

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pedippi 2 mg/ml, pulver til mikstur, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2 mg/ml: Etter rekonstituering inneholder hver ml av suspensjon 2 mg omeprazol. Hvert rekonstituerte flaske (90 ml) inneholder 180 mg omeprazol.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver ml mikstur inneholder 2,3 mg natriummetylparahydroksybenzoat (E219), 272 mg maltitol (E965), 5 mg natriumbenzoat (E211), 17,2 mg natrium og 54,3 mg kalium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til mikstur, suspensjon

Pulver i kork: hvitt / off-white / svakt gul pulver.

Pulver i flaske: hvitt / off-white / svakt gul pulver. Kan inneholde mørke flekker på grunn av søtningsmiddel.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Pedippi er indisert til:

Voksne

- behandling av duodenalsår
- profylakse mot residiv av duodenalsår
- behandling av magesår
- profylakse mot residiv av magesår
- i kombinasjon med egnet antibiotika, eradikering av *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ved magesår
- behandling av NSAID-assosierte magesår og duodenalsår
- til profylakse av NSAID-assosierte magesår og duodenalsår hos pasienter i risikogruppen
- behandling av refluksøsofagitt
- langtids behandling av pasienter med tilhelet refluksøsofagitt
- behandling av symptomatisk gastroøsofagal refluksykdom

Pediatrisk populasjon

Barn over 1 måned

- Behandling av refluksøsofagitt
- Symptomatisk behandling av halsbrann og sure oppstøt ved gastroøsofagal refluksykdom

Barn over 4 år og ungdom

- I kombinasjon med antibiotika ved behandling av duodenalsår forårsaket av *H. pylori*

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Pedippi 2 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon er egnet for doser ≤ 15 mg. Pedippi 4mg/ml pulver til mikstur, suspensjon er egnet for doser på 20 mg eller mer.

Dosering

Voksne

Behandling av duodenalsår

Anbefalt dose for pasienter med aktivt duodenalsår er 20 mg Pedippi én gang daglig. Hos de fleste pasienter oppstår tilheling i løpet av to uker. Hos pasienter som ikke oppnår full tilheling etter første kur, vil tilheling vanligvis oppnås etter ytterligere to uker med behandling. Hos pasienter med duodenalsår som responderer dårlig på behandling, anbefales 40 mg Pedippi én gang daglig, og da vil tilheling vanligvis oppnås innen fire uker.

Profylakse mot tilbakefall av duodenalsår

Profylakse mot tilbakefall av duodenalsår hos *H. pylori*-negative pasienter, eller hvis eradikasjon av *H. pylori* ikke er mulig, er anbefalt dose 20 mg Pedippi én gang daglig. Hos enkelte pasienter kan en daglig dose på 10 mg være tilstrekkelig. Hos pasienter som ikke har respondert på behandling, kan dosen økes til 40 mg.

Behandling av magesår

Anbefalt dose er 20 mg Pedippi én gang daglig. Hos de fleste pasienter oppstår tilheling i løpet av fire uker. Hos pasienter som ikke oppnår full tilheling etter første kur, vil tilheling vanligvis oppnås etter ytterligere fire uker med behandling. Hos pasienter med magesår som responderer dårlig på behandling, anbefales 40 mg Pedippi én gang daglig, og da vil tilheling vanligvis oppnås innen åtte uker.

Profylakse mot residiv av magesår

Til profylakse mot residiv hos pasienter med magesår som responderer dårlig på behandling, er anbefalt dose 20 mg Pedippi én gang daglig. Ved behov kan dosen økes til 40 mg Pedippi én gang daglig.

*Eradikasjon av *H. pylori* ved magesår*

For eradikasjon av *H. pylori* bør antibiotika velges ut fra den enkelte pasientens medikamenttoleranse og i samsvar med nasjonale, regionale og lokale resistensmønstre og retningslinjer for behandling.

- 20 mg Pedippi + 500 mg klaritromycin + 1000 mg amoksisillin, hvert medikament to ganger daglig i én uke, eller
- 20 mg Pedippi + 250 mg klaritromycin (alternativt 500 mg) + 400 mg metronidazol (eller 500 mg eller 500 mg tinidazol), hvert legemiddel to ganger daglig i én uke, eller
- 40 mg Pedippi én gang daglig sammen med 500 mg amoksisillin og 400 mg metronidazol (eller 500 mg eller 500 mg tinidazol), hvert legemiddel tre ganger daglig i én uke.

For hvert regime kan behandlingen gjentas hvis pasienten fortsatt er *H. pylori*-positiv.

Behandling av NSAID-assosierte magesår og duodenalsår

Til behandling av NSAID-assosierte magesår og duodenalsår er anbefalt dose 20 mg Pedippi én gang daglig. Hos de fleste pasienter oppstår tilheling i løpet av fire uker. Hos pasienter som ikke oppnår full tilheling etter første medikamentkur, vil tilheling vanligvis oppnås etter ytterligere fire uker med behandling.

Profylakse av NSAID-assosierte magesår og duodenalsår hos pasienter i risikogruppen

For å forebygge NSAID-assosierte magesår eller duodenalsår hos pasienter i risikogruppen (alder >60,

historikk med magesår og duodenalsår, historikk med øvre gastrointestinal blødning) er anbefalt dose 20 mg Pedippi én gang daglig.

Behandling av refluxsøsofagitt

Anbefalt dose er 20 mg Pedippi én gang daglig. Hos de fleste pasienter oppstår tilheling i løpet av fire uker. Hos pasienter som ikke oppnår full tilheling etter første medikamentkur, vil tilheling vanligvis oppnås etter ytterligere fire uker med behandling.

