RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT****DAFRAZOL® IV***Oméprazole***1.1 Dosage**

40 mg (4 mg/ml après reconstitution avec le solvant inclus)

1.2 Forme pharmaceutique

Poudre et solvant pour solution pour injection

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de poudre pour solution pour injection contient 42,6 mg d'oméprazole sodique, correspondant à 40 mg d'oméprazole.

Après reconstitution avec le solvant, 1 ml contient 4,26 mg d'oméprazole sodique, correspondant à 4 mg d'oméprazole.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION

Poudre et solvant pour solution pour injection.

Poudre: blanc à presque blanc

Solvant: solution incolore

Solution après reconstitution du flacon de poudre avec l'ampoule de solvant: solution limpide, incolore à jaune pâle

4. DONNÉES CLINIQUES**4.1 Indications thérapeutiques**

Dafrazol® IV par voie intraveineuse est indiqué chez les adultes en alternative au traitement par voie orale dans:

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 d'*Helicobacter pylori* dans l'ulcère gastroduodénal
- 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'oesophagite par reflux
- Traitement d'entretien des patients après cicatrisation d'une oesophagite par reflux
- Traitement du reflux gastro-oesophagien symptomatique
- Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes: En alternative au traitement par voie orale

- Chez les patients pour lesquels la voie orale n'est pas appropriée, 40 mg de Dafrazol® IV est recommandé une fois par jour.
- Chez les patients souffrant d'un syndrome de Zollinger-Ellison, la dose initiale recommandée de Dafrazol® IV 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.

Insuffisants rénales

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

Insuffisants hépatiques

Une dose journalière de 10 mg-20 mg peut être suffisante chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

- La poudre de Dafrazol® IV est reconstituée avec le solvant Dafrazol® IV en une solution pour injection intraveineuse.
- Après reconstitution, l'injection doit être administrée lentement au moins pendant 2 minutes avec un débit maximum de 4 ml par minute
- Pour les instructions concernant la reconstitution du produit avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'oméprazole, 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.

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'administration concomitante de l'atazanavir avec des inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas recommandée. 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 anti-sécrétoires 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 à long terme 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 ou 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. La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. Par précaution, l'utilisation concomitante d'oméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée.
- Une hypomagnésémie sévère a été rapportée chez les patients traités avec 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. Des manifestations graves d'hypomagnésémie, comme fatigue, tétanie, délire, convulsions, sensations de vertiges et arythmie ventriculaire peuvent survenir, mais elles peuvent débuter insidieusement et être négligées. Chez la plupart des patients atteints, l'hypomagnésémie s'améliorait après apport de magnésium et arrêt de l'IPP. Une hypomagnésémie sévère peut conduire à une hypocalcémie. Une hypomagnésémie peut également être associée à une hypokaliémie.
- Pour les patients qui requièrent un traitement prolongé par IPP ou qui prennent des IPP avec de la digoxine ou des médicaments susceptibles de causer une hypomagnésémie (ex. les diurétiques), les professionnels de santé doivent envisager de mesurer les concentrations de magnésium avant de débuter le traitement par IPP et cela périodiquement pendant le traitement.
- Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à fortes doses et pendant de longues périodes (> 1 an), peuvent légèrement augmenter le risque de fracture de la hanche, du poignet et du rachis, principalement chez les patients âgés ou en présence d'autres facteurs de risque reconnus.

- 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 due en partie à d'autres facteurs de risque.
- Les patients à risque d'ostéoporose doivent recevoir des soins en fonction des recommandations cliniques en vigueur et ils doivent recevoir un apport adéquat de vitamine D et de calcium.
- Lupus érythémateux 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 Dafrazol® IV. 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 des tests de laboratoire. Une augmentation du taux de chromogranine A (CgA) peut interférer avec un dépistage de tumeur neuroendocrinienne. Pour éviter cette interférence, le traitement par l'oméprazole doit être arrêté au moins 5 jours avant la mesure de CgA. Les mesures doivent être répétées 14 jours après l'arrêt du traitement avec l'oméprazole si les niveaux de CgA et de gastrine ne sont pas normalisés après 5 jours.

