MONOGRAPHIE

PrLOSEC®

(oméprazole magnésien en comprimés à libération retardée)

oméprazole à 10 mg et à 20 mg

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

AstraZeneca Canada Inc.
1004 Middlegate Road
Mississauga, Ontario
L4Y 1M4
www.astrazeneca.ca

Date de rédaction :
3 février 2000

Date de révision :
17 novembre 2011

Numéro de contrôle : 149269

LOSEC®, LOSEC 1-2-3 A® et LOSEC 1-2-3 M® sont des marques déposées du groupe AstraZeneca.

MONOGRAPHIE

NOM DU MÉDICAMENT

Pr LOSEC®

(oméprazole magnésien en comprimés à libération retardée)

oméprazole à 10 mg et à 20 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

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

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'oméprazole inhibe l'enzyme gastrique H^+, K^+-ATPase (la pompe à protons), catalyseur de l'échange des ions H^+ et K^+. L'oméprazole entraîne une inhibition efficace de la sécrétion acide basale et de la sécrétion acide stimulée. Le degré d'inhibition dépend de la dose. L'administration par voie orale de doses quotidiennes de 20 mg et plus d'oméprazole a procuré une maîtrise efficace et constante de l'acidité gastrique. Les données d'essais cliniques auprès de patients dont l'ulcère duodénal était en rémission indiquent que LOSEC (oméprazole magnésien) en comprimés à 20 mg produit la même inhibition de la sécrétion acide stimulée et un effet similaire sur le pH intragastrique de 24 heures que LOSEC en gélules à 20 mg. La diminution moyenne du débit acide maximal après stimulation à la pentagastrine était d'environ 70 %, après 5 jours de traitement avec LOSEC en comprimés à 20 mg administrés une fois par jour.

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

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

Les comprimés LOSEC sont absorbés rapidement. Les aliments n’ont aucun effet sur leur biodisponibilité. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 heures en moyenne.

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

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

L’effet antisécrétoire de l’oméprazole est directement proportionnel à l’ASC; il ne dépend à aucun moment de la concentration plasmatique. L’oméprazole se lie à 95 % aux protéines plasmatiques.

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

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

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

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

L’oméprazole subit un métabolisme de premier passage par le système du cytochrome P450, principalement dans le foie, par l’intermédiaire des isoenzymes CYP 2C19 et CYP 3A4. L’isoenzyme CYP 2C19, qui intervient dans le métabolisme de tous les inhibiteurs de la pompe à protons offerts actuellement, présente un polymorphisme. Environ 3 % de la population de race blanche et 15-20 % de la population asiatique ne possèdent pas d’isoenzyme CYP 2C19 fonctionnelle et sont qualifiés de «métaboliseurs lents».

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

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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

- ulcère duodénal
- ulcère gastrique
- ulcères duodénal et gastrique associés aux AINS
- œsophagite par reflux
- reflux gastro-œsophagien (RGO) symptomatique, c.-à-d. pyrosis et régurgitations
- dyspepsie* : un syndrome qui peut être causé par l'une ou l'autre des maladies organiques susmentionnées ou qui ne peut être attribué à une cause organique précise après investigation (c.-à-d. dyspepsie fonctionnelle)
- syndrome de Zollinger-Ellison (état pathologique associé à une hypersécrétion)
- éradication de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)

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

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

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

CONTRE-INDICATIONS

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

MISES EN GARDE

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

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

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

Grossesse

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

Allaitement

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

Enfants

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

PRÉCAUTIONS

Généralités

Des cas de colite pseudomembraneuse ont été associés à la prise de presque tous les agents antibactériens, y compris la clarithromycine et l'amoxicilline, et la gravité de ce type de colite varie de légère à susceptible de menacer le pronostic vital. Par conséquent, il importe de considérer ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée consécutive à la prise d'agents antibactériens.

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

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

La baisse de l'acidité gastrique par quelque moyen que ce soit, notamment par la prise d'un inhibiteur de la pompe à protons, est associée à une hausse du nombre de bactéries gastriques

normalement présentes dans le tube digestif. Le traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut entraîner une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales par *Salmonella* et *Campylobacter*, par exemple, et possiblement par *Clostridium difficile.*

Personnes âgées

On a constaté une augmentation de la biodisponibilité (36 %), une réduction de la clairance plasmatique totale (à 250 mL/min) et une prolongation (50 %) de la demi-vie d'élimination (à 1,0 heure) chez les personnes âgées (données provenant d'études sur l'administration i.v. d'oméprazole et l'administration orale d'oméprazole en gélules). En règle générale, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 20 mg chez les personnes âgées (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance hépatique

On a observé une augmentation de 75 % de la biodisponibilité, une réduction de la clairance plasmatique totale (à 67 mL/min) et une prolongation quadruple de la demi-vie d'élimination (à 2,8 heures) chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (données provenant d'études sur l'administration i.v. d'oméprazole et l'administration orale d'oméprazole en gélules). Ces patients ont bien toléré la dose de 20 mg d'oméprazole en gélules administrée une fois par jour pendant 4 semaines, sans qu'il y ait accumulation d'oméprazole ou de ses métabolites. En règle générale, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 20 mg chez les personnes atteintes d'une affection hépatique grave (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance rénale

L'élimination de l'oméprazole sous forme inchangée ne varie pas chez les patients atteints d'insuffisance rénale; il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la dose chez ces patients (données provenant d'études sur l'administration i.v. d'oméprazole et l'administration orale d'oméprazole en gélules) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

Cancérogenèse

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

Les carcinoïdes gastriques chez les rats ont été associés à une hypergastrinémie persistante secondaire à l'inhibition de l'acide et non à l'oméprazole même (voir TOXICOLOGIE). On a

fait des observations similaires après l'administration d'antagonistes des récepteurs H_2 de l'histamine et également chez des rats ayant subi une ablation partielle du fundus.

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

Interactions médicamenteuses

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

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

*non commercialisé au Canada

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

Aminopyrine et antipyrine

Après l'administration de 60 mg d'oméprazole une fois par jour pendant 14 jours, la clairance de l'aminopyrine avait diminué de 19 % et celle de l'antipyrine de 14 %. Par ailleurs, on n'a relevé aucun changement significatif de la clairance lorsque la dose était de 30 mg une fois par jour pendant 14 jours.