Hos pasienter med alvorlig søsofagitt anbefales 40 mg Pedippi én gang daglig, og da vil tilheling vanligvis oppnås innen åtte uker.

Langsiktig behandling av pasienter med tilhelet refluxsøsofagitt

Til langsiktig behandling av pasienter med tilhelet refluxsøsofagitt er anbefalt dose 10 mg Pedippi én gang daglig. Ved behov kan dosen økes til 20-40 mg Pedippi én gang daglig.

Behandling av symptomatisk gastroøsofagal refluks sykdom

Anbefalt dose er 20 mg Pedippi daglig. Pasienter kan respondere adekvat på 10 mg daglig, og derfor bør individuelle dosejusteringer vurderes.

Hvis symptomkontroll ikke er oppnådd etter 4 uker med behandling med 20 mg Pedippi daglig, anbefales ytterligere undersøkelser.

Pediatrisk populasjon

Barn over 1 måned

Behandling av refluxsøsofagitt

Symptomatisk behandling av halsbrann og sure oppstøt ved gastroøsofagal refluks sykdom

Anbefalte doser*:

Alder	Vekt	Dosering
1 måned til 1 år	-	1 mg/kg én gang daglig. Doser over 1,5 mg/kg/dag er ikke undersøkt.
≥ 1 år	10-20 kg	10 mg én gang daglig. Dosen kan ved behov økes til 20 mg én gang daglig.
≥ 2 år	> 20 kg	20 mg én gang daglig. Dosen kan ved behov økes til 40 mg én gang daglig.

* Individuelle dosemålinger ≤ 2 ml er ikke indisert.

** Styrkene på 2 mg/ml og 4 mg/ml er tilsvarende med hensyn til bufferkapasitet (same mengde buffer per ml). For doser ≤ 15 mg, er styrken på 2 mg/ml anbefalt. Styrken på 2 mg/ml er indisert fra 1 måned til 1 års alder for administrering opp til 15 mg og ≥ 1 år for administrering av 10 mg, for å sørge for tilstrekkelig bufferkapasitet og absorpsjon. For doser på 20 mg eller 40 mg er styrken på 4 mg/ml egnet. Styrken på 4 mg/ml er indisert for administrering av 20 mg eller 40 mg slik at maksimalt 2 doser er nødvendig.

Refluxsøsofagitt: Behandlingstiden er 4–8 uker.

Symptomatisk behandling av halsbrann og sure oppstøt ved gastroøsofagal refluks sykdom: Behandlingstiden er 2–4 uker. Hvis symptomkontroll ikke er oppnådd etter 2–4 uker, bør pasienten undersøkes ytterligere.

Barn over 4 år og ungdom

Behandling av duodenalsår forårsaket av H. pylori

Ved valg av kombinasjonsbehandling bør det tas hensyn til offisielle nasjonale, regionale og lokale

retningslinjer vedrørende bakteriell resistens, behandlingsvarighet (det vanligste er 7 dager, men behandlingen kan vare i inntil 14 dager) og riktig bruk av antibakterielle midler.

Behandlingen bør skje under tilsyn av spesialist.

Anbefalte doser:

Vekt	Dosering
15-30 kg	Kombinasjon med to antibiotika: 10 mg Pedippi, 25 mg amoksisillin per kilo kroppsvekt og 7,5 mg klaritromycin per kilo kroppsvekt, administreres samtidig to ganger daglig i én uke
31-40 kg	Kombinasjon med to antibiotika: 20 mg Pedippi, 750 mg amoksisillin og 7,5 mg klaritromycin per kilo kroppsvekt administreres to ganger daglig i én uke
> 40 kg	Kombinasjon med to antibiotika: 20 mg Pedippi, 1 g amoksisillin og 500 mg klaritromycin administreres to ganger daglig i én uke

Spesielle populasjoner:

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon kan det være tilstrekkelig med en døgndose på 10–20 mg (se pkt. 5.2).

Eldre (> 65 år)

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Pedippi bør tas på tom mage, minst 30 minutter før måltid.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Pedippi pulver til mikstur, suspensjon krever rekonstituering før oral administrasjon. For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6

For instruksjoner for administrering via nasogastrisk (NG) eller perkutan endoskopisk gastronomi (PEG) sonde, se pkt. 6.6

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, substituerte benzimidazoler eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Omeprazol må i likhet med andre protonpumpehemmere ikke brukes samtidig med nelfinavir (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved eventuelle alarmsymptomer (f.eks. signifikant uventet vekttap, stadige brekninger/oppkast, svelgeproblemer, hematemesis eller melena) og hvis magesår mistenkes eller er påvist, skal malignitet utelukkes, da behandling kan maskere symptomene og forsinke diagnosen.

Samtidig administrasjon av atazanavir og protonpumpehemmere anbefales ikke (se pkt. 4.5). Hvis kombinasjon av atazanavir og protonpumpehemmere ikke kan unngås, anbefales grundig klinisk

monitorering (f.eks. virusmengde) i kombinasjon med en økning av atazanavirdosen til 400 mg med 100 mg ritonavir. Dosen på 20 mg omeprazol må ikke overskrides.

Som alle syreblokkerende legemidler kan omeprazol redusere absorpsjonen av vitamin B₁₂ (cyanocobalamin) på grunn av hypo- eller aklorhydri. Dette bør det tas hensyn til hos pasienter med reduserte kroppslagre eller risikofaktorer for redusert absorpsjon av vitamin B₁₂ ved langvarig behandling.

