

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Losec 40 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning innehåller omeprazolnatrium 42,6 mg motsvarande omeprazol 40 mg. 1 ml färdigberedd injektionslösning innehåller omeprazolnatrium 4,26 mg motsvarande omeprazol 4 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning (Pulver till injektionsvätska; och Vätska till injektionsvätska)

pH 8,8 till 9,2

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Losec för intravenös användning är indicerad för vuxna som ett alternativ till peroral behandling vid:

- Behandling av duodenalsår
- Förebyggande mot recidiverande duodenalsår
- Behandling av ventrikelsår
- Förebyggande mot recidiverande ventrikelsår
- Eradikering av *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) i kombination med lämplig antibiotikaterapi vid behandling av peptiska sår
- Behandling av NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår
- Förebyggande mot NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår hos riskpatienter
- Behandling av refluxesofagit
- Långtidsbehandling av patienter med läkt refluxesofagit
- Behandling av symtomatisk gastroesofageal refluxsjukdom
- Behandling av Zollinger-Ellisons syndrom

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Alternativ till peroral behandling

Losec IV 40 mg en gång dagligen rekommenderas till patienter då användning av peroral medicinering är olämplig. För patienter med Zollinger-Ellisons syndrom rekommenderas en initial dos av intravenöst givet Losec på 60 mg dagligen. Högre doser kan vara nödvändiga och dosen bör anpassas individuellt. När dosen överskrider 60 mg dagligen, bör dosen delas upp och tas två gånger dagligen.

Speciella patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

För patienter med nedsatt leverfunktion bör det räcka med en daglig dos på 10-20 mg (se avsnitt 5.2).

Äldre

Dosjustering är inte nödvändig för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Erfarenheten av Losec med intravenös användning till barn är begränsad.

Administreringssätt

Losec injektionsvätska, lösning får endast ges som intravenös injektion och får inte tillsättas till infusionslösningar. Den färdigberedda injektionslösningen ska ges långsamt under minst 2,5 minuter med en maxhastighet av 4 ml per minut. För instruktioner om beredning av produkten före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, substituerade benzimidazoler eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Liksom andra protonpumpshämmare (PPI), ska inte omeprazol användas tillsammans med nelfinavir (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Om något alarmsymtom uppträder (till exempel, markant oavsiktlig viktninskning, upprepade kräkningar, dysfagi, hematemes eller melaena) samtidigt som ett misstänkt eller påvisat magsår, ska malignitet uteslutas eftersom behandling kan dölja symtom och fördröja diagnosen.

Samtidig administrering av atazanavir och protonpumpshämmare rekommenderas ej (se avsnitt 4.5). Om kombinationen av atazanavir med en protonpumpshämmare bedöms oundviklig rekommenderas noggrann klinisk övervakning (till exempel viral load), i kombination med en ökning av dosen atazanavir till 400 mg med 100 mg ritonavir; 20 mg omeprazol bör inte överskridas.

Omeprazol, liksom alla syrablockerande läkemedel, kan reducera absorptionen av vitamin B₁₂ (cyanokobalamin) på grund av hypo- eller aklorhydri. Detta ska beaktas hos patienter med reducerade fettlager eller riskfaktorer för reducerad vitamin B₁₂-absorption som står på långtidsterapi.

Omeprazol är en hämmare av enzymet CYP2C19. När behandling med omeprazol påbörjas eller avslutas bör risken för interaktion med läkemedel som metaboliseras via CYP2C19 beaktas. En interaktion mellan clopidogrel och omeprazol har observerats (se avsnitt 4.5). Den kliniska relevansen av denna interaktion är oklar. Som en försiktighetsåtgärd bör samtidig användning av omeprazol och clopidogrel undvikas.

Behandling med protonpumpshämmare kan leda till en något ökad risk för gastrointestinala infektioner, såsom *Salmonella* eller *Campylobacter* och hos intagna patienter möjligen även *Clostridium difficile* (se avsnitt 5.1).

Allvarlig hypomagnesemi har rapporterats hos patienter som behandlats med protonpumpshämmare såsom omeprazol. Patienterna hade behandlats under minst tre månader och i de flesta fall under ett år. Allvarliga tecken på hypomagnesemi såsom utmattnings, tetani, delirium, konvulsioner, yrsel och ventrikulär arytmi kan förekomma, men symtomen kan komma smygande och kan därför förbises. De flesta patienter med hypomagnesemi förbättrades efter substitutionsbehandling med magnesium och genom att avbryta behandlingen med protonpumpshämmare.