Clopidogrel

Le clopidogrel est transformé en son métabolite actif en partie par le CYP 2C19. L'administration de clopidogrel avec l'oméprazole, un inhibiteur du CYP 2C19, réduit l'activité pharmacologique du clopidogrel pris en concomitance ou à 12 heures d'intervalle.

L'emploi concomitant de médicaments qui inhibent l'activité de cette enzyme peut entraîner une baisse des concentrations plasmatiques du métabolite actif du clopidogrel et une réduction de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire.

Dans le cadre d'une étude clinique croisée, on a administré à 72 sujets sains du clopidogrel (dose d'attaque de 300 mg, suivie de 75 mg/jour) seul et en association avec de l'oméprazole (80 mg au moment de la prise de clopidogrel) pendant 5 jours. L'exposition au métabolite actif du clopidogrel a été réduite de 46 % (jour 1) et de 42 % (jour 5) lorsque le clopidogrel et l'oméprazole ont été administrés ensemble. L'inhibition moyenne de l'agrégation plaquettaire a été diminuée de 47 % (24 heures) et de 30 % (jour 5) lorsque le clopidogrel et l'oméprazole ont été administrés ensemble. Dans une autre étude, 72 sujets sains ont reçu les mêmes doses de clopidogrel et d'oméprazole, mais les médicaments ont été administrés à 12 heures d'intervalle; les résultats ont été comparables, ce qui indique que la prise de clopidogrel et d'oméprazole à des moments différents n'empêche pas la survenue d'une interaction.

L'interaction pharmacologique entre le clopidogrel et l'oméprazole est liée au fait que ces deux produits empruntent en partie les mêmes voies métaboliques. Il n'est pas certain qu'une telle interaction se traduise par des issues cliniques négatives.

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

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

*non commercialisé au Canada

Diazépam

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

Warfarine (ou autres antagonistes de la vitamine K)

L'emploi concomitant de 20 mg d'oméprazole chez des sujets sains n'a exercé aucun effet sur les concentrations plasmatiques de l'énantiomère-(S) de la warfarine, mais il a provoqué une faible augmentation, quoique statistiquement significative (12 %), des concentrations de l'énantiomère-(R), qui est moins puissant. On a également noté un léger accroissement, quoique statistiquement significatif (11 %), de l'effet anticoagulant de la warfarine. Chez les patients prenant de la warfarine ou un autre antagoniste de la vitamine K, il est recommandé de surveiller le rapport normalisé international (RNI) et il pourrait être nécessaire de réduire la dose de warfarine (ou de tout autre antagoniste de la vitamine K). Un traitement concomitant avec 20 mg d'oméprazole par jour n'a pas modifié le temps de coagulation chez les patients recevant un traitement continu avec la warfarine.

Phénytoïne

Après trois semaines de traitement avec 20 mg d'oméprazole une fois par jour, les concentrations plasmatiques de la phénytoïne à l'état d'équilibre chez les patients épileptiques recevant déjà de la phénytoïne en concomitance n'ont pas été modifiées de façon significative. On n'a également noté aucun changement dans l'excrétion urinaire de la phénytoïne et de son principal métabolite.

Après l'administration d'une seule dose de 40 mg d'oméprazole par voie intraveineuse et par voie orale sous forme de gélules à de jeunes volontaires sains, la clairance de la phénytoïne a diminué de 15-20 %, et la demi-vie a été prolongée de 20-30 %. À la suite de l'administration répétée de 40 mg d'oméprazole une fois par jour, la demi-vie d'élimination de la phénytoïne a augmenté de 27 %. Ainsi, l'oméprazole semble provoquer une inhibition proportionnelle à la dose de l'élimination de la phénytoïne.

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

Les résultats de diverses études sur les interactions médicamenteuses entre LOSEC et d'autres agents indiquent que l'oméprazole, administré à des doses répétées de 20-40 mg, n'influe pas sur d'autres isoformes du CYP pertinentes sur le plan clinique, tel que démontré par l'absence d'interaction métabolique avec les substrats pour le CYP 1A2 (caféine, phénacétine, théophylline), le CYP 2C9 (S-warfarine), le CYP 2D6 (métoprolol, propranolol), le CYP 2E1 (éthanol) et le CYP 3A (cyclosporine, lidocaïne, quinidine, estradiol).

*Cilostazol**

L'oméprazole, administré en doses de 40 mg à des volontaires sains dans le cadre d'une étude croisée, a augmenté la C_{max} et l'ASC du cilostazol de 18 % et de 26 %, respectivement, et de l'un de ses métabolites actifs, le 3,4-dihydrocilostazol, de 29 % et de 69 %, respectivement.

*non commercialisé au Canada

Méthotrexate

Lorsque le méthotrexate est administré en concomitance avec un inhibiteur de la pompe à protons, on a observé chez certains patients une hausse du taux de méthotrexate. Il faut donc envisager l'interruption temporaire du traitement par l'oméprazole chez les patients qui reçoivent des doses élevées de méthotrexate.

Antirétroviraux

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

Des rapports indiquent que l'oméprazole a un impact important sur l'exposition à l'atazanavir, diminuant l'ASC, la C_{max} et la C_{min} de ce dernier. Cette interaction n'est que partiellement surmontée par l'ajout de ritonavir au schéma thérapeutique comportant l'atazanavir. De même, une baisse des taux sériques de nelfinavir a aussi été rapportée lors de l'administration concomitante de cet agent et d'oméprazole. Par conséquent, l'administration concomitante d'oméprazole et d'atazanavir ou de nelfinavir n'est pas recommandée. On a rapporté une hausse des taux sériques d'autres antirétroviraux comme le saquinavir. On a également signalé que les taux sériques de certains antirétroviraux demeuraient inchangés lors de leur administration concomitante avec l'oméprazole (voir MISES EN GARDE).

Tacrolimus

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

Théophylline

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

Voriconazole

L’administration concomitante d’oméprazole et d’un inhibiteur du CYP 2C19 et du CYP 3A4, tel que le voriconazole, a plus que doublé l’exposition à l’oméprazole. Toutefois, il n’est pas nécessaire d’ajuster la dose d’oméprazole.