Omeprazol er en CYP2C19-hemmer. Ved oppstart og avslutning av behandling med omeprazol bør man ta i betraktning mulighet for interaksjon med legemidler som metaboliseres via CYP2C19. Det er observert en interaksjon mellom klopido­grel og omeprazol (se pkt. 4.5). Den kliniske relevansen til denne interaksjonen er ikke fastslått. Som en forholdsregel bør samtidig bruk av omeprazol og klopido­grel unngås.

Alvorlig hypomagnesemi er rapportert hos pasienter som er behandlet med protonpumpehemmere (PPIer), slik som omeprazol, i minst tre måneder og i de fleste tilfeller i et år. Det kan oppstå alvorlige tegn på hypomagnesemi slik som fatigue, tetani, delirium, kramper, svimmelhet og ventrikulær arytmi, men disse kan komme snikende og kan bli oversett. Hos de fleste berørte pasientene ble hypomagnesemi bedret etter magnesiumtilskudd og seponering av PPI.

Helsepersonell bør vurdere å måle magnesiumnivåer før behandlingsstart med PPI og periodevis under behandling hos pasienter på langvarig behandling eller som tar PPI sammen med digoksin eller legemidler som kan forårsake hypomagnesemi (f.eks. diuretika).

Protonpumpehemmere, spesielt ved bruk av høye doser og over lang tid (> 1 år), kan gi en moderat økning i risiko for hofte-, ankel-, og rygggradsbrudd spesielt hos eldre eller i nærvær av andre risikofaktorer. Observasjonsstudier antyder at protonpumpehemmere kan øke den totale risikoen for frakturer med 10-40%. Noe av denne økningen kan skyldes andre risikofaktorer. Pasienter med risiko for osteoporose skal behandles i henhold til gjeldende kliniske retningslinjer og de bør ha et tilstrekkelig inntak av D-vitamin og kalsium.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og akutt generalisert eksantemøs pustulose (AGEP), som kan være livstruende eller fatale, har blitt rapportert i henholdsvis svært sjeldne og sjeldne tilfeller i forbindelse med omeprazolbehandling.

Nedsatt nyrefunksjon

Akutt tubulointerstitiell nefritt (TIN) har vært observert hos pasienter som tar omeprazol, og kan oppstå når som helst under behandling med omeprazol (se pkt. 4.8). Akutt tubulointerstitiell nefritt kan utvikle seg til nyresvikt.

Omeprazol skal seponeres ved mistanke om TIN, og egnet behandling skal iverksettes umiddelbart.

Subakutt kutan lupus erythematosus (SCLE)

Protonpumpehemmere er forbundet med svært sjeldne tilfeller av SCLE. Hvis lesjoner oppstår, spesielt på soleksponerte overflater av huden, og hvis lesjonene er forbundet med artralgi, bør pasienten raskt oppsøke lege og seponering av Pedippi bør vurderes. SCLE etter tidligere behandling med en protonpumpehemmer kan øke risikoen for SCLE ved bruk av andre protonpumpehemmere.

Forstyrrelse av laboratorietester

Forhøyede nivåer av Kromogranin A (CgA) kan forstyrre undersøkelser av nevroendokrine svulster. For å unngå slike forstyrrelser bør behandling med omeprazol stoppes minst fem dager før måling av CgA (se pkt. 5.1). Dersom CgA- og gastrinnivået ikke er normalisert etter første måling, bør målingene gjentas 14 dager etter seponering av behandling med protonpumpehemmere.

Enkelte barn med kronisk sykdom kan trenge langsiktig behandling, selv om det ikke anbefales.

Behandling med protonpumpehemmere kan føre til en svak økning i risiko for gastrointestinale infeksjoner som *Salmonella* og *Campylobacter* og muligens også *Clostridium difficile* for pasienter innlagt på sykehus (se pkt. 5.1).

Som ved all langvarig behandling bør pasienter overvåkes regelmessig, spesielt hvis behandlingsperioden overskrider 1 år.

Dette legemidlet inneholder 17,2 mg (0,75 mmol) natrium per ml, eller 86 mg (3,75 mmol) natrium per 5 ml dose. Dette tilsvarer (for en 5 ml dose) 4,3% av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for voksne.

Dette legemidlet inneholder 54,3 mg (1,39 mmol) kalium per ml, eller 271,5 mg (6,95 mmol) kalium per 5 ml dose. Dette bør tas med i betraktning for pasienter med redusert nyrefunksjon eller pasienter som går på en kontrollert kaliumdiett.

Dette legemidlet inneholder natriummetylparahydroksibenzoat, som kan gi allergiske reaksjoner (mulig forsinkede).

Dette legemidlet inneholder 5 mg natriumbenzoat per ml.

Dette legemidlet inneholder maltitol. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med fruktoseintoleranse bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Virkningen av omeprazol på farmakokinetikken for andre virkestoffer

Virkestoffer med pH-avhengig absorpsjon

Den reduserte intragastriske surhetsgraden ved behandling med omeprazol kan øke eller redusere absorpsjonen av virkestoffet med en gastrisk pH-avhengig absorpsjon.

Nelfinavir, atazanavir

Plasmanivåene av nelfinavir og atazanavir reduseres ved samtidig administrasjon med omeprazol.

Samtidig administrasjon av omeprazol med nelfinavir er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Samtidig administrasjon av omeprazol (40 mg én gang daglig) reduserte den gjennomsnittlige nelfinavireksponeringen med ca. 40%, og den gjennomsnittlige eksponeringen for den farmakologisk aktive metabolitten M8 ble redusert med ca. 75-90%. Interaksjonen kan også involvere CYP2C19-hemming.