När patienter förväntas behandlas med protonpumpshämmare under längre tid eller när patienter tar protonpumpshämmare i kombination med digoxin eller andra läkemedel som kan orsaka hypomagnesemi (t.ex. diuretika) bör magnesiumnivåerna mätas innan behandling med protonpumpshämmare påbörjas och följas under behandlingen.

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR), inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i mycket sällsynta och sällsynta fall i samband med omeprazolbehandling.

Protonpumpshämmare, särskilt om de används i höga doser och under längre tid (över 1 år), kan leda till en något ökad risk för höft-, handleds- och kotfrakturer, framför allt hos äldre eller hos patienter med andra kända riskfaktorer. Observationella studier tyder på att protonpumpshämmare kan öka den totala risken för frakturer med 10-40 %. Denna ökning kan delvis bero på andra riskfaktorer. Patienter med risk för osteoporos ska behandlas enligt gällande kliniska riktlinjer och ett adekvat intag av vitamin D och kalcium ska tillgodoses.

Subakut kutan lupus erythematosus (SCLE)

Protonpumpshämmare är förknippade med mycket sällsynta fall av SCLE. Om lesioner uppstår, särskilt på solexponerade hudområden, och om dessa åtföljs av artralgi, ska patienten söka vård snarast och läkaren ska överväga att sätta ut Losec. SCLE efter föregående behandling med en protonpumpshämmare kan öka risken för SCLE med andra protonpumpshämmare.

Interferens med laboratorietester

Ökad kromogranin A (CgA)-nivå kan störa undersökningar för neuroendokrina tumörer. För att undvika denna störning ska behandling med omeprazol avbrytas minst fem dagar före CgA-mätningar (se avsnitt 5.1). Om nivåerna av CgA och gastrin inte har återgått till referensintervallet efter den första mätningen ska mätningarna upprepas 14 dagar efter att behandlingen med protonpumpshämmare avbröts.

Nedsatt njurfunktion

Akut tubulointerstitiell nefrit har observerats hos patienter som tar omeprazol och kan inträffa när som helst under behandlingen med omeprazol (se avsnitt 4.8). Akut tubulointerstitiell nefrit kan leda till njursvikt. Behandlingen med omeprazol ska avslutas vid misstanke om akut tubulointerstitiell nefrit och lämplig behandling ska påbörjas omedelbart.

Som vid all långtidsbehandling, speciellt vid behandlingsperioder längre än 1 år, bör patienten hållas under regelbunden kontroll.

Losec innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av omeprazol på andra aktiva substansers farmakokinetik

Aktiva substanser med pH-beroende absorption

Den minskade intragastriska surhetsgraden under behandling med omeprazol kan öka eller minska absorptionen av aktiva substanser med pH-beroende absorption.

Nelfinavir, atazanavir

Plasmanivåerna av nelfinavir och atazanavir minskar vid samtidig administrering av omeprazol.

Samtidig administrering av omeprazol med nelfinavir är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering av omeprazol (40 mg en gång dagligen) reducerade exponeringen för nelfinavir i

medeltal med cirka 40 % och exponeringen av den farmakologiskt aktiva metaboliten M8 med i medeltal cirka 75-90 %. Interaktionen kan även bero på hämning av CYP2C19.

Samtidig administrering av omeprazol med atazanavir rekommenderas ej (se avsnitt 4.4). Samtidig administrering av omeprazol (40 mg en gång dagligen) och atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg till friska frivilliga resulterade i 75 % minskning av atazanavirexponeringen. En ökning av atazanavirdosen till 400 mg kompenserade inte för omeprazols inverkan på exponeringen av atazanavir. Samtidig administrering av omeprazol (20 mg en gång dagligen) med atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg till friska frivilliga resulterade i cirka 30 % minskad exponering av atazanavir jämfört med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg en gång dagligen.

Digoxin

Samtidig behandling av friska frivilliga med omeprazol (20 mg dagligen) och digoxin ökade biotillgängligheten av digoxin med 10 %. Digoxintoxicitet är sällsynt. Försiktighet bör dock iaktas när omeprazol ges i höga doser till äldre patienter. Therapeutic Drug Monitoring (dosering efter läkemedelskoncentration i blodet) av digoxin bör då förstärkas.