Digoxine

L’absorption de la digoxine peut augmenter au cours d’un traitement avec l’oméprazole ou avec d’autres médicaments qui réduisent l’acidité gastrique. L’administration concomitante d’oméprazole (20 mg par jour) et de digoxine chez 10 volontaires sains a fait augmenter la biodisponibilité de la digoxine de 10 % en moyenne (et jusqu’à 30 % chez 2 des 10 sujets).

Propranolol et métoprolol

Un essai à l’état d’équilibre avec 20 mg d’oméprazole par jour n’a révélé aucun effet sur la cinétique du propranolol. De même, on n’a observé aucun effet sur les concentrations plasmatiques à l’état d’équilibre du métoprolol à la suite d’un traitement concomitant avec 40 mg d’oméprazole par jour.

Lidocaïne

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

Quinidine

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

Éthanol

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

Piroxicam, diclofénac et naproxène

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

Antiacides

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

Aliments

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

Analyses de laboratoire

Pendant un traitement avec un antisécrétoire, quel que soit l'agent, il y a augmentation des taux sériques de gastrine en réponse à la diminution de la sécrétion acide. Les taux de chromogranine A (CgA) augmentent également en raison de la baisse de l'acidité gastrique. Cette augmentation des taux de CgA peut interférer avec les analyses de dépistage des tumeurs neuroendocrines. Ainsi, pour éviter une telle interférence, le traitement par l'oméprazole doit être interrompu temporairement 5 jours avant la mesure du taux de CgA.

Autres interactions

Comme il a été démontré avec les autres IPP, la prise prolongée pourrait compromettre l'absorption de vitamine B_{12} liée aux protéines et pourrait contribuer à l'apparition d'une carence en vitamine B_{12}.

EFFETS INDÉSIRABLES

L'oméprazole est bien toléré. La majorité des effets indésirables rapportés étaient légers et transitoires et ne présentaient pas de lien constant avec le traitement. Des manifestations indésirables ont été notées au cours d'essais cliniques contrôlés chez 2764 sujets traités avec l'oméprazole (données provenant d'études cliniques contrôlées sur l'oméprazole en gélules) et au cours de traitements réguliers. Lors d'un essai clinique contrôlé, la prévalence des manifestations indésirables attribuables à des doses de 40 mg d'oméprazole administrées une

fois par jour était comparable à celle du groupe placebo. On n'a relevé aucune différence significative dans la prévalence des manifestations indésirables entre l'oméprazole en gélules et des antagonistes des récepteurs H_2 de l'histamine lors d'études comparatives à court terme, réalisées en double insu. Pendant le traitement à l'oméprazole, une analyse en profondeur des variables de laboratoire n'a révélé aucune modification significative ou jugée importante sur le plan clinique.

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

Les manifestations indésirables figurant dans la liste ci-dessous ont été signalées dans le cadre d'études cliniques ou au cours de traitements réguliers avec le médicament. Les définitions suivantes ont été utilisées pour qualifier la fréquence des manifestations : fréquentes : $\geq$ 1/100; peu fréquentes : $\geq$ 1/1000 et < 1/100; rares : < 1/1000; et très rares : < 1/10 000.

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

Troubles endocriniens : Rares : gynécomastie.

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

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

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

Troubles musculo-squelettiques : Rares : arthralgie, faiblesse musculaire et myalgie.

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

Autres : Peu fréquents : malaises, réactions d'hypersensibilité incluant urticaire. Rares : réactions d'hypersensibilité incluant œdème de Quincke, fièvre, bronchospasme, néphrite interstitielle et choc anaphylactique, transpiration accrue, œdème périphérique, vision trouble, altération du goût et hyponatrémie. Très rare : hypomagnésémie.

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

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

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

Ne disposant présentement d'aucune information sur les effets des doses élevées chez l'homme, on ne peut recommander de traitement spécifique dans ces cas. La prise orale de doses uniques allant jusqu'à 400 mg d'oméprazole en gélules n'a pas produit de symptômes graves et n'a pas nécessité de traitement particulier. Comme dans tous les cas de surdosage soupçonné, il faut assurer le maintien des fonctions vitales et traiter les symptômes. On doit éliminer du tractus gastro-intestinal toute substance non absorbée et surveiller étroitement le patient.

La DL_{50} d'oméprazole administrée par voie orale à des rats et à des souris mâles et femelles était supérieure à 4000 mg/kg. Chez les chiens, le seul signe de toxicité aiguë était des vomissements qui se sont produits à des doses de 600 mg/kg environ (voir TOXICOLOGIE).

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Ulcère duodénal

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

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

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

Ulcère gastrique

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

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

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

Œsophagite par reflux

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

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

Traitement d'entretien de l'œsophagite par reflux : Pour le traitement prolongé, une fois l'œsophagite par reflux guérie, une dose de 10 mg d'oméprazole (sous forme de gélules) administrée une fois par jour s'est révélée efficace dans des études cliniques contrôlées d'une durée de 12 mois, et en traitement d'entretien continu chez un nombre limité de patients, sur une période allant jusqu'à 6 ans. Par conséquent, la dose recommandée de LOSEC en comprimés chez les adultes, pour le traitement d'entretien après la guérison de l'œsophagite par reflux est de 10 mg, une fois par jour. S'il y a récidive, on peut augmenter la dose à 20-40 mg, une fois par jour.

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

La dose recommandée chez les adultes est de 20 mg, une fois par jour. Le soulagement des symptômes devrait se produire rapidement. Si les symptômes ne sont pas soulagés après 4 semaines, il est recommandé de faire passer d'autres tests au patient. Il faut envisager l'individualisation du traitement, car certains patients réagissent bien à 10 mg une fois par jour. On recommande une dose de 10 mg une fois par jour pour maintenir le soulagement des symptômes chez les adultes atteints de reflux gastro-œsophagien (c.-à-d. pyrosis et régurgitations).