Samtidig administrasjon av omeprazol med atazanavir anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Samtidig administrasjon av omeprazol (40 mg én gang daglig) og atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg til friske frivillige resulterte i en 75% reduksjon av atazanavireksponeringen. Økning av atazanavirdosen til 400 mg kompenserte ikke for virkningen av omeprazol på atazanavireksponeringen. Samtidig administrasjon av omeprazol (20 mg én gang daglig) og atazanavir 400 mg / ritonavir 100 mg til friske frivillige førte til en reduksjon av atazanavireksponeringen på ca. 30% sammenlignet med atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg én gang daglig.

Digoksin

Samtidig behandling med omeprazol (20 mg daglig) og digoksin hos friske personer økte biotilgjengeligheten til digoksin med 10%. Digoksintoksitet er sjelden rapportert. Det bør imidlertid utvises

forsiktighet hvis omeprazol gis i høye doser til eldre pasienter. Terapeutisk legemiddelmonitorering av digoksin bør da forsterkes.

Klopidogrel

Resultater fra studier med friske personer har vist en farmakokinetisk (FK) / farmakodynamisk (FD) interaksjon mellom klopidogrel (300 mg startdose / 75 mg daglig vedlikeholdsdose) og omeprazol (80 mg daglig, peroralt). Dette resulterte i redusert eksponering av den aktive metabolitten av klopidogrel med gjennomsnittlig 46% og redusert maksimal hemming av (ADP-indusert) blodplateaggregasjon med gjennomsnittlig 16%.

Motstridende data vedrørende de kliniske konsekvensene av PK/PD interaksjon med omeprazol i form av større kardiovaskulære hendelser har blitt rapportert både fra observasjonsstudier og kliniske studier. Som en forholdsregel frarådes samtidig bruk av omeprazol og klopidogrel (se pkt. 4.4).

Andre virkestoffer

Absorpsjonen av posakonazol, erlotinib, ketokonazol og itraconazol blir betydelig redusert, noe som kan redusere den kliniske effekten. Samtidig bruk av og erlotinib bør unngås.

Virkestoffer som metaboliseres av CYP2C19

Omeprazol er en moderat hemmer av CYP2C19, det viktigste enzymet for metabolisme av omeprazol. Dette kan redusere metabolismen av samtidige virkestoffer som også metaboliseres av CYP2C19, og den systemiske eksponeringen for slike stoffer kan økes. Eksempler på slike legemidler er R-warfarin og andre K-vitaminantagonister, cilastazol, diazepam og fenytoin.

Cilostazol

I en overkrysningsstudie der omeprazol ble gitt i doser på 40 mg til friske personer, økte C_{max} og AUC for cilostazol med henholdsvis 18% og 26% og en av de aktive metabolittene med henholdsvis 29% og 69%.

Fenytoin

Det anbefales å monitorere plasmakonsentrasjonen av fenytoin de to første ukene etter initiering av omeprazolbehandling, og hvis fenytoindosen justeres, bør monitorering og en ytterligere dosereduksjon skje når omeprazolbehandlingen avsluttes.

Ukjent mekanisme

Sakinavir

Samtidig administrasjon av omeprazol med sakinavir/ritonavir førte til en økning i plasmanivåer på inntil ca. 70% for sakinavir, som er forbundet med god toleranse hos hiv-smittede pasienter.

Takrolimus

Det er rapportert at samtidig administrasjon av omeprazol kan øke serumnivåene av takrolimus. Det bør iverksettes intensivt monitorering av serumkonsentrasjon av takrolimus samt. måling av nyrefunksjon (kreatininclearance), og takrolimusdosen bør justeres ved behov.

Metotreksat

Metotreksatnivåer er rapportert å øke hos enkelte pasienter når det gis samtidig med protonpumpehemmere. Ved administrasjon av høydose metotreksat kan det være nødvendig å vurdere seponering av omeprazol.

Virkingen av andre virkestoffer på farmakokinetikken for omeprazol

CYP2C19-hemmere og/eller CYP3A4-hemmere

Siden omeprazol metaboliseres av CYP2C19 og CYP3A4, kan aktive substanser som er kjente hemmere for CYP2C19 eller CYP3A4 (som klaritromycin og vorikonazol), føre til økte serumnivåer av omeprazol siden metaboliseringsraten for omeprazol reduseres. Samtidig behandling med vorikonazol resulterte i mer enn en dobling av omeprazoleksponeringen. Siden høye doser med omeprazol blir godt tolerert, er det ikke nødvendig å justere omeprazoldosen. Dosejustering bør vurderes for pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon og hvis langsiktig behandling er indisert.

Induktorer av CYP2C19 og/eller CYP3A4

Aktive substanser som er kjente induktorer for CYP2C19 eller CYP3A4 eller begge deler (som rifampicin og Johannesurt), kan føre til reduserte serumnivåer av omeprazol ved å øke metaboliseringsraten for omeprazol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Resultater fra tre prospektive epidemiologiske studier (mer enn 1000 eksponerte) indikerer ingen skadelige effekter av omeprazol på svangerskapsforløpet eller på helsen til fosteret/det nyfødte barnet. Omeprazol kan brukes under graviditet.

Amming

Omeprazol skilles ut i morsmelk, men vil sannsynlig ikke påvirke barnet ved bruk av terapeutiske doser.

Fertilitet

Dyrestudier med den racemiske blandingen omeprazol, som administreres peroralt, indikerer ingen skadelige effekter på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pedippi antas å ikke påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Bivirkninger som svimmelhet og synsforstyrrelser kan forekomme (se pkt. 4.8). Pasienter som opplever slike bivirkninger, skal ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene (1-10%) er hodepine, magesmerter, forstoppelse, diaré, flatulens og kvalme/oppkast.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og akutt generalisert eksantemøs pustulose (AGEP) har blitt rapportert i forbindelse med omeprazolbehandling (se pkt. 4.4).

