinal. Après une semaine de traitement, le pourcentage d'absorption est de 43 %. Ni les aliments ni les antiacides n'ont d'effet sur la biodisponibilité de la capsule. 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 de la concentration plasmatique.

Le comprimé à 20 mg et la capsule à 20 mg ne sont pas bioéquivalents en ce qui concerne l'ASC de la concentration plasmatique d'oméprazole (rapport géométrique et intervalle de confiance à 90 % : 1,18; 1,06 à 1,30) et la C<sub>max</sub> (1,41; 1,24 à 1,60). Les comprimés d'oméprazole à 20 mg ont démontré, après une administration répétée, une augmentation de l'ASC de la concentration plasmatique d'oméprazole (18 %) et de la concentration maximale (41 %) par rapport à l'oméprazole à 20 mg administré en capsules.

De 95 à 100 % des patients atteints d'un ulcère duodéal et 80 % des patients atteints d'un ulcère gastrique sont porteurs de *H. pylori* et devraient recevoir un traitement d'éradication. L'éradication de *H. pylori* est associée à la rémission prolongée de l'ulcère gastroduodéal. En règle générale, le traitement à long terme par des agents antisécrétoires n'est pas recommandé dans ces cas. Le traitement à long terme par 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 ne sont pas porteurs de *H. pylori*.

On a étudié la biodisponibilité de l'amoxicilline en administration concomitante avec l'oméprazole chez des sujets adultes sains et à jeun. 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 trois semaines, on n'a observé aucun changement significatif dans la biodisponibilité de l'amoxicilline (ASC, C<sub>max</sub>).

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 sains et à jeun.

Lorsque la clarithromycine a été administrée avec l'oméprazole, on a observé une augmentation de la demi-vie et de l'ASC<sub>0-24</sub> de l'oméprazole. Chez tous les sujets confondus, l'ASC<sub>0-24</sub> moyenne de l'oméprazole était supérieure de 89 %, tandis que la moyenne harmonique de la demi-vie de l'oméprazole était supérieure de 34 % par rapport aux valeurs obtenues lorsque l'oméprazole était administré seul. Lorsque la clarithromycine a été administrée avec l'oméprazole, les C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> et ASC<sub>0-8</sub> de la clarithromycine à l'état d'équilibre étaient augmentées de 10 %, de 27 % et de 15 %, respectivement, par rapport aux valeurs obtenues lorsque la clarithromycine était administrée avec un placebo.

La capsule d'oméprazole (préparation à unités multiples) est généralement libérée de manière graduelle de l'estomac à l'intestin. Contrairement à la capsule, le comprimé (préparation à unité simple) atteint l'intestin où il se dissout en une seule unité. Par conséquent, l'absorption et le métabolisme de premier passage du comprimé se produisent sur une période très limitée. Cela pourrait être une des raisons expliquant les différences observées entre les paramètres pharmacocinétiques des deux préparations.

### **Distribution**

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

### **Métabolisme**

L'oméprazole subit un métabolisme de premier passage et est entièrement métabolisé par le système du cytochrome P450, principalement dans le foie, par l'intermédiaire des isoenzymes CYP 2C19 et CYP 3A4. 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, la CYP 3A4, qui est responsable de la formation de l'oméprazole sulfone. Compte tenu de la grande affinité de l'oméprazole pour la CYP 2C19, il existe une possibilité d'inhibition compétitive et d'interactions médicamenteuses métaboliques avec d'autres substrats de la CYP 2C19. Cependant, en raison de sa faible affinité pour la CYP 3A4, l'oméprazole n'a pas le potentiel d'inhiber le métabolisme d'autres substrats de la CYP 3A4.

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

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

*Métaboliseurs lents* : Les métaboliseurs lents sont décrits comme 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 la CYP 3A4. Après l'administration répétée de doses univoitidiennes de 20 mg d'oméprazole, l'ASC moyenne était de 5 à 10 fois plus élevée chez les métaboliseurs lents que chez les sujets qui possédaient une isoenzyme CYP 2C19 fonctionnelle (métaboliseurs rapides). La concentration plasmatique maximale moyenne était également supérieure, soit de trois à cinq fois plus élevée, chez les métaboliseurs lents. Ces observations n'ont toutefois aucune incidence sur la posologie de l'oméprazole.