Clopidogrel

Resultat från studier på friska frivilliga har visat farmakokinetisk(PK)/farmakodynamisk (PD) interaktion mellan klopidogrel (300 mg startdos /75 mg daglig underhållsdos) och omeprazol (80 mg dagligen peroralt). Detta resulterade i reducerad exponering av den aktiva metaboliten klopidogrel på i medeltal 46 % och en maximal hämning av (ADP inducerad) aggregation av blodplättar på i medeltal 16 %.

Inkonsistenta data på de kliniska implikationerna av PK/PD interaktioner på omeprazol i termer av större kardiovaskulära effekter har rapporterats från både observationsstudier och kliniska studier. För säkerhetsskull bör samtidig användning av omeprazol och klopidogrel undvikas(se avsnitt 4.4).

Andra aktiva substanser

Absorptionen av posakonazol, erlotinib, ketokonazol och itraconazol reduceras signifikant och således kan den kliniska effekten försämrats. För posakonazol och erlotinib bör samtidig användning undvikas.

Aktiva substanser som metaboliseras av CYP2C19

Omeprazol är en måttlig hämmare av CYP2C19, det viktigaste omeprazolmetaboliserande enzymet. Därför kan metabolismen av samtidigt intag av läkemedel som också metaboliseras av CYP2C19 minska och den systemiska exponeringen för dessa läkemedel öka. Exempel på sådana läkemedel är R-warfarin och andra vitamin K-antagonister, cilostazol, diazepam och fenytoin.

Cilostazol

Omeprazol, givet i doser om 40 mg till friska frivilliga i en crossover-studie, ökade C_{max} respektive AUC för cilostazol med 18 % respektive 26 %, och för en av dess aktiva metaboliter med 29 % respektive 69 %.

Fenytoin

Kontroll av plasmakoncentrationen av fenytoin rekommenderas under de första två veckorna efter inledd omeprazolbehandling och, om justering av fenytoindosen görs, bör kontroll och ytterligare dosjustering göras efter avslutad omeprazolbehandling.

Okänd mekanism

Sakvinavir

Samtidig administrering av omeprazol med sakvinavir/ritonavir resulterade i ökade plasmanivåer upp till 70 % för sakvinavir, associerat med god tolerabilitet hos HIV-infekterade patienter.

Takrolimus

Samtidig administration av omeprazol kan ge ökade serumnivåer av takrolimus. En förstärkt monitorering av takrolimuskoncentrationen samt renal funktion (kreatininclearance) bör utföras, och doseringen av takrolimus bör justeras vid behov.

Metotrexat

När metotrexat ges tillsammans med protonpumpshämmare har metotrexatnivåerna rapporterats öka hos vissa patienter. Vid administrering av höga doser metotrexat kan ett tillfälligt uppehåll i omeprazolbehandlingen behöva övervägas.

Effekter av andra aktiva substanser på omeprazols farmakokinetik

Hämmare av CYP2C19 och/eller CYP3A4

Eftersom omeprazol metaboliseras av CYP2C19 och CYP3A4 kan aktiva substanser som man vet hämmar CYP2C19 eller CYP3A4 (såsom klaritromycin och vorikonazol) leda till ökade plasmakoncentrationer av omeprazol genom att minska hastigheten med vilken omeprazol metaboliseras. Samtidig behandling med vorikonazol resulterade i mer än en fördubbling av omeprazolexponeringen. Eftersom höga doser av omeprazol har tolererats väl behöver vanligen ingen justering av dosen omeprazol göras. Dosjustering bör dock övervägas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion och om långtidsbehandling krävs.

Inducera av CYP2C19 och/eller CYP3A4

Aktiva substanser som man vet inducerar CYP2C19 eller CYP3A4 eller båda (såsom rifampicin och johannesört) kan ge minskade plasmakoncentrationer av omeprazol genom att metabolismen av omeprazol ökar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Resultat från tre prospektiva epidemiologiska studier (mer än 1 000 exponerade) tyder inte på skadliga effekter av omeprazol på graviditeten eller på fostrets/det nyfödda barnets hälsa. Omeprazol kan användas under graviditet.

Amning

Omeprazol passerar över i bröstmjolk, men det är inte troligt att barnet påverkas vid terapeutiska doser.

Fertilitet

Djurstudier med den racemiska blandningen av omeprazol tyder inte på några effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Losec påverkar sannolikt inte förmågan att köra bil eller använda maskiner. Biverkningar såsom yrsel och synstörningar kan förekomma (se avsnitt 4.8). Patienter som får denna påverkan bör inte köra bil eller hantera maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna (1-10 % av patienterna) är huvudvärk, magsmärtor, förstoppning, diarré, gasbildning och illamående/kräkningar.