Ulcères duodénal ou gastrique associés aux AINS

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

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

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

Dyspepsie

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

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

Les douleurs ou malaises épigastriques (avec ou sans pyrosis et régurgitations) comme symptômes dominants répondront probablement au traitement visant à inhiber l'acide. Dans tous les cas, les patients qui ne répondent pas au traitement de 4 semaines ou dont les

symptômes reviennent peu de temps après l'arrêt du traitement avec LOSEC doivent subir des tests pour déterminer s'ils ont une maladie organique sous-jacente.

Ulcère gastro-duodénal associé à *Helicobacter pylori*

Triple thérapie avec l'oméprazole, l'amoxicilline et la clarithromycine : Les doses recommandées pour l'éradication de *H. pylori* sont de 20 mg de LOSEC, 1000 mg d'amoxicilline et 500 mg de clarithromycine, tous deux fois par jour, pendant 7 jours. Ce schéma thérapeutique est aussi connu sous le nom de Losec 1-2-3 A®.

Triple thérapie avec l'oméprazole, le métronidazole et la clarithromycine : Les doses recommandées pour l'éradication de *H. pylori* sont de 20 mg de LOSEC, 500 mg de métronidazole et 250 mg de clarithromycine, tous deux fois par jour, pendant 7 jours. Ce schéma thérapeutique est aussi connu sous le nom de Losec 1-2-3 M®.

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

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

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

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

Syndrome de Zollinger-Ellison

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

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

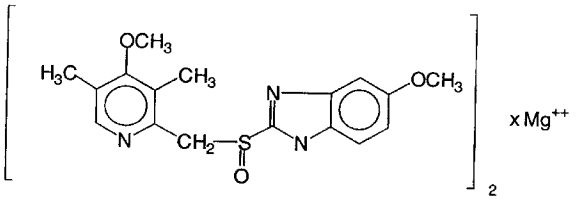
Insuffisance rénale : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir PRÉCAUTIONS).

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

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

Il faut avaler les comprimés entiers avec suffisamment d'eau.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse	
Dénomination commune	oméprazole magnésien
Nom chimique	Di (5-méthoxy-2-{[(4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridinyl)méthyl]-sulfinyl}-1H-benzimidazole) magnésien
Formule développée	
Formule moléculaire	$C_{34}H_{36}N_6O_6S_2Mg$
Masse moléculaire	713,1 (base anhydre)
Description	L'oméprazole magnésien est une poudre cristalline blanche ou blanchâtre, contenant de 2 à 4 molécules d'eau d'hydratation. Sa solubilité est de 0,25 g/L dans l'eau, et de 10 g/L dans le méthanol. Le pKa du benzimidazole (oméprazole base) est de 8,8 et celui de l'ion pyridinium est de 4,0.

Composition

Principe actif :

	mg/comprimé
oméprazole magnésien anhydre	10,3 (correspond à 10 mg d'oméprazole/comprimé) 20,6 (correspond à 20 mg d'oméprazole/comprimé)

Ingrédients non médicinaux :
mannitol
cellulose microcristalline
glycolate d'amidon sodique
hydroxypropylméthylcellulose
talc
fumarate de stéaryle sodique
copolymère d'acide méthacrylique
polyéthylèneglycol

dioxyde de titane
oxyde de fer
paraffine

Entreposage et stabilité

Étant sensibles à l'humidité, les comprimés LOSEC (oméprazole magnésien) sont fournis dans des plaquettes aide-mémoire alvéolées à remettre directement au patient. Garder les comprimés dans un endroit sec, à température ambiante contrôlée (15 à 30 °C).

FORMES PHARMACEUTIQUES DISPONIBLES

LOSEC (oméprazole magnésien) en comprimés à 10 mg à libération retardée est présenté sous forme de comprimés de couleur rose, ronds et biconvexes, portant la mention LOSEC d'un côté. 10

LOSEC (oméprazole magnésien) en comprimés à 20 mg à libération retardée est présenté sous forme de comprimés de couleur brique, ronds et biconvexes, portant la mention LOSEC d'un côté. 20

Les comprimés à 10 mg sont offerts dans des plaquettes aide-mémoire alvéolées, en boîtes de 30 comprimés. Les comprimés à 20 mg sont offerts dans des plaquettes aide-mémoire alvéolées en boîtes de 30 comprimés, dans des plaquettes alvéolées de 10 doses unitaires, à raison de 10 plaquettes par boîte, et dans des flacons en polyéthylène haute densité de 100 comprimés.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS SUR

Pr LOSEC

(oméprazole magnésien en comprimés à libération retardée)

Prière de lire cette notice avec attention. Elle contient des renseignements généraux sur LOSEC qui viennent s'ajouter aux conseils plus spécifiques de votre médecin ou de votre pharmacien.

À QUOI SERT LOSEC ET COMMENT AGIT-IL?

LOSEC est le nom commercial d'un médicament appelé oméprazole.

LOSEC est employé le plus souvent pour traiter :

- les ulcères d'estomac ou les ulcères duodénaux, dont les ulcères causés par une infection due à une bactérie appelée *Helicobacter pylori*;
- les ulcères causés par vos médicaments contre la douleur et les problèmes d'articulation (ulcères duodénaux et ulcères gastriques associés aux AINS);
- le reflux gastro-œsophagien et les symptômes qui l'accompagnent telles une sensation de brûlure remontant de la poitrine vers le cou (brûlures d'estomac) et la montée de liquide sur/amer dans la bouche (régurgitations);
- et la dyspepsie, c.-à-d. un groupe de symptômes qui peut inclure les douleurs ou les malaises gastriques, les brûlures d'estomac et les régurgitations. La dyspepsie peut être causée par les autres états susmentionnés.

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

Votre médecin vous aura expliqué pourquoi vous devez recevoir LOSEC et vous aura indiqué la dose à prendre. Suivez ses instructions attentivement. Elles pourraient être différentes de celles contenues dans cette notice.

QUE CONTIENNENT LES COMPRIMÉS LOSEC?

Chaque comprimé LOSEC contient de l'oméprazole magnésien comme ingrédient actif. Il contient aussi les ingrédients non médicinaux suivants (par ordre alphabétique) : cellulose microcristalline, copolymère d'acide méthacrylique, dioxyde de titane, fumarate de stéaryle sodique, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, mannitol, oxyde de fer, paraffine, polyéthylèneglycol, talc.