## Élimination

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

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

## Populations et états pathologiques particuliers

- **Personnes âgées** : Chez les personnes âgées, une augmentation de la biodisponibilité de 36 %, une réduction de la clairance plasmatique totale (à 250 mL/min) et une réduction de la dose excrétée dans l'urine sous forme de métabolites ont été constatées. Il a aussi été noté que la demi-vie d'élimination (à 1 heure) a été prolongée de 50 %. En moyenne, 68 % de la dose est excrétée dans l'urine sous forme de métabolites. Ces variations sont conformes à la décroissance typique de l'élimination présystémique et systémique chez les personnes âgées. La dose quotidienne ne doit pas dépasser la dose quotidienne maximale (20 mg) dans ce groupe de patients. Voir [7.1.4 Personnes âgées](#) et [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#).
- **Polymorphisme génétique et origine ethnique** : L'enzyme CYP 450 2C19 est une enzyme polymorphe. Cette hétérogénéité est plus prononcée dans la population asiatique où la proportion de personnes ayant un métabolisme lent est plus élevée que chez les personnes de race blanche. Dans les études pharmacocinétiques portant sur des doses uniques d'oméprazole de 20 mg, une augmentation approximativement quadruple de l'ASC a été observée chez les sujets asiatiques comparativement aux personnes de race blanche. La demi-vie de l'oméprazole chez les personnes ayant un métabolisme lent est d'environ 2,5 heures comparativement à environ 1 heure chez les sujets ayant un métabolisme rapide. Il est recommandé de suivre de près les populations asiatiques, en particulier lorsque les doses sont supérieures à 20 mg ou en cas de maladie hépatique concomitante.
- **Insuffisance hépatique** : Une augmentation de 75 % de la biodisponibilité, une

diminution de la clairance plasmatique totale (et 67 mL/min), à une prolongation quadruple de la demi-vie d'élimination (à 2.8 heures) ont été remarquées 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, Hépatique/biliaire/pancréatique](#).

- **Insuffisance rénale** : La pharmacocinétique de l'oméprazole chez les patients atteints d'insuffisance rénale était pratiquement la même que chez les sujets sains. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#).

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à température ambiante 15 °C à 30 °C, à l'abri de l'humidité.

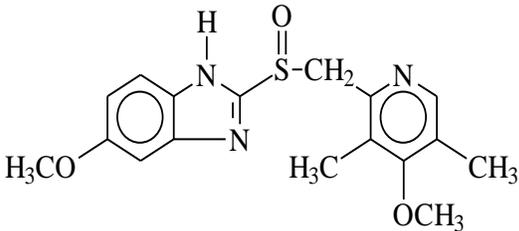
## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

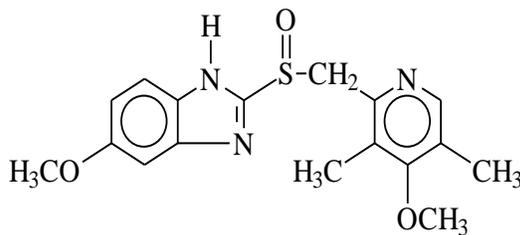
Aucune.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre	Oméprazole
Nom chimique	5-méthoxy-2-[[[4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridinyl)méthyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazole.
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
Formule de structure	



Propriétés physicochimiques	Légèrement soluble dans l'eau, l'oméprazole est une substance cristalline, non hygroscopique qui fond et se décompose à environ 150 °C. Le pKa du benzimidazole est de 8,8 et celui de l'ion pyridinium est de 4,0.
-----------------------------	---

### 14 ESSAIS CLINIQUES

#### 14.1 Essais cliniques par indication

##### Brûlures d'estomac

La prévention par l'oméprazole magnésien des brûlures d'estomac fréquentes a été évaluée au cours de deux essais cliniques pivots randomisés, à double insu et contrôlés par placebo menés chez 2 086 sujets ayant des brûlures d'estomac 2 jours ou plus par semaine. À la suite de l'administration d'une dose quotidienne pendant 14 jours consécutifs, les sujets traités par l'oméprazole obtenaient un pourcentage significativement plus élevé de jours sans brûlures d'estomac, par rapport aux patients recevant le placebo (64,4 % p/r à 39,4 %,  $p < 0,001$  [essai 1] et 67,8 % p/r à 37,9 %,  $p < 0,001$  [essai 2]). Les sujets traités par l'oméprazole magnésien obtenaient un pourcentage supérieur de nuits sans symptômes de brûlures d'estomac nocturnes, comparativement à ceux recevant le placebo (84,7 % p/r à 74,5 %,  $p \leq 0,05$  [essai 1] et 86,1 % p/r à 75,4 %,  $p \leq 0,05$  [essai 2]). L'administration de doses quotidiennes consécutives d'oméprazole magnésien a également entraîné un plus grand pourcentage de jours sans

symptômes plus prononcés que des brûlures d'estomac légères par rapport aux sujets du groupe placebo. L'oméprazole magnésien a fourni une meilleure protection contre les brûlures d'estomac que le placebo pour tous les résultats évalués à 14 jours chez ces deux études.