Tabulert liste over bivirkninger

Følgende bivirkninger er identifisert eller mistenkt i de kliniske studiene for omeprazol og ved bruk etter markedsføring. Ingen ble funnet å være doserelatert. Bivirkningene som er oppført nedenfor, er klassifisert i henhold til hyppighet og organklassesytem (SOC). Hyppighetskategoriene er definert i henhold til følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklasser/hypertensjon	Bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Sjeldne:	Leukopeni, trombocytopeni
Svært sjeldne:	Agranulocytose, pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
Sjeldne:	Hypersensitivitetsreaksjoner f.eks. feber, angioødem og anafylaktisk reaksjon/sjokk
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Sjeldne:	Hyponatremi
Ikke kjent	Hypomagnesemi, alvorlig hypomagnesemi kan resultere i hypokalsemi. Hypomagnesemi kan også assosieres med hypokalemi.
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige:	Søvnløshet
Sjeldne:	Agitasjon, forvirring, depresjon
Svært sjeldne:	Aggresjon, hallusinasjoner
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige:	Hodepine
Mindre vanlige:	Svimmelhet, parestesi, somnolens
Sjeldne:	Smaksforstyrrelser
Øyesykdommer	
Sjeldne:	Uklart syn
Sykdommer i øre og labyrint	
Mindre vanlige:	Vertigo
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Sjeldne:	Bronkospasme
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige:	Magesmerter, forstoppelse, diaré, flatulens, kvalme/oppkast, kjertelpolypper i ventrikkelen (benigne)
Sjeldne:	Munntørhet, stomatitt, gastrointestinal candidiasis
Ikke kjent:	Mikroskopisk kolitt
Sykdommer i lever og galleveier	
Mindre vanlige:	Økning i leverenzymmer
Sjeldne:	Hepatitt med eller uten gulsott
Svært sjeldne:	Leversvikt, encefalopati hos pasienter med alvorlig leversykdom
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige:	Dermatitt, kløe, utslett, urtikaria
Sjeldne:	Alopesi, fotosensitivitet, akutt generalisert eksantemøs pustulose (AGEP), legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Svært sjeldne:	Erytema multiforme, Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN)
Ikke kjent	Subakutt kutan lupus erythematosus (se pkt. 4.4)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Mindre vanlige:	Frakturer i hofte, ankel og ryggrad
Sjeldne:	Artralgi, myalgi
Svært sjeldne:	Muskelsvakhet

Sykdommer i nyre og urinveier	
Sjeldne:	Tubulointerstitiell nefritt (med mulig progresjon til nyresvikt)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Svært sjeldne:	Gynekomasti
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Mindre vanlige:	Sykdomsfølelse, perifere ødemer
Sjeldne:	Økt svetting

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten ved bruk av omeprazol er vurdert for totalt 310 barn fra 0 til 16 år med syrerelaterte sykdommer. Det finnes begrensede langsiktige sikkerhetsdata fra en klinisk studie av alvorlig, erosiv øsofagitt, med en varighet på 749 dager, der 46 barn fikk vedlikeholdsbehandling med omeprazol. Bivirkningsprofilen var generelt den samme som for voksne ved kortsiktig og langsiktig behandling. Det finnes ingen langtidsdata vedrørende virkningen av omeprazolbehandling på pubertet og vekst.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk:

www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Det finnes begrenset informasjon om virkningen av overdosering av omeprazol på mennesker. Doser opptil 560 mg er beskrevet i litteraturen, og det finnes rapporter om perorale enkeltdoser opptil 2400 mg omeprazol (120 ganger anbefalt klinisk dose). Kvalme, brekninger, svimmelhet, magesmerter, diaré og hodepine er rapportert. I enkelte tilfeller er det også rapportert om apati, depresjon og forvirring.

Symptomene som er beskrevet i forbindelse med overdosering av omeprazol, har vært forbigående, og det er ikke rapportert om noen alvorlige konsekvenser. Eliminasjonsraten var uendret (første ordens kinetikk) ved økte doser. Det kan gis symptomlindrende behandling ved behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Legemidler mot syrerelaterte sykdommer, protonpumpehemmere, ATC- kode: A02B C01

Virkningsmekanisme

Omeprazol, en racemisk blanding av to enantiomere, hemmer sekresjon av magesyre gjennom en svært målrettet virkningsmekanisme. Det virker spesifikt på syrepumpen i parietalcellen. Virkningen er rask, og én dose per døgn gir reversibel kontroll av magesyresekresjonen.

Omeprazol er en svak base som konsentreres og omdannes til aktiv form i det svært sure miljøet i de små intracellulære kanalene i parietalcellen, der den hemmer enzymet $H^+ K^+ -ATPase$ - (syrepumpen). Denne virkningen på det siste leddet i produksjonen av magesyre er doseavhengig og gir effektiv hemming av både basal syresekresjon og stimulert syreproduksjon, uavhengig av type stimulus.

Farmakodynamiske effekter

Alle observerte farmakodynamiske effekter kan forklares med effekten av omeprazol på syresekresjon.

Effekt på magesyresekresjon

Ved peroral dosering med omeprazol én gang daglig oppnås rask og effektiv hemming av magesyresekresjon både dag og natt, med full effekt i løpet av 4 døgn. Hos pasienter med duodenalsår reduseres surhetsgraden i magesaften i gjennomsnitt med minst 80% over 24 timer, mens største pentagastrinstimulerte syresekresjon reduseres i gjennomsnitt med rundt 70%, 24 timer etter dosering med 20 mg omeprazol.

Peroral dosering med 20 mg omeprazol vedlikeholder en intragastrisk pH på ≥ 3 i ca. 17 timer i en 24 timers periode hos duodenalsårpasienter.