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

QUE DIRE À MON MÉDECIN AVANT DE COMMENCER À PRENDRE LOSEC?

Assurez-vous d'avoir mentionné à votre médecin :

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

*non commercialisé au Canada

DANS QUELLES CIRCONSTANCES LOSEC NE DEVRAIT PAS ÊTRE UTILISÉ?

Si vous êtes allergique à l'oméprazole ou à l'un des autres ingrédients contenus dans LOSEC (voir Que contiennent les comprimés LOSEC?).

COMMENT FAUT-IL PRENDRE LOSEC?

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

On peut utiliser LOSEC en association avec des antibiotiques comme la clarithromycine et l'amoxicilline et/ou le métronidazole pendant une semaine pour traiter les ulcères causés par

Helicobacter pylori. Votre ordonnance indique peut-être Losec 1-2-3 A® ou Losec 1-2-3 M®. Cela signifie que le pharmacien vous remettra trois médicaments différents (LOSEC et deux antibiotiques) que vous devez prendre deux fois par jour pendant une semaine. Si votre ulcère vous incommode, votre médecin pourra recommander de poursuivre le traitement avec LOSEC pour s'assurer que l'ulcère est bien guéri.

Si vous devez suivre un traitement avec LOSEC en association avec des antibiotiques, il est important de prendre tous vos médicaments aux heures indiquées chaque jour et pour toute la durée du traitement afin de permettre aux médicaments d'agir comme il faut. Des études ont montré que le taux de guérison des ulcères et le succès du traitement contre l'infection par *H. pylori* sont meilleurs chez les patients qui prennent leurs médicaments tels que prescrits.

Continuez de prendre LOSEC jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter. Même si vous commencez à vous sentir mieux après quelques jours, vos symptômes peuvent revenir si le traitement est arrêté trop tôt. Il faut prendre LOSEC pour toute la durée du traitement afin d'aider à corriger les problèmes liés à l'acidité.

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

On peut prendre LOSEC avec des aliments ou à jeun.

COMMENT UTILISER LES PLAQUETTES AIDE-MÉMOIRE DE LOSEC?

Il y a 14 comprimés identifiés aux jours de la semaine et un comprimé supplémentaire pour un total de 15. Les 15 comprimés sont tous identiques, y compris celui identifié par «Prenez ce comprimé à la fin». Une fois que vous aurez fini de prendre les 14 comprimés identifiés aux jours de la semaine, prenez le comprimé étiqueté «Prenez ce comprimé à la fin» avant de commencer votre prochaine plaquette.

Pour le traitement d'un ulcère causé par *Helicobacter pylori*, prenez dans chaque rangée 1 comprimé de 20 mg qui correspond au jour de la semaine où vous entamez la plaquette (c.-à-d. 2 comprimés par jour).

EST-CE QUE LOSEC A DES EFFETS SECONDAIRES?

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

Consultez votre médecin si vous souffrez d'un de ces effets ou si vous avez d'autres symptômes inhabituels ou inattendus. Dans votre cas, ces derniers peuvent ne pas être causés par LOSEC, mais seul un médecin peut évaluer la situation.

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

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

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

- Étourdissements, sensation de mouvement de soi-même ou de l'espace environnant (vertige), troubles du sommeil, somnolence, sensation de brûlure/de fourmillement/ d'engourdissement, réactions de la peau (comme éruption cutanée, dermatite, démangeaisons et/ou urticaire) et sensation de malaise.

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

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

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

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

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

QUE FAIRE EN CAS DE SURDOSAGE?

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

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

COMMENT FAUT-IL GARDER LOSEC?

Les comprimés doivent demeurer scellés à l’intérieur des plaquettes alvéolées jusqu’à la prise de la dose. Sinon, l’humidité de l’air peut endommager les comprimés.

Assurez-vous de toujours garder LOSEC hors de la portée des enfants. Conservez les plaquettes aide-mémoire à température ambiante (15 à 30 °C). Ne gardez pas LOSEC dans l’armoire à pharmacie de la salle de bains ou dans tout autre endroit chaud ou humide.

Ne prenez pas de comprimés LOSEC après la date limite indiquée sur l’emballage.

Remarque importante :

Cette notice vous mentionne certaines des situations où vous devez appeler le médecin. Si vous avez des symptômes comme de la difficulté à avaler, une perte de poids non voulue, des vomissements de nourriture ou de sang ou des selles noires ou teintées de sang, communiquez immédiatement avec votre médecin. Ces symptômes pourraient signaler des problèmes intestinaux ou gastriques plus sérieux. Aussi, d’autres situations imprévisibles peuvent survenir. Rien dans cette notice ne vous empêche de communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien pour leur poser des questions ou leur faire part de vos inquiétudes au sujet de LOSEC.

REMARQUE : Ces RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS renferment l'information la plus récente qui était disponible au moment de l'impression de la présente notice. Veuillez consulter les Renseignements aux consommateurs sur le site Web d'AstraZeneca à l'adresse www.astrazeneca.ca, au cas où une version plus récente aurait été affichée.

Pour plus de renseignements sur les maladies liées à l’acidité, composez le 1-800-461-3787.

LOSEC®, LOSEC 1-2-3 A®, LOSEC 1-2-3 M® et le logo d’AstraZeneca sont des marques déposées du groupe AstraZeneca.

AstraZeneca Canada Inc.
Mississauga, Ontario
L4Y 1M4

©AstraZeneca 1996, 2000, 2005

Dernière révision : 17 novembre 2011

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie animale

Pharmacodynamique

L'oméprazole diffère des inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique présentement sur le marché, comme les antagonistes des récepteurs H_2 de l'histamine et les agents anticholinergiques, par sa capacité d'inhiber directement l'enzyme gastrique H^+, K^+-ATPase. Cette enzyme a été identifiée comme la pompe à protons de la cellule pariétale.

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

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

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

Effets pharmacologiques secondaires

Administré dans divers essais de provocation, l'oméprazole n'a modifié ni la tension artérielle moyenne ni la fréquence cardiaque chez le chien anesthésié. Il n'a pas modifié les fonctions respiratoire et circulatoire du chien, au repos ou à l'effort. L'oméprazole n'exerce aucune activité anticholinergique ou antihistaminique (récepteurs H_2). Chez le rat, on n'a observé aucun effet sur l'activité locomotrice de base ni sur l'activité exploratrice, ce qui porte à croire que l'oméprazole n'exerce pas d'effets sédatifs ni d'effets neuroleptiques.

