

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 02/05/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

OMEPRAZOLE ARROW 40 mg, poudre pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Oméprazole..... 40 mg
Pour un flacon de poudre

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

OMEPRAZOLE ARROW par voie intraveineuse est indiqué en alternative au traitement par voie orale dans les indications suivantes :

Adultes

- Traitement des ulcères duodénaux.
- Prévention des récurrences d'ulcères duodénaux.
- Traitement des ulcères gastriques.
- Prévention des récurrences d'ulcères gastriques.
- En association à des antibiotiques appropriés, éradication de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) dans la maladie ulcéreuse gastroduodénale.
- Traitement des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- Prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque.
- Traitement de l'œsophagite par reflux.
- Traitement d'entretien des patients après cicatrisation d'une œsophagite par reflux.
- Traitement du reflux gastro-œsophagien symptomatique.
- Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

En alternative au traitement par voie orale.

Chez les patients pour lesquels la voie orale n'est pas appropriée, 40 mg d'OMEPRAZOLE ARROW IV est recommandé une fois par jour. Chez les patients souffrant d'un syndrome de Zollinger-Ellison, la dose initiale recommandée d'OMEPRAZOLE ARROW par voie intraveineuse est de 60 mg par jour. Des doses journalières plus importantes peuvent être nécessaires et un ajustement individuel de posologie doit être fait. Si les doses sont supérieures à 60 mg par jour, la dose doit être divisée en deux prises quotidiennes.

OMEPRAZOLE ARROW est administré en perfusion intraveineuse sur une durée comprise entre 20 et 30 minutes.

Populations particulières

Insuffisants rénaux

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisants hépatiques

Une dose journalière de 10 mg-20 mg peut être suffisante chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Sujets âgés (> 65 ans)

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

L'expérience de l'utilisation de l'oméprazole administré par voie intraveineuse est limitée chez l'enfant.

Mode d'administration

Pour les instructions concernant la reconstitution du produit avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, aux dérivés benzimidazolés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- L'oméprazole, comme les autres inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), ne doit pas être administré de façon concomitante avec le nelfinavir (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En présence de tout symptôme alarmant (tel que perte de poids importante et involontaire, vomissements répétés, dysphagie, hématurie ou méléna) et en cas de suspicion ou de présence d'un ulcère gastrique, l'éventualité d'une lésion maligne doit être écartée car le traitement peut atténuer les symptômes et retarder le diagnostic. L'association concomitante de l'atazanavir avec des inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). Si l'association de l'atazanavir avec un inhibiteur de la pompe à protons est jugée indispensable, une surveillance clinique étroite (ex : surveillance de la charge virale) est recommandée associée avec une augmentation de la dose de l'atazanavir à 400 mg avec 100 mg de ritonavir ; une dose maximale de 20 mg d'oméprazole ne doit pas être dépassée.

L'oméprazole, comme tous les médicaments antisécrétoires gastriques acides, peut réduire l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine), en raison de l'hypo – ou achlorhydrie. Ceci devra être pris en compte lors d'un traitement au long cours chez les patients disposant de réserves réduites ou présentant des facteurs de risques de diminution de l'absorption de la vitamine B12.

L'oméprazole est un inhibiteur du CYP2C19. Au début et à la fin d'un traitement avec l'oméprazole, le risque d'interactions avec les produits métabolisés par le CYP2C19 doit être envisagé. Une interaction entre le clopidogrel et l'oméprazole a été observée (voir rubrique 4.5). La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. Par précaution, l'utilisation concomitante d'oméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée.

Des cas d'hypomagnésémies sévères ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tels que l'oméprazole pendant au moins trois mois et, dans la plupart des cas pendant un an. L'hypomagnésémie peut se manifester par des signes cliniques graves tels que fatigue, tétanie, bouffées délirantes, convulsions, sensations vertigineuses, arythmie ventriculaire, mais elle peut débuter de façon insidieuse et passer inaperçue. Chez la plupart des patients, l'hypomagnésémie s'est améliorée après supplémentation en magnésium et arrêt de l'IPP.

Chez les patients nécessitant un traitement prolongé ou en cas d'association des IPP avec de la digoxine ou avec des médicaments pouvant induire une hypomagnésémie (par exemple des diurétiques), un dosage du taux de magnésium sanguin doit être envisagé par les professionnels de santé avant de commencer le traitement par l'IPP puis régulièrement pendant le traitement.

Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à fortes doses et sur une durée prolongée (> 1 an), peuvent augmenter modérément le risque de fracture de la hanche, du poignet et des vertèbres, principalement chez les patients âgés ou en présence d'autres facteurs de risque identifiés. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40 %. Cette augmentation peut être en partie due à d'autres facteurs de risque. Les patients présentant un risque d'ostéoporose doivent être pris en charge conformément aux recommandations en vigueur, et recevoir un apport approprié en vitamine D et en calcium.

Un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons pourrait légèrement augmenter le risque d'infections gastro-intestinales, comme une infection par *Salmonella* et par *Campylobacter* (voir rubrique 5.1).

Atteinte de la fonction rénale

Une néphrite tubulo-interstitielle (NTI) aiguë a été observée chez des patients prenant de l'oméprazole et peut survenir à tout moment durant le traitement par l'oméprazole (voir rubrique 4.8). La néphrite tubulo-interstitielle aiguë peut évoluer vers une insuffisance rénale.

L'oméprazole doit être interrompu en cas de suspicion de NTI, et un traitement approprié doit être rapidement instauré.

Lupus Erythémateux Cutané Subaigu (LECS)

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés à des cas très occasionnels de LECS. Si des lésions se développent, notamment sur les zones cutanées exposées au soleil, et si elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient doit consulter un médecin rapidement et le professionnel de santé doit envisager d'arrêter OMEPRAZOLE ARROW. La survenue d'un LECS après traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de LECS avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.

Interférence avec les tests de laboratoire

L'augmentation du taux de Chromogranine A (CgA) peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par l'oméprazole doit être interrompu au moins 5 jours avant de mesurer le taux de CgA (voir rubrique 5.1). Si les taux de CgA et de gastrine ne se sont pas normalisés après la mesure initiale, les mesures doivent être répétées 14 jours après l'arrêt du traitement par inhibiteur de la pompe à protons.

Comme dans tous les traitements à long terme, en particulier lorsque la période de traitement est supérieure à un an, une surveillance régulière des patients est nécessaire.

Excipient à effet notable

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets de l'oméprazole sur la pharmacocinétique des autres substances actives

Substances actives dont l'absorption est dépendante du pH

La diminution de l'acidité intragastrique au cours du traitement avec l'oméprazole peut diminuer ou augmenter l'absorption des substances actives dont l'absorption est dépendante du pH.

Nelfinavir, atazanavir

Les concentrations plasmatiques de l'atazanavir et du nelfinavir diminuent en cas de co-administration avec l'oméprazole.

L'administration concomitante d'oméprazole avec le nelfinavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) a entraîné une diminution de l'exposition moyenne au nelfinavir de 40 % et une diminution de l'exposition moyenne de son métabolite pharmacologiquement actif M8 de 75-90 %. L'interaction pourrait également entraîner une inhibition du CYP2C19.

L'administration concomitante d'oméprazole avec l'atazanavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

L'oméprazole (40 mg en une prise par jour) administré en association avec l'atazanavir 300 mg associé au ritonavir 100 mg, chez des volontaires sains, a entraîné une diminution de 75 % de l'exposition à l'atazanavir. L'augmentation de la posologie de l'atazanavir à 400 mg n'a pas compensé l'impact de l'oméprazole sur l'exposition à l'atazanavir. L'association d'oméprazole (20 mg une fois par jour) avec l'atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg chez des volontaires sains a diminué approximativement de 30 % l'exposition à l'atazanavir en comparaison à l'exposition observée avec l'atazanavir 300 mg/ ritonavir 100 mg une fois par jour administré seul.

Digoxine

Un traitement concomitant par oméprazole (20 mg par jour) et digoxine chez des sujets sains augmente la biodisponibilité de la digoxine de 10 %. La toxicité de la digoxine est rarement rapportée. Cependant, il faut être prudent chez les patients âgés lorsque l'oméprazole est administré à de fortes doses. La surveillance thérapeutique de la digoxine doit alors être renforcée.