Som en følge av redusert syresekresjon og intragastrisk surhetsgrad reduserer/normaliserer omeprazol doseavhengig syreeksponering av øsofagus hos pasienter med gastroøsofagal reflukssykdom. Hemmingen av syresekresjonen er relatert til arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven (AUC) for omeprazol, men ikke til den faktiske plasmakonsentrasjonen på et bestemt tidspunkt.

Ingen takyfylaksi er observert under behandling med omeprazol.

Effekt på *H. pylori*

H. pylori er forbundet med magesår, samt duodenalsår og magesår. *H. pylori* er en viktig faktor ved utvikling av gastritt. *H. pylori* og magesyre er viktige faktorer ved utvikling av magesår. *H. pylori* er en viktig faktor i utvikling av atrofisk gastritt, som er forbundet med en økt risiko for å utvikle magekreft.

Eradikasjon av *H. pylori* med omeprazol og antimikrobielle midler er forbundet med høye tilhelingsrater og langsiktig remisjon av magesår.

Dobbelkurer er testet og funnet å være mindre effektive enn trippelkurer. Dobbelkurer kan imidlertid vurderes i situasjoner der kjent hypersensitivitet utelukker bruk av noen trippelkombinasjon.

Andre effekter relatert til syrehemming

Ved langtidsbehandling er det rapportert en noe økt hyppighet av glandelcyster i magen. Slike forandringer er en fysiologisk konsekvens av uttalt syresekresjonshemming. De er godartede og ser ut til å være reversible.

Reduksjon av magesurheten ved bruk av alle typer protonpumpehemmere øker antallet bakterier som normalt finnes i tarmen. Behandling med syrereduserende medikamenter kan føre til en svak økning i risiko for gastrointestinale infeksjoner som *Salmonella* og *Campylobacter* og muligens også *Clostridium difficile* for pasienter innlagt på sykehus.

Ved behandling med antisekretoriske legemidler øker serumgastrin som respons på redusert syresekresjon. CgA øker også på grunn av reduksjon i syrenivået i magen. Det økte nivået av CgA kan forstyrre undersøkelser av nevroendokrine svulster. Publiserte litteraturrapporter tyder på at behandling med protonpumpehemmere bør stoppes mellom fem dager og to uker før måling av CgA. Dette for at CgA-nivåene som feilaktig kan være forhøyet som følge av behandling med PPI, skal få normalisert seg.

Økt antall ECL-celler, muligens relatert til økt nivå av serumgastrin, har vært observert hos noen pasienter (både barn og voksne) ved langtidsbehandling med omeprazol. Funnene er ansett å være uten klinisk betydning.

Pediatrisk populasjon

I en ikke-kontrollert studie av barn (1 til 16 år) med alvorlig refluksøsofagitt forbedret omeprazol i doser på 0,7 til 1,4 mg/kg øsofagittnivået i 90% av tilfellene og gav en betydelig reduksjon i reflukssymptomer. I en enkeltblind studie ble barn i alderen 0–24 måneder med klinisk diagnostisert gastroøsofagalrefluks behandlet med 0,5, 1,0 eller 1,5 mg omeprazol/kg. Hyppigheten av oppkast/sure oppstøt ble redusert med 50% etter 8 uker med behandling uansett dose.

Eradikasjon av *H. pylori* hos barn

En randomisert, dobbeltblind klinisk studie (Héliot-studien) konkluderte med at omeprazol i kombinasjon med to antibiotika (amoksisillin og klaritromycin) var en sikker og effektiv behandling av *H. pylori*-infeksjon hos barn fra 4 år og eldre med gastritt: *H. pylori*-utryddelsesrate: 74,2% (23/31 pasienter) med omeprazol + amoksisillin + klaritromycin versus 9,4% (3/32 pasienter) med amoksisillin + klaritromycin. Det var imidlertid ingen ting som tydet på klinisk nytte ved dyspeptiske symptomer. Denne studien ga ingen underbyggende informasjon for barn under 4 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Omeprazol er syrelabilt og administreres derfor i Pedippi oral mikstur som en bufret suspensjon. Bufferen beskytter omeprazol mot syrenedbrytning, og letter absorpsjonen. Absorpsjonen av omeprazol er rask, med høyeste plasmanivåer ca. 30 minutter etter dosering. Absorpsjonen av omeprazol skjer i tynntarmen og er vanligvis fullstendig fullført i løpet av 3-6 timer. I en biotilgjengelighetsstudie reduserte administrasjon med mat (melk) graden av absorpsjon med ca. 20%. Den systemiske tilgjengeligheten (biotilgjengeligheten) fra omeprazol etter peroral éngangsdose er ca. 40%. Ved gjentatt administrasjon én gang per døgn øker biotilgjengeligheten til ca. 60%.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet hos friske personer er ca. 0,3 l/kg kroppsvekt. Plasmaproteinbindingen av omeprazol er ca. 97%.

Biotransformasjon

Omeprazol metaboliseres fullstendig, via cytokrom P450-systemet (CYP). Hovedsakelig er metabolismen avhengig av den uttrykte polymorfi, CYP2C19, som er ansvarlig for dannelsen av hydroksyomeprazol, hovedmetabolitten i plasma. Den resterende delen er avhengig av en annen spesifikk isoform, CYP3A4, som er ansvarlig for dannelsen av omeprazolsulfon. På grunn av høy affinitet mellom omeprazol og CYP2C19 finnes det en mulighet for kompetitiv hemming og metabolske legemiddelinteraksjoner med andre substrater for CYP2C19. Men på grunn av lav affinitet til CYP3A4 har ikke omeprazol noe potensial for å hemme metabolismen av andre CYP3A4- substrater. Omeprazol har heller ingen hemmende effekt på de viktigste CYP-enzymene.