Autres interactions

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

Pharmacocinétique

Absorption et distribution

L'oméprazole se décompose rapidement dans le suc gastrique acide (études chez le rat et le chien). Son absorption est rapide. On a constaté que les concentrations plasmatiques maximales étaient atteintes respectivement 20 minutes et 1 heure après l'administration intraduodénale et orale à des chiens. La biodisponibilité orale du médicament est faible, soit 5 % chez les rats nourris et 15 à 20 % chez les rats mâles et femelles affamés, si le médicament n'est pas protégé par un enrobage gastrorésistant et entérosoluble. Chez le chien, la biodisponibilité intraduodénale est de 70 % environ et la biodisponibilité orale est de 15 % environ. Après son absorption, l'oméprazole se distribue rapidement dans les sites extravasculaires et se lie à 95 % environ aux protéines plasmatiques. On a étudié par autoradiographie la distribution de l'oméprazole marqué au ^{14}C chez la souris. Initialement, on a trouvé des traces de radioactivité dans le sang et la plupart des organes. Seize heures après l'administration, le médicament était localisé principalement dans la paroi gastrique. Après 48 heures, il ne restait plus aucune trace de radioactivité.

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

Métabolisme et élimination

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

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

Pharmacologie humaine

Pharmacodynamique

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

Tableau 1 Pourcentage d'inhibition du débit acide moyen après des doses orales uniques d'oméprazole

STIMULUS	TYPE DE SUJET	DOSE D'OMÉPRAZOLE (mg)		HEURE(S) APRÈS LA DOSE (h)
		20	80	
Basal	SuS*	33 %		1-4

STIMULUS	TYPE DE SUJET	DOSE D'OMÉPRAZOLE (mg)		HEURE(S) APRÈS LA DOSE (h)
		20	80	
Basal-nocturne	UD (rémission)***	49 %		15-24
Repas fictif	SuS	23 %		1,5-3,5
Bétazole	SuS	38 %		1-4
Pentagastrine	SuS	36 %		1-4
Basal	SZE***		97 %	2-3

*Sujets sains **Ulcère duodénal en rémission ***Syndrome de Zollinger-Ellison

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

Les données d'essais cliniques menés auprès de patients dont l'ulcère duodénal était en rémission indiquent que LOSEC (oméprazole magnésien) en comprimés à 20 mg produit la même inhibition de la sécrétion acide stimulée et un effet similaire sur le pH intragastrique de 24 heures que LOSEC en gélules à 20 mg (pourcentage moyen du temps à un pH > 3 : 50,7 % avec les gélules et 57,35 % avec les comprimés). La diminution moyenne du débit acide maximal après stimulation à la pentagastrine était d'environ 70 %, après 5 jours de traitement avec LOSEC en comprimés à 20 mg, une fois par jour.

Autres effets pharmacodynamiques

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

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

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

L'oméprazole n'exerce aucune activité sur l'acétylcholine ou sur les récepteurs H_2.

Pharmacocinétique

Les comprimés LOSEC sont absorbés rapidement. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 heures en moyenne. Les comprimés à 20 mg et les gélules à 20 mg ne sont pas bioéquivalents quant à l'ASC (rapport géométrique et intervalle de confiance à 90 % : 1,18; 1,06-1,30), la C_{max} (1,41; 1,24-1,60) et le t_{max} de l'oméprazole plasmatique. Par comparaison à l'oméprazole en gélules à 20 mg, LOSEC en comprimés à 20 mg a augmenté l'ASC (18 %) et la concentration maximale (41 %) de l'oméprazole plasmatique, après une administration répétée.

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

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

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

On a étudié l'administration concomitante de 500 mg de clarithromycine trois fois par jour et de 40 mg d'oméprazole en gélules une fois par jour chez des sujets adultes à jeun et en santé. On a observé que cette association produisait des augmentations de la demi-vie et de l'ASC_{0-24} de l'oméprazole. L'analyse de tous les patients a montré que l'ASC_{0-24} moyenne de l'oméprazole était 89 % plus élevée et que la moyenne harmonique de la $t_{½}$ de l'oméprazole était 34 % plus élevée lorsque l'oméprazole était administré en concomitance avec la clarithromycine que lorsqu'il était administré en monothérapie. Quand la clarithromycine était utilisée en concomitance avec l'oméprazole, la C_{max}, la C_{min} et l'ASC_{0-8} de la clarithromycine à l'état d'équilibre augmentaient de 10 %, de 27 % et de 15 % respectivement, par rapport aux valeurs obtenues lorsque la clarithromycine était administrée avec un placebo.

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

L’effet antisécrétoire de l’oméprazole est directement proportionnel à l’ASC; il ne dépend donc à aucun moment de la concentration plasmatique. L’oméprazole se lie à 95 % aux protéines plasmatiques.

L’oméprazole subit un métabolisme de premier passage, et il est entièrement métabolisé par le système du cytochrome P450 (CYP), principalement dans le foie. La majeure partie de son métabolisme dépend de l’isoforme polymorphe spécifique CYP 2C19 (S-méphénytoïne hydroxylase). Le reste de son métabolisme dépend d’une autre isoforme spécifique, le CYP 3A4, qui est responsable de la formation de l’oméprazole sulfone. Compte tenu de la grande affinité de l’oméprazole pour le CYP 2C19, il existe une possibilité d'inhibition compétitive et d’interactions médicamenteuses métaboliques avec d’autres substrats du CYP 2C19. Cependant, en raison de sa faible affinité pour le CYP 3A4, l’oméprazole n’a pas le potentiel d'inhiber le métabolisme d'autres substrats du CYP 3A4.

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

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

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

Après l’administration d’oméprazole par voie i.v. et par voie orale en gélules, on retrouve 80 % de la dose sous forme de métabolites urinaires. Les 20 % restants sont éliminés dans les fèces. Moins de 0,1 % de la dose administrée est éliminée dans l’urine sous forme inchangée.