## 14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, à répartition aléatoire, à dose unique et à l'insu a été menée chez des volontaires masculins sains à jeun. Les résultats observés chez les 18 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau ci-dessous. La vitesse et le degré d'absorption de l'oméprazole ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (2 capsules à 20 mg) de oméprazole en capsules à 20 mg (Apotex Inc.) et de LOSEC<sup>MD</sup> (oméprazole) en capsules à 20 mg (Astra Pharma).

### Résumé des données de biodisponibilité comparatives

<b>Oméprazole</b> <b>(2 x 20 mg)</b> <b>À partir des données mesurées</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (% de CV)</b>				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques# (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	1 194 1 503 (77)	1 161 1 425 (73)	103,6	96,1 à 111,7
ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	1 215 1 526 (77)	1 190 1 468 (75)	102,8	95,4 à 110,7
C <sub>max</sub> (ng/mL)	682 795 (58)	671 764 (54)	102,5	87,5 à 120,2
t <sub>max</sub> § (h)	2,15 (36)	2,48 (52)	Sans objet	Sans objet
t <sub>½</sub> § (h)	0,80 (40)	0,82 (45)	Sans objet	Sans objet

\* Capsule oméprazole à 20 mg (Apotex Inc.)  
† Les capsules LOSEC<sup>MD</sup> (oméprazole) à 20 mg (Astra Pharma) ont été achetées au Canada.  
# Basé sur la moyenne des moindres carrés de la moyenne géométrique.  
§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

Un essai comparatif de biodisponibilité croisé à deux bras, randomisé, à l'insu et à dose unique a été mené chez des volontaires masculins sains non à jeun. Les résultats observés chez les 19 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau ci-dessous. La vitesse et le degré d'absorption de l'oméprazole ont été mesurés et comparés après l'administration d'une

dose orale unique (2 capsules à 20 mg) de oméprazole en capsules à 20 mg (Apotex Inc.) et de LOSEC<sup>MD</sup> (oméprazole) en capsules à 20 mg (Astra Pharma).

### Résumé des données de biodisponibilité comparatives

<b>Oméprazole</b> <b>(2 x 20 mg)</b> <b>À partir des données mesurées</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (% de CV)</b>				
Paramètre	Test*	Référence <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques <sup>#</sup> (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	1 034 1 526 (99)	952 1 338 (96)	108,6	101,5 à 116,3
ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	1 059 1 550 (99)	985 1 370 (94)	107,6	100,5 à 115,1
C <sub>max</sub> (ng/mL)	556 701 (66)	437 520 (62)	126,6	112,3 à 142,7
t <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	4,88 (26)	5,15 (25)	Sans objet	Sans objet
t <sub>½</sub> <sup>§</sup> (h)	0,75 (52)	0,79 (59)	Sans objet	Sans objet

\* Capsule oméprazole à 20 mg (Apotex Inc.)  
<sup>†</sup> Les capsules LOSEC<sup>MD</sup> (oméprazole) à 20 mg (Astra Pharma) ont été achetées au Canada.  
<sup>#</sup> Basé sur la moyenne des moindres carrés de la moyenne géométrique.  
<sup>§</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

Un essai comparatif de biodisponibilité croisé à deux bras, randomisé et à dose unique a été mené chez des volontaires masculins en bonne santé et à jeun. Les résultats observés chez les 36 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau ci-dessous. La vitesse et le degré d'absorption de l'oméprazole ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (2 capsules à 20 mg) de oméprazole en capsules à 20 mg (Apotex Inc.) et de Prilosec<sup>MD</sup> (oméprazole) en capsules à 20 mg (Astra Merck).

## Résumé des données de biodisponibilité comparatives

<b>Oméprazole</b> <b>(2 x 20 mg)</b> <b>À partir des données mesurées</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (% de CV)</b>				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques# (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	1 218 1 664 (90)	1 199 1 706 (98)	101,6	96,0 à 107,5
ASC <sub>i</sub> (ng·h/mL)	1 226 1 681 (92)	1 207 1 730 (101)	101,6	96,0 à 107,5
C <sub>max</sub> (ng/mL)	626 739 (54)	615 740 (63)	101,7	90,5 à 114,4
t <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	2,33 (34)	1,89 (50)	Sans objet	Sans objet
t <sub>½</sub> <sup>§</sup> (h)	1,03 (38)	1,08 (42)	Sans objet	Sans objet
* Capsule oméprazole à 20 mg (Apotex Inc.) † Les capsules Prilosec <sup>MD</sup> (oméprazole) à 20 mg (Astra Merck) ont été achetées aux É.-U. # Basé sur la moyenne des moindres carrés de la moyenne géométrique. § Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.				

