

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Appizmit 10 mg/15 ml oral lösning

Appizmit 20 mg/15 ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

För styrkan 10 mg/15 mg: Efter blandning innehåller 15 ml oral lösning 10 mg omeprazol.

För styrkan 20 mg/15 mg: Efter blandning innehåller 15 ml oral lösning 20 mg omeprazol.

Hjälpämnen med känd effekt

För styrkan 10 mg/15 mg: Efter blandning innehåller varje ml oral lösning 0,593 mg propylenglykol och 9,14 mg (0,4 mmol) natrium.

För styrkan 20 mg/15 mg: Efter blandning innehåller varje ml oral lösning 0,447 mg propylenglykol och 9,14 mg (0,4 mmol) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning

10 mg/15 ml: Benvit till svagt gul viskös lösning med mentolarom.

20 mg/15 ml: Benvit till svagt gul viskös lösning med mentol- och citronarom.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Appizmit är avsett för:

Vuxna

- Behandling av duodenalsår
- Förebyggande av recidiverande duodenalsår
- Behandling av ventrikelsår
- Förebyggande av recidiverande ventrikelsår
- Eradikering av *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) i kombination med lämpliga antibiotika vid behandling av peptisk sårjukdom
- Behandling av NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår
- Förebyggande av NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår hos riskpatienter
- Behandling av refluxesofagit
- Långtidsbehandling av patienter med läkt refluxesofagit
- Behandling av symtomatisk gastroesofageal refluxsjukdom

Pediatrisk användning

Barn över 1 månads ålder

- Behandling av refluxesofagit
- Symtomatisk behandling av halsbränna och sura uppstötningar vid gastroesofageal refluxsjukdom

Barn över 4 års ålder och ungdomar

- I kombination med antibiotika vid behandling av duodenalsår orsakade av *H. pylori*

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

Behandling av duodenalsår

Rekommenderad dos för patienter med ett aktivt duodenalsår är omeprazol 20 mg en gång dagligen. För de flesta patienter har såret läkt inom två veckor. Om man inte konstaterat sårlekning under den första behandlingsperioden, bör behandlingen fortsätta ytterligare två veckor. Hos patienter med svårläkt duodenalsår rekommenderas omeprazol 40 en gång dagligen och sårlekning sker vanligtvis inom fyra veckor.

Förebyggande av recidiverande duodenalsår

För att förebygga recidiverande duodenalsår hos *H. pylori*-negativa patienter eller när det inte är möjligt att bli av med *H. pylori* är rekommenderad dos omeprazol 20 mg en gång dagligen. Hos vissa patienter kan 10 mg dagligen vara tillräckligt. Vid behandlingssvikt kan dosen ökas till 40 mg.

Behandling av ventrikelsår

Rekommenderad dos omeprazol är 20 mg en gång dagligen. För de flesta patienter har såret läkt inom fyra veckor. Om man inte konstaterat sårlekning under den första behandlingsperioden, bör behandlingen fortsätta ytterligare fyra veckor. Hos patienter med svårläkt duodenalsår rekommenderas omeprazol 40 en gång dagligen och sårlekning sker vanligtvis inom åtta veckor.

Förebyggande av recidiverande ventrikelsår

För att förebygga recidiv hos patienter med svårläkt ventrikelsår är rekommenderad dos omeprazol 20 mg en gång dagligen. Vid behov kan dosen ökas till omeprazol 40 mg en gång dagligen.

*Eradikering av *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) vid peptisk sårjukdom*

För behandling av *H. pylori*, ska valet av antibiotika göras med avseende på den individuella patientens tolerans mot läkemedlet. Hänsyn ska tas till nationella, regionala och lokala riktlinjer gällande bakterieresistens och behandlingsriktlinjer.

- omeprazol 20 mg + klaritromycin 500 mg + amoxicillin 1000 mg, tas tillsammans två gånger dagligen under 1 vecka, eller
- omeprazol 20 mg + klaritromycin 250 mg (alternativt 500 mg) + metronidazol 400 mg (eller 500 mg eller tinidazol 500 mg), tas tillsammans två gånger dagligen under 1 vecka, eller
- omeprazol 40 mg en gång dagligen med amoxicillin 500 mg och metronidazol 400 mg (eller 500 mg eller tinidazol 500 mg), taget tre gånger dagligen under 1 vecka.