On a décelé six métabolites urinaires. Les deux principaux sont l’hydroxyoméprazole et l’acide carboxylique correspondant. On a identifié trois métabolites dans le plasma : des dérivés de

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

Chez les personnes âgées, on a constaté une augmentation de la biodisponibilité (36 %), une réduction de la clairance plasmatique totale (à 250 mL/min) et une prolongation (50 %) de la demi-vie d'élimination (jusqu'à 1,0 heure) (données tirées d'études sur l'administration d'oméprazole par voie i.v. et par voie orale sous forme de gélules). En moyenne, 68 % de la dose est excrétée dans l'urine sous forme de métabolites. Ces variations sont conformes à la décroissance typique de l'élimination présystémique et systémique chez les personnes âgées. En règle générale, la dose quotidienne ne doit habituellement pas dépasser 20 mg chez ces patients (voir PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La pharmacocinétique de l'oméprazole chez les patients atteints d'insuffisance rénale était pratiquement la même que chez les sujets sains (données tirées d'études sur l'administration d'oméprazole par voie i.v. et par voie orale sous forme de gélules). On a toutefois remarqué une augmentation de 75 % de la biodisponibilité, une diminution de la clairance plasmatique totale (à 67 mL/min) et une prolongation quadruple de la demi-vie d'élimination (à 2,8 heures) chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (données tirées d'études sur l'administration d'oméprazole par voie i.v. et par voie orale sous forme de gélules). Ces patients ont bien toléré une dose de 20 mg administrée une fois par jour pendant 4 semaines. En règle générale, la dose destinée aux patients qui présentent une cirrhose du foie ou un autre trouble hépatique ne doit pas dépasser 20 mg par jour (voir PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les données sur la biodisponibilité des comprimés LOSEC à 20 mg chez les personnes âgées, les insuffisants hépatiques et les insuffisants rénaux ne sont pas disponibles présentement.

Données cliniques

Éradication de *H. pylori*

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

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

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

*Une dose de 500 mg de métronidazole semble équivalente à une dose de 400 mg quant à l'efficacité et à l'innocuité.
Étude 1 : Les patients inclus dans les analyses APT et PP ont subi des tests respiratoires à l'urée (UBT) avant et après le traitement pour déceler la présence de *H. pylori*, n = 684 (analyse APT).
Étude 2 : Les patients inclus dans les analyses ITT et PP ont subi des tests UBT et des prélèvements pour culture avant et après le traitement pour déceler la présence de *H. pylori*, n = 514 (analyse ITT).

Tableau 3 Résultats d'études chez des patients *H. pylori*-positifs ayant un ulcère gastro-duodénal actif (analyse ITT).

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

*Une dose de 500 mg de métronidazole semble équivalente à une dose de 400 mg quant à l'efficacité et à l'innocuité.
Étude 3 : Les patients atteints d'un ulcère duodénal, inclus dans l'analyse ITT, ont subi des tests UBT et des tests histologiques avant et après le traitement pour déceler la présence de *H. pylori*, n = 146 (analyse ITT).
Étude 4 : Les patients atteints d'un ulcère gastrique, inclus dans l'analyse ITT, ont subi des tests UBT et des tests histologiques avant et après le traitement pour déceler la présence de *H. pylori*, n = 145 (analyse ITT).

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

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

Dyspepsie

L'emploi de LOSEC pour la prise en charge de la dyspepsie a été étudié dans 4 études randomisées, à double insu, contrôlées par placebo et/ou comparatives. Après un traitement de 2 ou de 4 semaines avec 20 mg de LOSEC par jour, on a observé un soulagement complet des symptômes chez beaucoup plus de patients qu'avec les antagonistes des récepteurs H_2 ou un placebo. On a rapporté des améliorations de 10 à 20 % dans les avantages cliniques. Dans des études ouvertes, les doses de 10 mg de LOSEC par jour ont procuré des améliorations significatives des avantages cliniques par rapport à l'antiacide de carbonate de calcium/hydroxyde de magnésium (10 mL 4 f.p.j.) après 4 semaines de traitement. Un schéma thérapeutique par paliers (hausse toutes les 2 semaines, au besoin, pendant un total de 16 semaines de traitement) consistant en 10, 20 ou 40 mg de LOSEC par jour a procuré des améliorations significatives des avantages cliniques par rapport au schéma comprenant l'antiacide de carbonate de calcium/hydroxyde de magnésium et un antagoniste des récepteurs H_2 (10 mL d'antiacide/d'alginate 4 f.p.j., passant ensuite à 150 mg d'antagoniste des récepteurs H_2 2 f.p.j., puis à 150 mg 4 f.p.j.).

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Tableau 4 Études de toxicité aiguë avec l'oméprazole.

ESPÈCE	SEXE	VOIE D'ADMINISTRATION	DL_{50} (mg/kg)
Souris	M	per os[1*]	> 4000
	F	per os[1*]	> 4000
Souris	M	per os[1]	1520
	F	per os[1]	1380
Souris	M	i.v.	83
	F	i.v.	> 100
Rat	M	per os[1*]	> 4000

ESPÈCE	SEXE	VOIE D'ADMINISTRATION	DL_{50} (mg/kg)
	F	per os[1*]	> 4000
Rat	M	per os[1]	> 5010
	F	per os[1]	3320
Rat	M	i.v.	> 40
	F	i.v.	> 40

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

La dose par voie orale la plus élevée (4000 mg/kg) d'oméprazole non micronisé n'a entraîné la mort chez aucune des espèces étudiées. Avec de l'oméprazole micronisé, en suspension dans du Methocel®, la DL_{50} orale aiguë était d'environ 1500 mg/kg chez la souris; chez le rat mâle, elle était supérieure à la dose maximale (5000 mg/kg) et chez la rate, elle était d'environ 3000 mg/kg. Il se peut que jusqu'à 80 % de la substance n'ait pas été absorbée en raison de la dégradation de ces doses uniques par l'acide de l'estomac. La mort est survenue dans les 2 jours qui ont suivi l'ingestion du composé et a été précédée d'une diminution de l'activité motrice, d'une réduction de la fréquence respiratoire, mais en même temps d'une augmentation de l'amplitude respiratoire, d'une baisse de la température corporelle, de soubresauts musculaires, de tremblements ou de convulsions. La dose par voie orale la plus élevée administrée à des chiens (660 mg/kg) a causé des vomissements 40 à 100 minutes après l'ingestion. La DL_{50} intraveineuse aiguë était de 83 mg/kg chez la souris mâle et de > 100 mg/kg chez la femelle. Le chiffre correspondant chez le rat était > 40 mg/kg. La mort, survenue quelques minutes après l'injection, a été précédée de cyanose et de convulsions.