Ca. 3% av den kaukasiske populasjonen og 15-20% av asiatiske populasjoner mangler et funksjonelt CYP2C19-enzym og kalles langsomme omsettere. Hos slike personer blir metabolismen av omeprazol sannsynligvis hovedsakelig katalysert av CYP3A4. Etter gjentatt administrasjon av 20 mg omeprazol én gang daglig var gjennomsnittlig AUC 5 til 10 ganger høyere hos langsomme omsettere enn hos personer som hadde et funksjonelt CYP2C19-enzym (hurtige omsettere). Gjennomsnittlig høyeste plasmakonsentrasjon var også ca. 3 til 5 ganger høyere. Disse funnene har ingen implikasjoner for doseringen av omeprazol.

Eliminasjon

Halveringstiden i plasma for omeprazol er vanligvis mindre enn en time, både etter en enkeltdose og gjentatt daglig peroral dosering. Omeprazol blir fullstendig eliminert fra plasma mellom dosene, og det er ingen tendens til akkumulasjon ved administrasjon én gang daglig. Nesten 80% av en peroral dose med omeprazol blir utskilt som metabolitter i urinen, og resten utskilles i feces, hovedsakelig som følge av gallesekresjon.

Linearitet/ikke-linearitet

AUC for omeprazol øker ved gjentatt administrasjon. Denne økningen er doseavhengig og resulterer i et ikke-lineært dose-AUC-forhold etter gjentatt administrasjon. Denne tid- og doseavhengigheten oppstår grunnet en reduksjon i første passasje-metabolisme og systemisk clearance, som sannsynligvis oppstår fordi omeprazol og/eller dets metabolitter (f.eks. sulfon) hemmer CYP2C19-enzymeet.

Ingen metabolitter har noen effekt på magesyresekresjonen.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Metaboliseringen av omeprazol hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er svekket, noe som fører til en økning i AUC. Omeprazol har ikke vist noen tendens til å akkumulere ved dosering én gang daglig.

Nedsatt nyrefunksjon

De farmakokinetiske egenskapene til omeprazol, deriblant systemisk biotilgjengelighet og eliminasjonsrate, er uendret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Eldre

Metaboliseringsraten for omeprazol er noe redusert hos eldre (75-79 år).

Pediatrik populasjon

Ved behandling av barn fra 1 år med anbefalt dose, ble det funnet lignende plasmakonsentrasjoner som hos voksne. Hos barn under 6 måneder er clearance av omeprazol lav på grunn av lav metaboliseringskapasitet for omeprazol.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I langtidsstudier på rotte er det etter behandling med omeprazol sett forekomst av ECL-cellehyperplasi og -karsinoider. Disse forandringene er et resultat av vedvarende hypergastrinemi som oppstår sekundært til syrehemming hos rotte. Det er gjort lignende funn etter behandling med H₂-reseptorantagonister, protonpumpehemmere og etter partiell fundektomi. Disse endringene er derfor ikke noen direkte effekt av noen enkelt aktiv substans.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumkarbonat (E500)

Kaliumkarbonat (E501)

Natriumalginat (E401)

Maltitol (E965)

Mannitol (E421)

Sukralose (E955)

Xantangummi (E415)

Naturlig vaniljesmak som inneholder maltodekstrin (mais), silisiumdioksid (E551) og vegetabilsk oljefett

Naturlig myntesmak som inneholder arabisk gummi/akasiergummi (E414) og pulegone

Titandioksid (E171)

Natriumbenzoat (E211)

Natriummetylparahydroksybenzoat (E219)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Tørt pulver: 24 måneder

Rekonstituert mikstur: 28 dager.

Den rekonstituerte miksturen skal oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C). Oppbevares i originalpakning for å beskytte mot lys. Hold flasken tett lukket. Miksturen kan oppbevares ved høyst 25°C i inntil 2 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Tørt pulver: Oppbevares ved høyst 25°C. Oppbevar i original foliepakning for å beskytte mot lys og fuktighet.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gul plastflaske (PET) med pulver utstyrt med en rød polypropylen (PP) kork som inneholder pulver, alt ligger i en aluminiumspose.

Hver flaske inneholder 47 g pulver til mikstur, suspensjon. Når flasken er ferdig rekonstituert inneholder den 90 ml mikstur hvorav 75 ml er beregnet til dosering og administrering.

Hver pakke inneholder også en ugjennomsiktig PP oral doseringssprøyte (5 ml, gradert ved hver 1 ml og mellommerket ved hver 0,1 ml) med hvitt HDPE-stempel, fargeløs, gjennomsiktig LDPE-flaskeadapter og grå PP-erstatningskork.

Pakke: 1 eller 2 flasker.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Det anbefales at en farmasøyt rekonstituerer Pedippi pulver til mikstur, suspensjon før dispensering til pasient.

Tilberedning og inntak av miksturen

Beholderen er et toromssystem som inneholder pulver både i korken og i flasken. De to pulverene må først kombineres og skal deretter rekonstitueres i vann. En rød blandeskive vil falle ned i medisinen for å hjelpe til med å blande pulverne og også blande den rekonstituerte miksturen etter tilsetning av vannet. Den skal forbli i flasken. Den røde korken erstattes av en grå kork etter konstituering.

Instruksjoner for initial rekonstituering

Blanding av pulver i kork og flaske

- Rist flasken i 10 sekunder for å løsne pulveret
- Skru den røde korken mot klokken (se pil på kork) til forseglingen brytes for å frigjøre pulveret i den røde korken inn i flasken.
Skru den røde korken tilbake til original posisjon, og sørg for at den er godt festet til flasken.