Clopidogrel

Dans une étude clinique en cross-over, ont été administrés pendant 5 jours le clopidogrel (dose de charge de 300 mg suivie de 75 mg/jour) seul ou associé à l'oméprazole (80 mg en même temps que le clopidogrel). L'exposition du métabolite actif du clopidogrel a diminué de 46 % (jour 1) et de 42 % (jour 5) quand le clopidogrel et l'oméprazole ont été administrés ensemble. L'inhibition moyenne de l'agrégation plaquettaire (IAP) a été diminuée de 47 % (24 heures) et de 30 % (jour 5) quand le clopidogrel et l'oméprazole ont été administrés ensemble. Dans une autre étude, il a été montré qu'administrer du clopidogrel et de l'oméprazole à des moments différents n'empêche pas leur interaction qui est vraisemblablement induite par l'effet inhibiteur de l'oméprazole sur le CYP2C19. Des données inconsistantes sur les implications cliniques de cette interaction PK/PD en termes d'événements cardiovasculaires majeurs ont été rapportées dans des études observationnelles et cliniques.

Autres substances actives

L'absorption du posaconazole, de l'erlotinib, du kétoconazole et de l'itraconazole est significativement diminuée et l'efficacité clinique peut donc être affaiblie. L'association concomitante du posaconazole et de l'erlotinib avec l'oméprazole doit être évitée.

Substances actives métabolisées par le CYP2C19

L'oméprazole est un inhibiteur modéré du CYP2C19, principal enzyme de métabolisation de l'oméprazole. De ce fait, lors d'une administration concomitante avec des substances actives métabolisées par le CYP2C19, la

métabolisation peut être diminuée et l'exposition systémique de ces substances augmentée. Des exemples de tels médicaments sont la R-warfarine et les autres anti-vitamines K, le cilostazol, le diazépam et la phénytoïne.

Cilostazol

L'oméprazole administré à la dose de 40 mg à des sujets sains dans une étude en cross-over, a augmenté la C_{max} et l'ASC pour le cilostazol de 18 % et 26 % respectivement, et pour l'un de ses métabolites actifs de 29 % et 69 % respectivement.

Phénytoïne

Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques de phénytoïne durant les deux premières semaines qui suivent l'initiation d'un traitement par oméprazole. Si un ajustement de dose de phénytoïne est réalisé, une surveillance et des ajustements de doses successifs peuvent être nécessaires jusqu'à la fin du traitement par oméprazole.

Mécanisme inconnu

Saquinavir

Il résulte de l'administration concomitante d'oméprazole avec du saquinavir/ritonavir une augmentation des concentrations plasmatiques d'environ 70% pour le saquinavir, ceci associé à une bonne tolérance chez les patients infectés par le VIH.

Tacrolimus

L'administration concomitante d'oméprazole augmente les concentrations sériques de tacrolimus. Une surveillance renforcée des concentrations du tacrolimus et de la fonction rénale (clairance de la créatinine) doit être réalisée ainsi qu'un ajustement du dosage du tacrolimus si nécessaire.

Effets des autres substances actives sur la pharmacocinétique de l'oméprazole

Inhibiteurs du CYP2C19 et/ou du CYP3A4

Comme l'oméprazole est métabolisé par CYP2C19 et CYP3A4, des substances actives connues pour inhiber CYP2C19 ou CYP3A4 (telles que la clarithromycine et le voriconazole) peuvent conduire à une augmentation des taux sériques d'oméprazole par diminution de sa métabolisation. L'administration concomitante du voriconazole a entraîné plus d'un doublement de l'exposition à l'oméprazole. L'oméprazole à forte dose a été bien toléré, l'ajustement des doses d'oméprazole n'est généralement pas nécessaire. Cependant, un ajustement de dose peut être nécessaire chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère et si un traitement à long terme est indiqué.

Inducteurs du CYP2C19 et/ou du CYP3A4

Des substances actives connues pour être inductrices du CYP2C19 ou du CYP3A4 ou des deux (comme la rifampicine et le millepertuis) peuvent entraîner une diminution des concentrations plasmatiques d'oméprazole par augmentation de sa métabolisation.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les résultats de trois études épidémiologiques prospectives (plus de 1000 résultats d'expositions) indiquent qu'il n'y a aucun effet indésirable de l'oméprazole lors de la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né. L'oméprazole peut être utilisé lors de la grossesse.