Population pédiatrique

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

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 pourrait diminuer ou augmenter l'absorption des substances actives dont l'absorption est dépendante du pH gastrique.

- **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.

L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) a entraîné une diminution

de l'exposition moyenne au nelfinavir d'approximativement 40% et une diminution de l'exposition moyenne de son métabolite pharmacologiquement actif M8 d'approximativement 75-90%. L'interaction peut également entraîner une inhibition du CYP2C19.

L'administration concomitante d'oméprazole avec l'atazanavir n'est pas recommandée.

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.

- **Digoxine**

Un traitement concomitant par oméprazole (20 mg par jour) et digoxine chez des sujets sains augmentait 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**

Les résultats d'études chez des sujets sains ont montré une interaction pharmacocinétique (PK)/pharmacodynamique (PD) entre le clopidogrel (300 mg en dose de charge/75 mg par jour en dose de maintien) et l'oméprazole (80 mg par jour p.o) entraînant une exposition diminuée au métabolite actif du clopidogrel de 46% en moyenne, et entraînant une diminution de l'inhibition maximale (induite par l'ADP) de l'agrégation plaquettaire de 16% en moyenne. Par précaution, l'utilisation concomitante d'oméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée.

- **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'administration 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 antivitamines 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.

- **Méthotrexate**

Lorsque le méthotrexate est administré en association avec des inhibiteurs de la pompe à protons, on a rapporté une augmentation des taux de méthotrexate chez certains patients. Lors de l'administration de méthotrexate à fortes doses, il peut être nécessaire d'envisager un arrêt temporaire de l'oméprazole.

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 taux sériques d'oméprazole par augmentation de sa métabolisation.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Des études sur les animaux avec le mélange racémique oméprazole n'indiquent pas d'effet au niveau de la fertilité.

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 doses thérapeutiques.

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

Il est peu probable que oméprazole affecte l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Des effets indésirables tels qu'étourdissements et troubles visuels peuvent se produire. Si cela est le cas, les patients ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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.

La fréquence est définie par la convention suivante:

- très fréquent ($\geq 1/10$)
- fréquent ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
- peu fréquent ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)
- rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)
- très rare ($< 1/10,000$)
- fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Résumé tabulé des effets indésirables

Classe de système d'organes et fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare:	Leucopénie, thrombocytopénie
Très rare:	Agranulocytose, pancytopenie
Affections du système immunitaire	
Rare:	Réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angio-oedème et réaction/choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare:	Hyponatrémie
Fréquence indéterminée:	Hypomagnésémie
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:	Perturbation du goût
Affections oculaires	
Rare:	Vision trouble

Classe de système d'organes et fréquence	Effet indésirable
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 de la glande fundique (bénins)
Rare:	Sécheresse buccale, stomatite, candidose gastro-intestinale
Fréquence indéterminée:	Colite microscopique
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
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent:	Fracture de la hanche, du poignet ou du rachis
Rare:	Arthralgies, myalgies
Très rare:	Faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare:	Néphrite interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très rare:	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent:	Malaise, oedème 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 de médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

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.

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.

Les symptômes liés à un surdosage d'oméprazole décrits étaient 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.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour les troubles liés à l'acidité, 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

Effet sur la sécrétion 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 intra-gastrique, 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 intra-gastrique, 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.

Effet sur *H. pylori*

H. pylori est associé à la maladie ulcéreuse gastro-duodénale 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.

Les bithérapies ont été testées et se sont avérées moins efficaces que les trithérapies. Ils pourraient cependant être envisagés dans les cas où une hypersensibilité connue empêche l'utilisation de toute triple association.

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* et, chez les patients hospitalisés, également une éventuelle infection par *Clostridium difficile*.