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR), inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), har rapporterats i samband med omeprazolbehandling (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har identifierats eller misstänkts vid kliniska prövningar eller efter att omeprazol kom ut på marknaden. Inga biverkningar är dosrelaterade. Biverkningarna som listas nedan har klassificerats efter frekvens och organsystem. Frekvenskategorier definieras på följande sätt:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem/frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	
Sällsynta:	Leukopeni, trombocytopeni
Mycket sällsynta:	Agranulocytos, pancytopeni
Immunsystemet	
Sällsynta:	Överkänslighetsreaktioner såsom feber, angioödem och anafylaktisk reaktion/chock
Metabolism och nutrition	
Sällsynta:	Hyponatremi
Ingen känd frekvens:	Hypomagnesemi; svår hypomagnesemi kan resultera i hypokalcemi. Hypomagnesemi kan också associeras med hypokalemi.
Psykiska störningar	
Mindre vanliga:	Sömnbesvär
Sällsynta:	Agitation, förvirring, depression
Mycket sällsynta:	Aggression, hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga:	Huvudvärk
Mindre vanliga:	Yrsel, parestesier, dåsighet
Sällsynta:	Smakförändringar
Ögon	
Sällsynta:	Dimsyn
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga:	Vertigo
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Sällsynta:	Bronkospasm
Magtarmkanalen	
Vanliga:	Buksmärtor, förstoppning, diarré, gasbildning, illamående/kräkningar Funduskörtelpolyper (godartade)
Sällsynta:	Muntorrhet, stomatit, gastrointestinal candida
Ingen känd frekvens:	Mikroskopisk kolit
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga:	Ökade leverenzzymer
Sällsynta:	Hepatit med eller utan gulsot
Mycket sällsynta:	Leversvikt, encefalopati hos leversjuka patienter
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga:	Dermatit, klåda, hudutslag, urtikaria
Sällsynta:	Håravfall, fotosensibilitet, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Mycket sällsynta:	Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (TEN)
Ingen känd frekvens:	Subakut kutan lupus erythematosus (se avsnitt 4.4)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mindre vanliga:	Höft-, handleds- eller ryggradsfrakturer
Sällsynta:	Artralgi, myalgi
Mycket sällsynta:	Muskeltrötthet
Njurar och urinvägar	
Sällsynta:	Tubulointerstitiell nefrit (med eventuell progression till njursvikt)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mycket sällsynta:	Gynekomasti

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mindre vanliga:	Sjukdomskänsla, perifera ödem
Sällsynta:	Ökad svettning

Hos svårt sjuka patienter har i enstaka fall irreversibla synstörningar rapporterats vid behandling med höga doser av omeprazol givet som intravenös injektion. Inget orsakssamband har dock kunnat fastställas.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns begränsat med information om effekterna av överdosering med omeprazol. I litteraturen har doser upp till 560 mg beskrivits och det finns enstaka rapporter på oral singeldos på upp till 2 400 mg omeprazol (120 gånger den vanliga rekommenderade kliniska dosen). Illamående, kräkningar, yrsel, magsmärtor, diarré och huvudvärk har rapporterats. Även apati, depression och förvirring har beskrivits i enstaka fall.

Symtomen som har beskrivits har varit övergående, och inga allvarliga fall har rapporterats. Utsöndringshastigheten var oförändrad (första gradens kinetik) med ökade doser. Om behandling krävs ska den vara symtomatisk.

Intravenösa doser på upp till 270 mg på en dag och upp till 650 mg under en tredagarsperiod har getts i kliniska studier utan några dosrelaterade biverkningar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid syrerelaterade symtom, protonpumpshämmare, ATC-kod: A02BC01

Verkningsmekanism

Omeprazol är ett racemat av två enantiomerer som hämmar syrasekretionen i ventrikeln genom en målstyrd verkningsmekanism och hämmar specifikt syrapumpen i parietalcellen. Det ger en snabb insättande effekt och effekten på syrasekretionen är reversibel vid daglig administration.

Omeprazol är en svag bas som koncentreras och omvandlas till aktiv form i den mycket sura miljön i parietalcellens sekretoriska kanaler, där den hämmar enzymet H^+/K^+-ATP as - syrapumpen. Effekten av det sista steget i syrasekretionsprocessen är dosberoende och ger mycket effektiv hämning av såväl basal som stimulerad syrasekretion, oberoende av stimuleringstyp.