Om patienten efter behandlingen fortfarande är *H. pylori*-positiv, kan behandlingen upprepas

Behandling av NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår

För behandling av NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår, är den rekommenderade dosen omeprazol 20 mg en gång dagligen. För de flesta patienter har såret läkt inom fyra veckor. Om man inte konstaterat sårlekning under den första behandlingsperioden, bör behandlingen fortsätta ytterligare fyra veckor.

Förebyggande av NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår hos riskpatienter

För att förebygga NSAID-relaterade ventrikelsår, duodenalsår hos riskpatienter (> 60 år, ventrikel- och duodenalsår i anamnesen, gastrointestinal blödning i anamnesen) är den rekommenderade dosen omeprazol 20 mg en gång dagligen.

Behandling av refluxesofagit

Rekommenderad dos omeprazol är 20 mg en gång dagligen. För de flesta patienter har såret läkt inom fyra veckor. Om man inte konstaterat sår läkning under den första behandlingsperioden, bör behandlingen fortsätta ytterligare fyra veckor.

Hos patienter med svår esofagit, rekommenderas omeprazol 40 mg en gång dagligen och läkning sker vanligtvis inom åtta veckor.

Långtidsbehandling av patienter med läkt refluxesofagit

För långtidsbehandling av patienter med läkt refluxesofagit är rekommenderad dos omeprazol 10 mg en gång dagligen. Vid behov kan dosen ökas till omeprazol 20-40 mg en gång dagligen.

Behandling av symtomatisk gastroesofageal refluxsjukdom

Rekommenderad dos omeprazol är 20 mg dagligen. Patienter kan få tillräcklig effekt vid 10 mg dagligen och därför ska individuell dosanpassning övervägas.

Om symtomen inte har gått tillbaka efter 4 veckors behandling med omeprazol 20 mg dagligen rekommenderas vidare utredning.

Pediatrisk population

Barn över 1 månads ålder

Behandling av refluxesofagit

Symtomatisk behandling av halsbränna och sura uppstötningar vid gastroesofageal refluxsjukdom

Doseringsrekommendationen är enligt följande:

Ålder	Vikt	Dosering
1 månad till 1 års ålder	-	1 mg/kg en gång dagligen.
≥ 1 års ålder	10-20 kg	10 mg en gång dagligen. Vid behov kan dosen ökas till 20 mg en gång dagligen.
≥ 2 års ålder	> 20 kg	20 mg en gång dagligen. Vid behov kan dosen ökas till 40 mg en gång dagligen.

Appizmit 10 mg/15 ml är lämpligt för barn i åldern 1 månad till 1 år.

För barn under 1 år och som väger ≤ 10 kg gäller följande doseringsrekommendationer för Appizmit 10 mg/15 ml:

Vikt i kg	Rekommenderad dos Appizmit	Volym av beredd Appizmit 10 mg/15 ml oral lösning
3 kg	3 mg	4,5 ml
4 kg	4 mg	6 ml
5 kg	5 mg	7,5 ml
6 kg	6 mg	9 ml
7 kg	7 mg	10,5 ml
8 kg	8 mg	12 ml
9 kg	9 mg	13,5 ml
10 kg	10 mg	15 ml

Refluxesofagit: Behandlingstiden är 4-8 veckor.

Symtomatisk behandling av halsbränna och sura uppstötningar vid gastroesofageal refluxsjukdom

Behandlingstiden är 2-4 veckor. Om symtomkontroll inte uppnåtts efter 2-4 veckors behandling bör patienten undersökas vidare.

Barn över 4 års ålder och ungdomar

Behandling av duodenalsår orsakat av H. pylori

Vid val av lämplig kombinationsbehandling ska hänsyn tas till nationella, regionala och lokala riktlinjer gällande bakterieresistens, behandlingstid (vanligen 7 dagar men ibland upp till 14 dagar) och användning av antibiotika.

Behandlingen bör ske under överinseende av en specialistläkare.