Allaitement

L'oméprazole est excrété dans le lait maternel, mais n'a probablement pas d'influence sur l'enfant s'il est utilisé à dose thérapeutique.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il est peu probable qu'OMEPRAZOLE ARROW affecte l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Des effets indésirables tels qu'étourdissements et troubles visuels peuvent se produire (voir rubrique 4.8). Si cela est le cas, les patients ne doivent pas conduire de véhicules automobiles ou utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents (1-10 % des patients) sont les céphalées, les douleurs abdominales, la constipation, la diarrhée, les flatulences et les nausées/vomissements.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés ou suspectés au cours des essais cliniques de l'oméprazole et depuis sa mise sur le marché. Aucun des effets n'a été dose-dépendant. Les effets indésirables sont classés par fréquence et par classe de système d'organes. La fréquence est définie par la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare $< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Fréquence et classe de système d'organes	Effet indésirable
--	-------------------

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare :	Leucopénie, thrombocytopénie
Très rare :	Agranulocytose, pancytopénie
Affections du système immunitaire	
Rare :	Réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angio-œdème et réaction/choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare :	Hyponatrémie
Très rare :	Hypomagnésémie (voir rubrique 4.4)
Affections psychiatriques	
Peu fréquent :	Insomnie
Rare :	Agitation, confusion, dépression
Très rare :	Agressivité, hallucinations
Affections du système nerveux	
Fréquent :	Céphalées
Peu fréquent :	Étourdissements, paresthésie, somnolence
Rare :	Troubles du goût
Affections oculaires	
Rare :	Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent :	Vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare :	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	
Fréquent :	Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées/vomissements, polypes des glandes fundiques (bénins)
Rare :	Sécheresse buccale, stomatite, candidose gastro-intestinale
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent :	Augmentation des enzymes hépatiques
Rare :	Hépatite avec ou sans ictère
Très rare :	Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients ayant une insuffisance hépatique préexistante
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent :	Dermatite, prurit, rash, urticaire
Rare :	Alopécie, photosensibilité
Très rare :	Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique
Fréquence Indéterminée :	Lupus érythémateux cutané subaigu (voir rubrique 4.4)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Rare :	Arthralgies, myalgies
Très rare :	Faiblesses musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare :	Néphrite tubulo-interstitielle (avec évolution possible vers une insuffisance rénale)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très rare :	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent :	Malaise, œdème périphérique
Rare :	Augmentation de la sudation

Des cas d'atteintes visuelles irréversibles ont été décrits chez un nombre isolé de patients présentant une altération sévère de l'état général et ayant reçu de l'oméprazole par voie intraveineuse, essentiellement à fortes doses, sans qu'un lien de causalité n'ait été établi.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet

indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet
[:https://signalement.social-sante.gouv.fr/](https://signalement.social-sante.gouv.fr/)

4.9. Surdosage

Il y a peu d'information disponible relative aux effets d'un surdosage d'oméprazole chez les humains. Dans la littérature, des doses allant jusqu'à 560 mg ont été décrites, et des administrations de doses uniques orales d'oméprazole allant jusqu'à 2 400 mg (120 fois la dose clinique usuelle recommandée) ont été rapportées de façon occasionnelle. Nausées, vomissements, étourdissements, douleurs abdominales, diarrhées et céphalées ont été rapportés. De même des cas d'apathie, de dépression et de confusion ont été décrits dans des cas isolés.

Les symptômes liés à un surdosage d'oméprazole décrits sont transitoires, et aucun effet grave n'a été rapporté. Le taux d'élimination est resté inchangé (cinétique de premier ordre) avec l'augmentation des doses. Le traitement, s'il est nécessaire, est symptomatique.

Dans des études cliniques, des doses intraveineuses allant jusqu'à 270 mg sur une même journée et jusqu'à 650 mg sur une période de trois jours n'ont pas entraîné d'événements indésirables liés à la dose.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de la pompe à protons, code ATC : A02BC01.

Mécanisme d'action

L'oméprazole est un mélange racémique de deux énantiomères réduisant la sécrétion acide gastrique par un mécanisme d'action spécifiquement ciblé. C'est un inhibiteur spécifique de la pompe à protons dans la cellule pariétale. Il agit rapidement et entraîne un contrôle de la sécrétion acide gastrique par une inhibition réversible, avec une prise journalière.

L'oméprazole est une base faible. Il est concentré et converti en forme active dans l'environnement hautement acide des canalicules intracellulaires des cellules pariétales, où il inhibe l'enzyme H⁺K⁺-ATPase (la pompe à protons). Cette étape finale du processus de formation de l'acidité gastrique est dépendante de la dose et entraîne une inhibition importante à la fois de la sécrétion acide basale et de la sécrétion acide stimulée, quel que soit le stimulus.