Un essai comparatif de biodisponibilité croisé à deux bras, randomisé et à dose unique a été mené chez des volontaires masculins sains non à jeun. Les résultats observés chez les 34 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau ci-dessous. La vitesse et le degré d'absorption de l'oméprazole ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (2 capsules à 20 mg) de oméprazole en capsules à 20 mg (Apotex Inc.) et de Prilosec<sup>MD</sup> (oméprazole) en capsules à 20 mg (Astra Merck).

## Résumé des données de biodisponibilité comparatives

<b>Oméprazole</b> <b>(2 x 20 mg)</b> <b>À partir des données mesurées</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (% de CV)</b>				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques# (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	734 959 (103)	729 969 (111)	101,0	95,7 à 106,5
ASC <sub>i</sub> (ng·h/mL)	743 982 (109)	757 1 023 (115)	100,9	95,5 à 106,5
C <sub>max</sub> (ng/mL)	353 420 (62)	327 399 (69)	109,0	96,2 à 123,4
t <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	4,95 (17)	4,82 (18)	Sans objet	Sans objet
t <sub>½</sub> <sup>§</sup> (h)	0,97 (43)	1,14 (41)	Sans objet	Sans objet
* Capsule oméprazole à 20 mg (Apotex Inc.) † Les capsules Prilosec <sup>MD</sup> (oméprazole) à 20 mg (Astra Merck) ont été achetées aux É.-U. # Basé sur la moyenne des moindres carrés de la moyenne géométrique. § Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.				

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement microbiologique n'est requis pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

#### Toxicité aiguë

**Tableau 6 – Études de toxicité d'une dose unique d'oméprazole**

Espèce	SEXE	VOIE D'ADMINISTRATION	DL <sub>50</sub> (mg/kg)
Souris	M	p.o. <sup>1*</sup>	> 4 000
	F	p.o. <sup>1*</sup>	> 4 000
Souris	M	p.o. <sup>1*</sup>	1 520
	F	p.o. <sup>1*</sup>	1 380

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

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

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

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

#### Toxicité générale à long terme

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

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

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

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

### **Cancérogénicité**

Une étude de 18 mois sur des souris ayant reçu des doses orales de 14, 44 et 140 mg/kg/jour n'a révélé aucun signe de pouvoir cancérogène. Une étude de 24 mois effectuée sur des rats auxquels on a administré par voie orale des doses de 14, 44 et 140 mg/kg/jour n'a mis en évidence aucun accroissement du nombre de carcinomes dans les organes. Une augmentation, liée à la dose et à la durée d'administration, de proliférations d'apparence tumorale dans l'estomac a cependant été constatée.

L'examen histologique a révélé une continuité entre l'hyperplasie diffuse des cellules ECL de la couche basale des glandes gastriques et les micronodules moins fréquents, ainsi que des proliférations occasionnelles d'apparence tumorale dont certaines atteignaient la sous-muqueuse. Les proliférations ont été classées comme des carcinoïdes gastriques. La prolifération des cellules ECL et la formation de carcinoïdes se sont produites plus fréquemment chez les rats. On n'a identifié aucune métastase chez les animaux étudiés, ni observé de carcinoïdes après l'administration prolongée d'oméprazole à des souris et à des chiens.

### Carcinoïdes à cellules ECL gastriques

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

Dans une série d'expériences sur des rats, l'antra a été séparé par intervention chirurgicale du reste de l'estomac. Le fait d'éliminer de cette façon l'acide provenant de l'antra a provoqué une hypergastrinémie prononcée et, consécutivement, la prolifération des cellules ECL gastriques. En éliminant la source de gastrine, l'antrectomie a réduit la densité des cellules ECL gastriques. Ces expériences ont indiqué que la gastrine a un effet trophique direct sur ces cellules. Dans une autre série d'expériences, des doses élevées d'oméprazole et d'un antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine ont entraîné une hypergastrinémie et augmenté la densité des cellules ECL. Chez les rats antrectomisés ayant reçu une dose élevée d'oméprazole, les taux de gastrine plasmatique sont demeurés normaux; par conséquent, il n'y a eu aucune augmentation de la densité des cellules ECL. Ces expériences ont permis de conclure i) que l'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique par des doses élevées d'oméprazole ou d'un antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine suscite une rétroaction naturelle qui mène à l'hypergastrinémie, ii) qu'à la longue, l'hypergastrinémie entraîne la prolifération des cellules ECL gastriques et iii) que l'oméprazole n'exerce aucun effet trophique direct sur les cellules ECL gastriques. Des observations similaires ont été faites après l'administration d'antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine et également chez des rats ayant subi une ablation partielle du fundus.