Pendant le traitement avec des médicaments antisécrétoires, la gastrine sérique augmente en réponse à la diminution de la sécrétion acide. La CgA augmente également en raison de la diminution de l'acidité gastrique. Le niveau élevé de CgA peut interférer avec des investigations pour les tumeurs neuroendocriniennes. Des rapports de la littérature suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons doivent être interrompus entre 5 jours et 2 semaines avant les mesures de CgA. Cela permet aux niveaux de CgA, qui pourraient être faussement élevés après un traitement par IPP, de revenir à la plage de référence.

Une augmentation du nombre de cellules ECL, en relation possible avec l'augmentation des niveaux sériques de gastrine, a été observée chez quelques patients (enfants et adultes) traités à long terme avec l'oméprazole. Les résultats sont considérés comme n'ayant aucune signifiante clinique.

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 non 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 de l'oméprazole.

Elimination

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.

Linéarité/non-linéarité

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 métabolisme de premier passage 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 n'a pas montré de tendance à l'accumulation avec une seule prise par jour.

Insuffisants rénales

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 pendant sa durée de vie 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Flacon de substance active

- Hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH).

Ampoule de solvant

- Monohydrate d'acide citrique,
- Macrogol 400,

- Eau pour injection.

6.2 Incompatibilités

Dafrazol® IV ne doit pas être mélangé avec d'autres produits que ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Stabilité et conditions de conservation

Durée de conservation : 3 ans

Conditions de conservation : Conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

6.4 Précautions particulières de conservation

La solution reconstituée: La stabilité physico-chimique après reconstitution de la solution a été démontrée pendant 4 heures à 25°C et pendant 12 heures à 2°C - 8°C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, à moins qu'il ne soit reconstitué sous des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.5 Nature du conditionnement primaire et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de poudre: Flacon de 12 ml contenant la substance sèche, en verre incolore, type I, fermé par un bouchon en bromobutyl et capsule en aluminium.

Ampoule de solvant: Ampoule avec 10 ml de solvant: en verre incolore hydrolytique classe I.
Boîte en carton avec plateau en plastique portant le flacon et l'ampoule, notice.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Dafrazol® IV solution pour injection est obtenue en dissolvant le lyophilisat avec le solvant l'accompagnant. Aucun autre solvant ne doit être utilisé.

La stabilité de l'oméprazole est influencée par le pH de la solution pour injection ce qui explique pourquoi aucun autre solvant ou quantité ne doit être utilisé pour la dilution.

Utiliser uniquement des solutions claires, sans couleur ou très légèrement jaune marron. Ne pas utiliser lorsque la solution présente une couleur marron.

Préparation

Note: Les étapes 1 à 5 devront être réalisées immédiatement les unes après les autres

1. Avec une seringue prélever tout le solvant de l'ampoule (10 ml).
2. Ajouter 5 ml de ce solvant dans l'ampoule contenant le lyophilisat d'oméprazole.
3. Retirer autant que possible l'air contenu dans l'ampoule avec la seringue afin de faciliter l'ajout du reste du solvant.
4. Ajouter le reste de solvant dans l'ampoule en s'assurant que la seringue est vide.
5. Remuer et secouer l'ampoule pour s'assurer que le lyophilisat d'oméprazole est dissout.

Après reconstitution, l'injection doit être administrée lentement au moins sur une période de 2 minutes 30 avec un débit maximum de 4 ml par minute.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

- **Note**

Pour une utilisation dans les fluides de perfusion (chlorure de sodium 9 mg / ml (0,9%) ou solution de glucose 50 mg / ml (5%), la préparation, l'utilisation, la durée et les conditions de conservation d'utilisation sont de la responsabilité du professionnel de santé / de l'utilisateur

7. INSCRIPTION À UNE LISTE DES SUBSTANCES VÉNÉNEUSES

Liste II

8. FABRICANT

Anfarm Hellas S.A., 61st km. Nat. Rd. Athens, Lamia, Schimatari Viotias, 32009, Grèce.

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

Dafra Pharma GmbH, Mühlenberg 7, 4052 Bâle, Suisse.

10. DATE DE LA DERNIÈRE RÉVISION DU TEXTE

01/2020