Toxicité générale à long terme

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

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

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

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

principales avait diminué et on a noté des granulations. L'hypertrophie et les altérations des cellules principales étaient réversibles.

Études de reproduction

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

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

Pouvoir mutagène

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

Pouvoir cancérogène

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

On n'a identifié aucune métastase chez les animaux étudiés, ni observé de carcinoïdes après l'administration prolongée d'oméprazole à des souris et à des chiens.

Carcinoïdes à cellules ECL gastriques

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

Dans une série d'expériences sur des rats, on a séparé par intervention chirurgicale l'antre du reste de l'estomac. Le fait d'éliminer de cette façon l'acide provenant de l'antre a provoqué une

hypergastrinémie prononcée, et consécutivement, la prolifération des cellules ECL gastriques. En éliminant la source de gastrine, l'antrectomie a réduit la densité des cellules ECL gastriques. Ces expériences ont indiqué que la gastrine a un effet trophique direct sur ces cellules. Dans une autre série d'expériences, de fortes doses d'oméprazole et d'un antagoniste des récepteurs H_2 de l'histamine ont entraîné une hypergastrinémie et augmenté la densité des cellules ECL. Chez les rats antrectomisés qui avaient reçu une dose élevée d'oméprazole, les taux de gastrine plasmatique sont demeurés normaux; par conséquent, il n'y a eu aucune augmentation de la densité des cellules ECL. Ces expériences ont permis de conclure que i) l'inhibition de la sécrétion acide gastrique par de fortes doses d'oméprazole ou d'un antagoniste des récepteurs H_2 de l'histamine suscite une rétroaction naturelle qui mène à l'hypergastrinémie, ii) à la longue, l'hypergastrinémie entraîne la prolifération des cellules ECL gastriques, et que iii) l'oméprazole n'exerce aucun effet trophique direct sur les cellules ECL gastriques.

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

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

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

BIBLIOGRAPHIE

1. AB Astra.
   Monographie de l'oméprazole. Oxford Clinical Communications, 1988.

2. Alumets J, El Munshid HA, et al.
   Effect of antrum exclusion on endocrine cells of rat stomach.
   J Physiol 1979;286:145-155.

3. Andersson T.
   Pharmacokinetics, metabolism and interactions of acid pump inhibitors.
   Clin Pharmacokinet 1996;31:9-28.

4. Bardhan KD, Bianchi Porro G, Bose K, et al.
   A comparison of two different doses of omeprazole versus ranitidine in treatment of duodenal ulcers. J Clin Gastroenterol 1986;8(4):408-413.

5. Brunner G, Creutzfeldt W.
   Omeprazole in the long-term management of patients with acid-related diseases resistant to ranitidine. Scand J Gastroenterol 1989;24(Suppl 166):101-105.

6. Cederberg C, Ekenved G, et al.
   Acid inhibitory characteristics of omeprazole in man. Scand J Gastroenterol 1985;20(108):105-112.

7. Clissold SP, Campoli-Richards DM.
   Omeprazole - a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in peptic ulcer disease and Zollinger-Ellison syndrome. Drugs 1986;32:15-47.

8. Ekman L, Hansson E, et al.
   Toxicological studies on omeprazole. Scand J Gastroenterol 1985;20(108):53-69.

9. Hameeteman W, Tytgat GN.
   Healing of chronic Barrett ulcers with omeprazole. Am J Gastroenterol 1986;81:764-766.

10. Howden CW, Payton CD, et al.
    Antisecretory effect and oral pharmacokinetics of omeprazole in patients with chronic renal failure. Eur J Clin Pharmacol 1985;28:637-640.

11. Labenz J, Ruhl GH, Bertrams J, Borsch G.
    Medium- or high-dose omeprazole plus amoxicillin eradicates *Helicobacter pylori* in gastric ulcer disease. Am J Gastroent 1994;89(5):726-730.

12. Lamberts R, et al.
Long-term omeprazole treatment in man. Effects on gastric endocrine cell population. Digestion 1988;39:126-135.

13. Lind T.
Bioavailability and effect on acid secretion during repeated administration of omeprazole, 20 mg o.m. - comparison between an enteric coated tablet and enteric coated granule formulation. Astra Report No. I-386 1992-09-07 (Données internes).

14. Lind T, et al.
Eradication of *Helicobacter pylori* using one week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: The MACH1 study. Helicobacter 1996;1(3):138-144.

15. Lloyd-Davies KA, et al.
Omeprazole in the treatment of ZES: a 4 year international study. Alimentary Pharmacol and Ther 1988;2:13-32.

16. Logan RPH, Bardhan KD, et al.
Eradication of *Helicobacter pylori* and prevention of recurrence of duodenal ulcer: a randomized, double-blind, multi-centre trial of omeprazole with or without clarithromycin. Aliment Pharmacol Ther 1995;9:417-423.

17. McArthur KE, Collen MJ, et al.
Omeprazole: Effective, convenient therapy for Zollinger-Ellison Syndrome. Gastroenterology 1985;88:939-944.

18. Regardh CG, Gabrielsson M, et al.
Pharmacokinetics and metabolism of omeprazole in animals and man - an overview. Scand J Gastroenterol 1985;20(108):79-94.

19. Thomson ABR.
Twenty-four-hour gastric pH and pharmacokinetics during treatment with the new omeprazole 20 mg enteric coated tablet and the commercially available Losec® 20 mg capsule in duodenal ulcer patients. Astra Report No. I-1219 1994-05-16 (Données internes).

20. Wallmark B, Lindberg P.
Mechanism of action of omeprazole. ISI Atlas of Science: Pharmacology 1987;1:158-160.