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 (de 1,8 à 140 mg/kg/jour). Aucun carcinoïde n'a été trouvé chez les rats qui avaient reçu 14 mg/kg/jour d'oméprazole pendant 12 mois; l'hyperplasie des cellules ECL s'est corrigée pendant les 12 mois sans traitement qui ont suivi.

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

### **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).

### **Pharmacodynamie**

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

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

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

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

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

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

#### Métabolisme et élimination

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

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

humain.

### **Toxicité 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 administrées par voie orale et allant jusqu'à 138 mg/kg/jour (environ 500 fois la dose recommandée chez l'homme).

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

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN**

1. OLEX<sup>MC</sup> ((de magnésien oméprazole) en comprimés à libération retardée de 20 mg), numéro de contrôle de la présentation 161377, Monographie de produit, PENDOPHARM, division de Pharmascience Inc., (27 mars 2013)
2. APO-OMEPRAZOLE (d'oméprazole comprimés à libération retardée, 20 mg), numéro de contrôle de la présentation 273446, Monographie de produit Apotex Inc., (31 août 2023)

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

#### SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC

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

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC** 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 de **SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC**.

#### Pourquoi **SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC** est-il utilisé?

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

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

**SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC** n'est pas le bon médicament pour vous si vous souffrez de brûlures d'estomac une fois par semaine ou moins, ou si vous souhaitez un soulagement immédiat.

#### Comment **SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC** agit-il?

**SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC** appartient à un groupe de médicaments, nommé les inhibiteurs de pompe à protons, qui agit en réduisant la quantité d'acide produit par l'estomac.

**SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC** agit différemment des autres médicaments en vente libre contre les brûlures d'estomac, tels les antiacides et les autres réducteurs d'acidité. **SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC** arrête la sécrétion d'acides à la source, soit la pompe d'acidité située dans votre estomac et qui produit les acides.

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

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

- Éviter ou limiter certains aliments, comme la caféine, le chocolat, les aliments épicés ou riches en matières grasses et l'alcool.
- Manger de plus petites quantités, mais plus souvent. Éviter de manger ou de boire tard le soir ou 2 à 3 heures avant le coucher.
- Éviter de vous allonger ou de vous pencher peu de temps après avoir mangé.
- Essayer de diminuer votre stress.
- Si vous avez un surplus de poids, essayer de réduire celui-ci.
- Si vous fumez, essayer d'arrêter ou de réduire votre consommation.

### **Quels sont les ingrédients dans SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC?**

Ingrédients médicinaux : Oméprazole

Ingrédients non médicinaux : Bleu FD&C n° 1, citrate d'éthyle, dioxyde de titane, encre pharmaceutique, eudragit, gélatine, hydroxyde de magnésium, jaune D&C n° 10, mannitol, povidone, rouge D&C n° 28, rouge D&C n° 33 et rouge FD&C n° 40.

### **SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Capsules : 20 mg

### **Ne prenez pas SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC si :**

- vous êtes allergique à l'oméprazole ou à l'un des autres ingrédients de SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC (voir [Quels sont les ingrédients dans SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC?](#))
- vous prenez de la rilpivirine (médicament utilisé pour traiter l'infection par le VIH)
- vous prenez des médicaments pour traiter l'infection par le VIH (atazanavir, nelfinavir et saquinavir)
- vous prenez des médicaments pour traiter une maladie cardiaque (clopidogrel)
- vous éprouvez de la difficulté ou de la douleur lorsque vous avalez de la nourriture
- vous avez des selles noires et sanglantes ou vous avez des vomissements contenant du sang
- vous avez des douleurs à la poitrine ou à l'épaule accompagnées d'essoufflements, de sueurs, de douleurs s'étendant aux bras, au cou ou aux épaules
- vous avez des brûlures d'estomac accompagnées de vertiges, de sueurs ou d'étourdissements