Farmakodynamiska effekter

Alla påvisade farmakodynamiska effekter härrör från omeprazols effekt på syrasekretionen.

Effekt på magsyrasekretionen

Omeprazol intravenöst ger en dosberoende hämning av magsyrasekretionen hos människa. Det rekommenderas att en första dos av 40 mg intravenöst ges för att omedelbart uppnå en liknande

minskning av den intragastriska surhetsgraden som man får vid upprepad peroral dosering av 20 mg. Då uppnås en omedelbar minskning av den intragastriska surhetsgraden och det ger en minskning på i medeltal 90 % under 24 timmar för både i.v. injektion och i.v. infusion.

Hämningen av syrasekretionen är korrelerad till ytan under plasmakoncentrationskurvan (AUC), och inte till den aktuella plasmakoncentrationen av omeprazol.

Ingen takyfylaxi har påvisats under behandling med omeprazol.

Effekt på *H. pylori*

H. pylori associerat med peptiska magsår, inkluderat duodenal- och ventrikelsår. *H. pylori* är den viktigaste orsaken till gastrit. *H. pylori* är tillsammans med magsyra den viktigaste orsaken till att utveckla peptiska magsår. *H. pylori* är den viktigaste orsaken till att utveckla atrofisk gastrit vilket möjligen kan ge en ökad risk att utveckla magcancer.

Eradikering av *H. pylori* med omeprazol och antimikrobiella läkemedel ger läkning och långtidsremission av peptiskt magsår.

Andra effekter relaterade till syrahämningen

Vid långtidsbehandling har en något ökad frekvens av glandulära cystor i ventrikeln rapporterats. Dessa förändringar är fysiologiska och en konsekvens av uttalad hämning av syrasekretionen. De är godartade och synes vara reversibla.

Minskad surhetsgrad i magen oavsett orsak, inklusive användning av protonpumpshämmare, ökar frekvensen av magbakterier som normalt finns i mage-tarm. Behandling med syrareducerande läkemedel kan leda till en något ökad risk för gastrointestinala infektioner, såsom *Salmonella* och *Campylobacter* och hos intagna patienter möjligen även *Clostridium difficile*.

Under behandling med antisekretoriska produkter ökar gastrin i serum som svar på den minskade syrasekretionen. Dessutom ökar CgA på grund av en sänkt gastrisk surhetsgrad. Den ökade CgA-nivån kan störa undersökningar för neuroendokrina tumörer.

Tillgängliga publicerade data tyder på att behandling med protonpumphämmare ska avbrytas mellan 5 dagar och 2 veckor före CgA-mätningar. Detta gör det möjligt för CgA-nivåerna, som kan vara falskt förhöjda efter PPI-behandling, att återgå till referensintervallet.

Ett ökat antal ECL celler, troligtvis relaterade till ökad nivå av serumgastrin, har observerats hos vissa patienter (både barn och vuxna) under långtidsbehandling med omeprazol. Dessa fynd har bedömts sakna klinisk relevans.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Distributionsvolymen hos friska försökspersoner är cirka 0,3 l/kg kroppsvikt. Omeprazol är proteinbundet till 97 %.

Metabolism

Omeprazol metaboliseras fullständigt av cytokrom P450-systemet (CYP). Huvuddelen av dess metabolism är beroende av det polymorfa CYP2C19 som ansvarar för formationen av hydroxyomeprazol som är huvudmetaboliten i plasma. Den återstående delen är beroende av en annan isoform, CYP3A4, som ansvarar för formationen av omeprazolsulfon. Som en konsekvens av hög affinitet mellan omeprazol och CYP2C19, är kompetitiv hämning möjlig, samt metaboliska läkemedelsinteraktioner med andra substrat för CYP2C19. På grund av låg affinitet till CYP3A4 är det dock inte möjligt att omeprazol hämmar metabolismen för andra CYP3A4-substrat. Omeprazol saknar dessutom hämmande effekt på de huvudsakliga CYP-enzymerna.

Ungefär 3 % av den kaukasiska populationen och 15-20 % av asiatiska populationer saknar enzymet CYP2C19 och kallas långsamma metaboliserare. Sannolikt katalyseras metabolismen av omeprazol

för dessa patienter i huvudsak av CYP3A4. Efter upprepad dosering en gång dagligen av 20 mg omeprazol, var medelvärde av AUC 5-10 gånger högre hos långsamma metaboliserare jämfört med patienter som har enzymet CYP2C19 (snabba metaboliserare). Medelvärde var också 3-5 gånger högre vid plasmakoncentrationens toppar. Resultaten påverkar inte doseringen av omeprazol.