Effets pharmacodynamiques

Tous les effets pharmacodynamiques observés peuvent être expliqués par l'effet de l'oméprazole sur la sécrétion acide.

Effet sur la sécrétion d'acide gastrique

L'oméprazole administré par voie intraveineuse produit une inhibition dose dépendante de la sécrétion acide gastrique chez l'homme. Afin d'obtenir immédiatement une réduction de l'acidité intragastrique, similaire à celle observée avec l'administration orale répétée de doses de 20 mg, l'administration d'une première dose de 40 mg par voie intraveineuse est recommandée. Il en résulte une diminution immédiate de l'acidité intragastrique, et une diminution moyenne sur 24 heures d'environ 90 % à la fois pour la perfusion et l'injection intraveineuse.

L'inhibition de la sécrétion acide est liée à l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction de l'oméprazole (ASC) et non à la concentration plasmatique à un temps donné.

Il n'a pas été observé de tachyphylaxie lors du traitement par oméprazole.

Pendant le traitement par des médicaments antisécrétoires, la concentration sérique de gastrine augmente en réaction à la diminution de la sécrétion acide. De même, le taux de CgA augmente à cause de la diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation du taux de CgA peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines.

D'après des données publiées, la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons devrait être interrompue entre 5 jours et 2 semaines avant de mesurer le taux de CgA. Le but est de permettre un retour à la normale des taux de CgA qui auraient été artificiellement augmentés par la prise d'IPP.

Effet sur *H. pylori*

H. pylori est associé à la maladie ulcéreuse gastroduodénale incluant l'ulcère gastrique et l'ulcère duodénal. *H. pylori* est un facteur important dans le développement de la gastrite. *H. pylori* et l'acide gastrique sont des facteurs importants dans le développement de la maladie ulcéreuse gastroduodénale. *H. pylori* est un facteur important dans le développement de la gastrite atrophique, associée à une augmentation du risque de développer un cancer gastrique.

L'éradication de *H. pylori* par l'oméprazole associé à des antibiotiques est associée à des taux élevés de cicatrisation et de rémission à long terme des ulcères gastroduodénaux.

Autres effets liés à l'inhibition acide

Lors d'un traitement à long terme, des kystes glandulaires gastriques ont été observés avec une fréquence légèrement augmentée. Ces modifications sont une conséquence physiologique d'une inhibition prononcée de la sécrétion acide : elles sont bénignes et réversibles.

La diminution de l'acidité gastrique, quelle qu'en soit l'origine y compris l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons, favorise le développement de bactéries intra-gastriques normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Un traitement entraînant la diminution de l'acidité peut conduire à un risque légèrement augmenté d'infections gastro-intestinales, telles que les infections par *Salmonella* et par *Campylobacter*.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Le volume de distribution apparent chez les sujets sains est approximativement de 0,3 L/kg de poids corporel. L'oméprazole est lié à 97 % aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

L'oméprazole est totalement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP). La majeure partie de son métabolisme est dépendante du polymorphisme de l'enzyme CYP2C19, responsable de la formation de l'hydroxy-oméprazole, principal métabolite plasmatique. La partie restante est dépendante d'une autre isoforme spécifique, le CYP3A4, responsable de la formation de sulfone d'oméprazole. Du fait de la forte affinité de l'oméprazole pour le CYP2C19, il existe potentiellement une inhibition compétitive et des interactions médicamenteuses métaboliques avec d'autres substrats du CYP2C19. En revanche, l'oméprazole n'a pas le potentiel d'inhiber le métabolisme d'autres substrats du CYP3A4 du fait de sa faible affinité pour le CYP3A4.

De plus, l'oméprazole n'a pas d'effet inhibiteur sur les principales enzymes CYP.

Environ 3 % de la population caucasienne et 15-20 % de la population asiatique possèdent une enzyme CYP2C19 peu fonctionnelle et sont appelés métaboliseurs lents. Chez ces individus, le métabolisme de l'oméprazole est probablement principalement réalisé par le CYP3A4. Après des administrations répétées de doses uniques journalières de 20 mg d'oméprazole, l'aire sous la courbe (ASC) moyenne a été de 5 à 10 fois supérieure chez les métaboliseurs lents que chez les sujets ayant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle (métaboliseurs rapides). Les pics de concentrations plasmatiques moyens étaient également de 3 à 5 fois plus élevés. Ceci n'a pas d'implication sur la posologie quotidienne de l'oméprazole.