Rekonstituering av pulveret

- Rist flasken kraftig i 10 sekunder for å blande pulverne.

- Dunk bunnen av flasken tre ganger på en hard, horisontal flate for å sørge for at alt pulveret er i flasken og ikke i korken.
- Fjern den røde korken fra flasken.
- Tilsett 64 ml vann ved å bruke et passende måleredskap opp til linjen på etiketten.
- Skru den røde korken godt fast på flasken og rist kraftig i 30 sekunder.

Plassering av sprøyteadapter

- Fjern og kast den røde korken og den røde ringen .
- Sett i den fargeløse, gjennomsiktige flaskeadapteren og erstatt den røde korken med grå skrukork av plast.
- La stå i 15 minutter slik at legemidlet oppnår endelig konsistens.

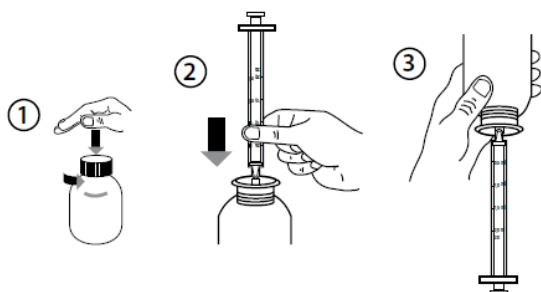
Den rekonstituerte miksturen vil være en hvitt / off-white / brunlig suspensjon. Den kan inneholde mørke flekker på grunn av søtningsmiddel.

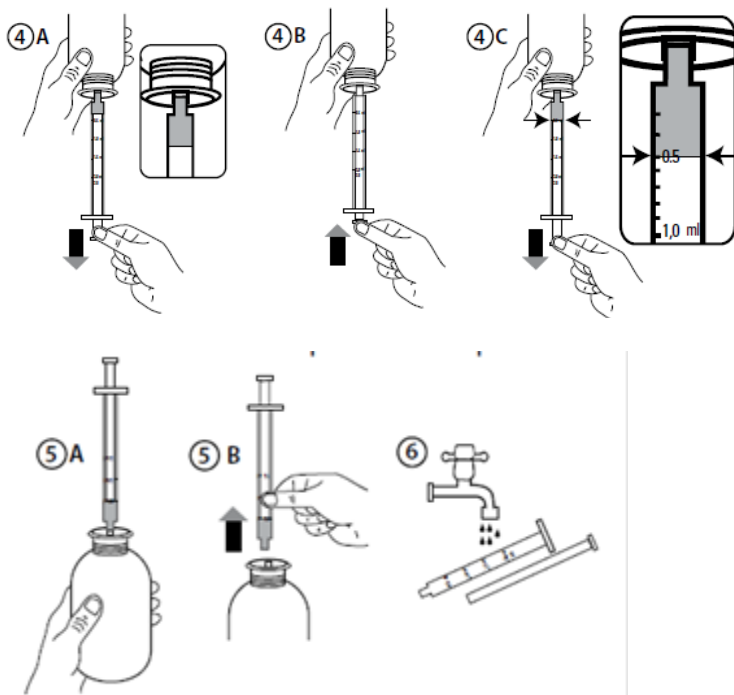
Oppmåling av dosen

Instruksjoner for bruk av sprøyten

1. Rist i 20 sekunder rett før hver bruk.
2. For å åpne flasken, press den grå korken ned og skru ned mot klokken (Figur 1). Den hvite delen av korken skal ikke fjernes.
3. Plasser sprøyten i åpningen på adapteren (Figur 2).
4. Snu flasken opp ned (Figur 3).
5. Fyll sprøyten med en liten mengde mikstur ved å trekke stempelet ned (Figur 4A). Trykk deretter stempelet opp for å fjerne eventuelle bobler (Figur 4B). Til slutt trekkes stempelet ned til graderingsmerket som tilsvarer antall milliliter (ml) som ble foreskrevet av legen din. Den flate toppen av stempelet skal være på linje med merket du måler til (Figur 4C).
6. Snu flasken riktig vei opp (Figur 5A).
7. Fjern sprøyten fra adapteren (Figur 5B).
8. Plasser enden av sprøyten inn i munnen på pasienten og press stempelet sakte inn for å ta medisinen. Miksturen vil bli frigjort sakte mens den siste delen vil bli frigjort raskere grunnet mindre motstand i tuppen av sprøyten.
9. Vask sprøyten med vann og la den tørke før du bruker den igjen (Figur 6).
10. Lukk flasken med den grå skrukorken – la adapteren være igjen i flasken.

NB: Den røde plastikkskiven kan ligge i miksturen under bruk; ikke prøv å fjerne den.





Instruksjon for administrering via nasogastrisk (NG) eller perkutan endoskopisk gastronomi (PEG) sonde:

Sørg for at den enterale ernæringssonden er fri for hindringer før administrering.

1. Skyll sonden med 5 ml vann
2. Administrer forskrevet dose av Pedippi mikstur med et egnet måleredskap.
3. Skyll sonden med 5 ml vann

Dette legemidlet er kompatibelt for bruk med Polyuretan og PVC nasogastrisk (NG) og perkutan endoskopisk gastronomi (PEG) sonder med størrelse 6 Fr til 16 Fr. For sondene med minst diameter (6 Fr) kan man benytte mindre skyllevolum på 2 ml for å støtte bruk hos svært små barn der væskerestriksjon kan være relevant.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Øresund Pharma ApS
Dronningens Tværgade 9
DK-1302 København K
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

22-14577

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. november 2022

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

05.01.2024