Eliminering

Total plasmaclearance är cirka 30-40 l/timme efter en singeldos. Eliminationshalveringstiden i plasma är vanligtvis kortare än en timma både efter en singeldos och efter upprepad dosering en gång dagligen. Omeprazol elimineras fullständigt från plasma mellan doseringarna. Nästan 80 % av en peroral dos omeprazol utsöndras som metaboliter via urinen och resterande i faeces, framförallt från gallsekretion.

Linjäritet/icke-linjäritet

AUC för omeprazol ökar vid upprepad dosering beroende på minskat systemiskt clearance, vilket förmodligen orsakas av att omeprazol och/eller dess metaboliter (till exempel sulfonen) hämmar enzymet CYP2C19. Inga metaboliter påverkar magsyrasekretionen.

Speciella patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Metabolismen av omeprazol hos patienter med nedsatt leverfunktion är försämrad, vilket resulterar i en ökning av AUC. Det finns ingen tendens till att omeprazol ackumuleras vid dosering en gång dagligen.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken av omeprazol, inkluderat systemisk biotillgänglighet och elimination, är oförändrad hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Äldre

Metabolismen av omeprazol är något reducerad hos äldre patienter (75-79 års ålder).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

ECL-cellshyperplasi och karcinoider i ventrikeln har observerats i långtidsstudier hos råttor som har behandlats med omeprazol. Dessa effekter är ett resultat av uttalad hypergastrinemi sekundärt till minskad syraproduktion. Liknande resultat har man fått vid behandling av H₂-receptorantagonister, protonpumpshämmare och efter partiell fundektomi. Följaktligen är inte dessa effekter en direkt effekt av en individuell aktiv substans.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Injektionsflaska med aktiv substans

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Ampull med lösningsmedel

Citronsyramonohydrat (för pH-justering)

Makrogol 400

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel ska inte användas tillsammans med andra läkemedel förutom de angivna i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Öppnad förpackning: 2 år.

Färdigberedd lösning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet hos färdigberedd lösning har dokumenterats för 4 timmar vid högst 25°C.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör den färdigberedda lösningen användas omedelbart såvida den inte har blivit beredd under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Injektionsflaskan ska förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Injektionsflaskan kan dock förvaras utanför ytterkartongen, exponerad för normalt inomhusljus, i upp till 24 timmar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kombinationsförpackning (I+II)

I: Frystorkad substans i en 10 ml injektionsflaska av färglöst borosilicatglas, typ I. Propp av bromobutylgummi, aluminiumkapsyl och plastlock av polypropylen.

II: 10 ml lösning i ampull (färglöst borosilicatglas).

Förpackningsstorlekar: Injektionsflaskor 1x40 mg (I+II), 5x40 mg (I+II) och 10x40 mg (I+II).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Injektionsvätskan beredes genom att den frystorkade substansen löses upp i det medföljande lösningsmedlet. Inget annat lösningsmedel får användas.

Stabiliteten för omeprazol påverkas av injektionsvätskans pH, därför ska inga andra lösningsmedel eller andra volymer användas vid beredning. Felaktigt beredda lösningar kan identifieras av en gul- eller brunaktig missfärgning och dessa får inte användas. Använd endast klara, färglösa eller svagt gulbruna lösningar.

Beredning

Notera att steg 1 till 5 måste genomföras i en omedelbar följd:

1. Använd en spruta och dra upp allt lösningsmedel (10 ml) ur ampullen.
2. Tillsätt ungefär 5 ml lösningsmedel till injektionsflaskan med frystorkat omeprazol.
3. Dra ut så mycket luft som möjligt ur injektionsflaskan med hjälp av sprutan. Det underlättar tillsättandet av resterande lösningsmedel.
4. Tillsätt resterande lösningsmedel, säkerställ att sprutan är tom.
5. Roter och skaka injektionsflaskan för att säkerställa att all frystorkad omeprazol har lösts upp.

Losec injektionsvätska, lösning får endast ges som intravenös injektion och får inte tillsättas till infusionslösningar. Den färdigberedda injektionslösningen ska ges långsamt under minst 2,5 minuter med en maxhastighet av 4 ml per minut.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB

151 85 Södertälje

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10724

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1988-02-05/2011-02-28

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-05-22