Élimination

La clairance plasmatique totale est d'environ 30-40 L/h après une dose unique. La demi-vie d'élimination plasmatique de l'oméprazole est habituellement inférieure à 1 heure après une administration quotidienne unique et répétée. L'oméprazole est éliminé complètement du plasma entre 2 administrations sans tendance à l'accumulation pour une administration quotidienne. Près de 80 % de l'administration d'une dose est excrété sous forme de métabolites dans les urines, le reste dans les fèces, provenant principalement de la sécrétion biliaire.

L'aire sous la courbe d'oméprazole (ASC) augmente avec des administrations répétées. Cette augmentation est dose-dépendante et résulte en une relation non linéaire dose - ASC après administrations répétées. Cet effet temps- et dose-dépendant est dû à une diminution du premier passage hépatique et de la clairance systémique, probablement lié à une inhibition de l'enzyme CYP2C19 par l'oméprazole et/ou ses métabolites (ex : sulfone).

Il n'a pas été mis en évidence d'effet sur la sécrétion acide gastrique par les métabolites de l'oméprazole.

Populations spécifiques

Insuffisants hépatiques

Le métabolisme de l'oméprazole des patients présentant une insuffisance hépatique est altéré, entraînant une augmentation de l'aire sous la courbe. L'oméprazole ne montre pas de tendance à l'accumulation avec une seule prise par jour.

Insuffisants rénaux

La pharmacocinétique de l'oméprazole, incluant la biodisponibilité systémique et le taux d'élimination n'est pas modifiée chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Les sujets âgés

Le métabolisme de l'oméprazole est légèrement réduit chez le sujet âgé (75-79 ans).

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études chez le rat traité à long terme avec de l'oméprazole ont montré une hyperplasie des cellules ECL gastriques et des tumeurs carcinoïdes. Ces modifications sont le résultat d'une hypergastrinémie prolongée, secondaire à l'inhibition acide. Des observations similaires ont été faites après traitement avec des antagonistes du

récepteur H2, des inhibiteurs de la pompe à protons, et après fundectomie partielle. De ce fait, ces changements ne résultent pas d'un effet direct d'une quelconque substance active individuelle.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Edétate de sodium, hydroxyde de sodium.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

Avant ouverture : 2 ans.

Après reconstitution : la solution doit être utilisée immédiatement.

Toutefois la stabilité physicochimique de la solution reconstituée dans le glucose 5 % a été démontrée pendant 6 heures.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas +25 °C, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

40 mg en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (chlorobutyle) et une capsule (aluminium) type flip-off. Boite de 1 ou 5 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Préparation de la perfusion

La solution est reconstituée par mélange du contenu du flacon à 100 mL de glucose 5 % pour injection. La solution doit être utilisée immédiatement.

Une fois reconstituée, la solution ne doit être ni mélangée, ni co-administrée sur la même ligne de perfusion avec aucun autre soluté massif ou autre médicament.

1. Au moyen d'une seringue, aspirer 5 mL de la solution de glucose 5 %.
2. Introduire ce volume dans le flacon de poudre d'oméprazole et mélanger jusqu'à dissolution complète.
3. Aspirer la solution obtenue.
4. Transférer cette solution dans le flacon ou la poche pour perfusion.
5. Répéter les étapes 1 à 4 de façon à s'assurer que tout le produit a été transféré.

Méthode alternative

1. Au moyen d'un set de transfert, brancher l'une des entrées sur la poche. Connecter l'autre entrée sur le flacon de poudre.
2. Dissoudre la poudre en pompant la solution (glucose).
3. S'assurer que la poudre est bien dissoute et réinjecter dans la poche. Déconnecter le flacon vide et l'aiguille de la poche pour perfusion.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EUGIA PHARMA (MALTA) LTD

VAULT 14, LEVEL 2,
VALLETTA WATERFRONT,
FLORIANA, FRN 1914,
MALTE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 378 500 7 0 : 40 mg de poudre en flacon (verre), boîte de 1.
- 34009 378 501 3 1 : 40 mg de poudre en flacon (verre), boîte de 5.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[A compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II.