Ces symptômes peuvent être des signes d'une affection grave. Consultez immédiatement votre professionnel de la santé.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC, 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 prenez des médicaments pour réduire l'acidité de l'estomac
- vous avez fréquemment une respiration sifflante, en particulier avec des brûlures d'estomac
- avez des douleurs thoraciques fréquentes
- vous avez une perte de poids inexplicée
- vous avez des nausées ou des vomissements
- vous avez des douleurs à l'estomac
- vous faites une jaunisse ou avez d'autres problèmes au foie
- vous avez actuellement ou avez eu dans le passé un ulcère gastrique ou une chirurgie à l'estomac ou aux intestins
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir
- si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter, car l'oméprazole est excrété dans le lait maternel.
- vous devez subir un test sanguin spécifique (chromogranine A)

**Autres mises en garde à connaître :**

CESSEZ L'UTILISATION de ce médicament et consultez votre professionnel de la santé si :

- vous avez une diarrhée grave ou persistante, vos brûlures d'estomac persistent ou s'aggravent
- vous devez prendre ce produit pendant plus de 14 jours
- vous devez prendre plus qu'un cycle de traitement dans un délai de 4 mois

L'utilisation prolongée d'IPP peut interférer avec l'absorption normale de la vitamine B<sub>12</sub> provenant de l'alimentation. Cela peut entraîner une carence en vitamine B<sub>12</sub> dans votre organisme. Parlez de ce risque avec votre professionnel de la santé.

L'utilisation prolongée d'IPP peut entraîner une baisse du taux de magnésium dans le sang chez certaines personnes. Lorsque le taux de magnésium est inférieur à la normale, il peut également entraîner une baisse du taux sanguin de calcium et du taux sanguin de potassium.

L'utilisation d'IPP pendant de longues périodes (tous les jours pendant un an ou plus) peut accroître le risque de subir une fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale. Parlez de ce risque avec votre professionnel de la santé.

L'utilisation de SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC pendant une période prolongée peut entraîner l'apparition d'un polype dans l'estomac, surtout au-delà d'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 alternatifs.**

**Interactions médicamenteuses graves**

- Ne prenez pas SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC si vous prenez actuellement de la rilpivirine (un médicament utilisé pour traiter l'infection par le VIH).

## Les produits suivants peuvent interagir avec SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC :

- Atazanavir, nelfinavir et saquinavir (médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH)
- Cilostazol\* (un médicament utilisé pour traiter la douleur aux jambes)
- Clarithromycine, érythromycine (antibiotiques)
- Clopidogrel (un médicament utilisé pour prévenir les caillots sanguins)
- Diazépam (un médicament utilisé pour traiter l'anxiété)
- Digoxine (un médicament utilisé pour traiter les troubles cardiaques)
- Erlotinib (un médicament utilisé pour traiter le cancer) ou tout autre agent anticancéreux appartenant à la même classe
- Kétoconazole, itraconazole, voriconazole (antifongiques ou anti-levures)
- Méthotrexate (un médicament utilisé pour traiter le cancer)
- Phénytoïne (un médicament utilisé pour traiter l'épilepsie)
- Rifampicine (un médicament utilisé pour traiter la tuberculose)
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*)
- Tacrolimus (un médicament pour le système immunitaire)
- Warfarine (un médicament anticoagulant)
- Tout autre médicament sur ordonnance

\* Non commercialisé au Canada

## Comment prendre SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC :

- Avalez 1 capsule avec un verre d'eau, le matin avant de manger.
- Vous ne devez PAS croquer ou écraser les capsules. Ceci diminue l'efficacité de SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC.

## Dose habituelle :

### Adultes (18 ans et plus)

Traitement de 14 jours

- NE prenez PAS plus de 1 capsule toutes les 24 heures.
- Prenez le médicament tous les jours pendant 14 jours.
- N'utilisez PAS pendant plus de 14 jours sauf sur l'avis de votre professionnel de la santé.
- NE répétez PAS un cycle de traitement de 14 jours à l'intérieur d'un délai de 4 mois, sauf sur l'avis de votre professionnel de la santé.

### Quand faire un autre traitement par SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC :

Vous devez attendre au moins 4 mois avant de répéter un cycle de traitement de 14 jours.

## Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de
--

**SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC**, 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 avez oublié une dose de SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC et vous vous en rendez compte moins de 12 heures après, prenez cette dose le plus tôt possible. Retournez ensuite à l'horaire habituel. Toutefois, s'il s'est écoulé plus de 12 heures, ne prenez pas la capsule oubliée. Prenez seulement la dose suivante à l'heure habituelle.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Avisez immédiatement votre professionnel de la santé si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- apparition ou aggravation d'une douleur articulaire;
- éruption cutanée sur les joues ou les bras, qui s'aggrave lorsqu'elle est exposée au soleil.

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

- symptômes du rhume ou de la grippe;
- diarrhée;
- flatulences excessives;
- maux de tête;
- nausées ou vomissements;
- douleurs à l'estomac.

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

- valeurs modifiées des enzymes hépatiques;
- étourdissements;
- sensation de brûlure ou de picotement ou d'engourdissements sur la peau;
- sensation que vous bougez ou que l'espace autour de vous bouge (vertige);
- somnolence (envie de dormir);
- insomnie;
- démangeaisons,
- éruptions cutanées.

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

- sécheresse de la bouche;
- perte de cheveux;
- augmentation de la transpiration;
- altération du goût.

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>FRÉQUENT</b>			
<b>Troubles gastro-intestinaux</b> Diarrhée, constipation, douleurs abdominales, nausées/vomissements et flatulences.	√		
<b>Troubles du système nerveux</b> Maux de tête.	√		
<b>PEU COURANT</b>			
<b>Troubles gastro-intestinaux</b> : L'interruption du traitement à long terme par IPP peut entraîner une aggravation des symptômes liés à l'acidité et causer un effet rebond sous forme d'hypersécrétion d'acide.	√		
<b>Colite microscopique</b> : inflammation de l'intestin. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrhée aqueuse chronique.</li> <li>• Douleurs abdominales, crampes ou ballonnements.</li> <li>• Perte de poids.</li> <li>• Nausées.</li> <li>• Évacuation incontrôlable des selles.</li> <li>• Signes de déshydratation : soif intense, envie moins fréquente d'uriner, urine foncée, fatigue, étourdissements, confusion.</li> </ul> Les symptômes de colite microscopique peuvent apparaître et disparaître fréquemment. Si vous présentez une diarrhée aqueuse depuis plus de quelques jours, communiquez avec votre professionnel de la santé.			√

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>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b> Malaise.	√		
<b>Troubles hépatobiliaires</b> Augmentation du taux d'enzymes hépatiques.		√	
<b>Troubles du système immunitaire</b> Réactions d'hypersensibilité, y compris l'urticaire et la présence de boursouffures qui démangent.		√	
<b>Troubles du système nerveux</b> Étourdissements, sensation de picotement dans les membres, augmentation du nombre d'heures de sommeil et sensation donnant l'illusion que vous ou les objets environnants bougez.	√		
<b>Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b> : Ostéoporose et fractures liées à l'ostéoporose.		√	
<b>Troubles mentaux</b> Insomnie.	√		
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b> Éruptions cutanées, dermatite ou prurit, et urticaire.	√		
Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG, éruptions pustuleuses causées par un médicament avec pustules superficielles sur l'ensemble du corps).  Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie, symptômes systémiques (syndrome de DRESS) : éruption cutanée cutanéomuqueuse			√

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	
<p>étendue accompagnée de fièvre, lymphadénopathie, hépatite, anomalies hématologiques avec éosinophilie et lymphocytes atypiques.</p> <p>Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) : les éruptions cutanées se produisent généralement sur les zones de votre corps exposées au soleil, comme le cou, la poitrine, le dos et les bras, et éruptions cutanées avec lésions en relief en forme d'anneau pouvant former des cercles imbriqués.</p>			
<b>RARE</b>			
<p><b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b></p> <p>Numération globulaire anormale : leucopénie, thrombocytopénie, agranulocytose et pancytopenie.</p>		√	
<p><b>Troubles de l'œil</b></p> <p>Vision trouble.</p>	√		
<p><b>Troubles gastro-intestinaux</b></p> <p>Sécheresse, enflure et rougeur buccales, candidose egastro-intestinale (infection fongique dans le tractus gastro-intestinal) : douleurs abdominales, diarrhée, constipation, ballonnements, flatulences, nausées.</p>	√		
<p>Pancréatite : douleur soudaine et intense dans le haut de l'abdomen, qui se propage souvent dans le dos et qui s'estompe lorsque vous vous penchez vers l'avant. Elle est souvent plus intense après les repas. Nausées et vomissements. Fièvre et transpiration.</p>		√	

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	
Colite microscopique : inflammation du gros intestin (côlon), diarrhée liquide persistante.			√
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b> Augmentation de la transpiration, enflure des pieds et des mains.	√		
<b>Affections du foie et des voies biliaires et encéphalopathie</b> chez les patients ayant des antécédents de maladie hépatique grave : déclin cérébral, trouble convulsif, confusion, somnolence, tremblements des mains, odeur aigre-douce, trouble hépatique aigu ou trouble hépatique chronique.			√
Nécrose hépatocellulaire nécessitant une greffe du foie.			√
Hépatite avec ou sans ictère et insuffisance hépatique.		√	
<b>Troubles du système immunitaire</b> Réactions d'hypersensibilité, y compris l'angioedème (plaques d'urticaire, enflure autour des yeux, des lèvres et des joues, douleur légère dans les zones enflées), fièvre.		√	
Choc anaphylactique : réaction allergique grave menaçant le pronostic vital, démangeaisons cutanées ou éruption cutanée rouge et boursouflée, enflure des yeux, des lèvres, des mains et des pieds, enflure de la bouche, de la gorge ou de la langue pouvant causer des difficultés respiratoires et de déglutition, des douleurs abdominales, des nausées,			√

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	
des vomissements ainsi qu'une respiration sifflante et inconsciente.			
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b> Hyponatrémie : nausées, vomissements, faiblesse musculaire, spasmes, perte d'énergie.		√	
<b>Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b> Articulations douloureuses, faiblesse et douleur musculaires.	√		
<b>Troubles du système nerveux</b> Altération du goût.	√		
<b>Troubles mentaux</b> Confusion mentale réversible, agitation, agressivité, dépression et hallucinations se produisant surtout chez les patients gravement malades.		√	
<b>Troubles rénaux et urinaires</b> Néphrite interstitielle : affection rénale caractérisée par un gonflement entre les tubules rénaux, du glucose dans les urines, du sang et du pus dans les urines, une diminution du volume des urines, de la fièvre, des éruptions cutanées, des raideurs articulaires.		√	
<b>Troubles de l'appareil reproducteur et des seins</b> Gynécomastie (gonflement des tissus mammaires chez les hommes).	√		
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		√	

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	
Bronchospasme : respiration sifflante, toux.			
<b>Troubles cutanés et sous-cutanés</b> : sensibilité à la lumière du soleil, érythème polymorphe (éruption cutanée avec centre sombre et anneaux rouge pâle ayant l'apparence d'une cible) et alopecie.	√		
Syndrome de Stevens-Johnson : réaction cutanée aiguë, grave et potentiellement mortelle entraînant des pertes de peau et de muqueuses semblables à de fines couches de papier, accompagnée de symptômes systémiques, de cloques et de lésions douloureuses sur la peau et les muqueuses.  Nécrolyse épidermique toxique (NET) : affection potentiellement mortelle caractérisée par une exfoliation étendue de l'épiderme et de la muqueuse, pouvant entraîner une septicémie et même la mort.			√
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>  Numération globulaire anormale : anémie aplasique (l'organisme cesse de produire suffisamment de nouveaux globules sanguins) : les symptômes peuvent comprendre la fatigue, les infections fréquentes, un rythme cardiaque rapide et des saignements.  Suppression de la moelle osseuse : (la moelle osseuse ne produit pas assez de globules sanguins ou de plaquettes) : fatigue, pâleur de la peau, des lèvres et du lit unguéal, augmentation du rythme cardiaque, fatigue inhabituelle à l'effort, étourdissements, essoufflement.		√	

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>Troubles cardiaques</b> Arythmie grave (allongement de l'intervalle QT, torsade de pointes, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire).			√
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b> Bourdonnement dans les oreilles, vertiges (sensation donnant l'illusion que votre corps ou que les objets environnants sont animés d'un mouvement de rotation ou d'oscillation), perte auditive et douleur dans les oreilles.		√	
<b>Troubles de l'œil</b> Douleurs oculaires, œdème papillaire (enflure des deux disques optiques dans vos yeux), atrophie optique (vision trouble, déficience de la vision périphérique et de la vision des couleurs).		√	
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b> Taux anormaux de sel dans le sang : hypomagnésémie (une hypomagnésémie grave peut entraîner une hypocalcémie, et l'hypomagnésémie peut également entraîner une hypokaliémie).		√	
<b>Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris les kystes et les polypes)</b> Polypes gastriques, cancer de l'estomac et carcinoïdes gastriques.			√
<b>Troubles de l'appareil reproducteur et des seins</b> Impuissance, baisse de la fécondité.		√	

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 :**

Conservez le produit à température ambiante de 15 °C à 30 °C, à l'abri de l'humidité.

Gardez SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC hors de la portée des enfants.

Ne gardez pas SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC dans l'armoire à pharmacie de la salle de bain ou d'autres endroits chauds et humides.

N'utilisez pas SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

### **Pour en savoir davantage au sujet de SOULAGEMENT DES BRÛLURES D'ESTOMAC :**

- 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 (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 9 mai 2024