Doseringsrekommendationen är enligt följande:

Vikt	Dosering
15-30 kg	Kombination med två antibiotika: omeprazol 10 mg, amoxicillin 25 mg/kg kroppsvikt och klaritromycin 7,5 mg/kg kroppsvikt tas tillsammans två gånger dagligen under en vecka
31-40 kg	Kombination med två antibiotika: omeprazol 20 mg, amoxicillin 750 mg/kg kroppsvikt och klaritromycin 7,5 mg/kg kroppsvikt tas två gånger dagligen under en vecka
> 40 kg	Kombination med två antibiotika: omeprazol 20 mg, amoxicillin 1 mg/kg kroppsvikt och klaritromycin 500 mg/kg kroppsvikt tas två gånger dagligen under en vecka

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med nedsatt leverfunktion kan en daglig dos på 10-20 mg vara tillräckligt (se avsnitt 5.2).

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig hos äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Appizmit ska tas på fastande mage, minst 30 minuter före måltid. Det rekommenderas att ta Appizmit på morgonen.

10 mg/15 ml-styrkan är avsedd för barn i åldern 1 månad till 1 år samt för administrering av en 10 mg-dos. För 20 mg- eller 40 mg-doser lämpar sig styrkan 20 mg/15 ml.

En graderad doseringspipett (15 ml) medföljer 10 mg/15 ml-styrkan för att underlätta korrekt dosering till barn i åldern 1 månad till 1 år.

Appizmit består av två separerade fack som innehåller lösning, en i locket och en i flaskan. De två lösningarna måste blandas före oral administrering. Anvisningar om beredning av den orala lösningen före administrering finns i avsnitt 6.6.

Efter flaskans öppnande är den orala lösningen klar att användas. Produkten behöver inte spädas ytterligare.

För instruktioner för administrering via nasogastrisk sond (NG) eller perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG), se avsnitt 6.6.

4.3. Kontraindikationer

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

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 belastning), i kombination med en ökning av dosen atazanavir till 400 mg med 100 mg ritonavir. Omeprazol 20 mg 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 CYP2C19-hämmare. När behandling med omeprazol påbörjas eller avslutas bör risken för interaktion med läkemedel som metaboliseras via CYP2C19 beaktas. Interaktion mellan klopidoogrel 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 klopidoogrel undvikas.

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 såg en förbättring efter substitutionsbehandling med magnesium och utsättning av protonpumpshämmaren.

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 allmänt utbredd exantematös pustulos (AGEP), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i mycket sällsynta respektive 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. Observationsstudier 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 omeprazol. SCLE efter föregående behandling med en protonpumpshämmare kan öka risken för SCLE med andra protonpumpshämmare.

Nedsatt njurfunktion

Akut tubulointerstitiell nefrit har observerats hos patienter som tar omeprazol och kan inträffa när som helst under behandling 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 sättas in omedelbart.

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 5 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.

Vissa barn med kroniska sjukdomar kan behöva långtidsbehandling även om det inte rekommenderas.

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).

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

Appizmit 10 mg/15 ml oral lösning innehåller 0,593 mg propylenglykol per 1 ml och Appizmit 20 mg/15 ml oral lösning innehåller 0,447 mg propylenglykol per 1 ml.

Såväl 10 mg/15 ml- som 20 mg/15 ml-styrkan av Appizmit oral lösning innehåller 9,14 mg (0,4 mmol) natrium per ml eller 137 mg natrium (5,96 mmol) per 15 ml-dos, motsvarande 6,85 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av omeprazol på andra aktiva substansers farmakokinetik

Aktiva substanser med pH-beroende farmakokinetik

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 genomsnittlig exponeringen för nelfinavir med cirka 40 % och genomsnittlig exponering för den farmakologiskt aktiva metaboliten M8 med cirka 75-90 %. Interaktionen kan också vara relaterad till CYP2C19-hämning.

Samtidig administrering 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 atazanavirexponeringen. 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 iakttas när omeprazol ges i höga doser till äldre patienter. Koncentrationsbestämning (TDM) av digoxin bör då förstärkas.

Klopidogrel

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 för den aktiva metaboliten klopidogrel med genomsnitt 46 % och en maximal hämning av (ADP-inducerad) aggregation av blodplättar med i genomsnitt 16 %.

Motstridiga uppgifter angående kliniska effekter av denna farmakodynamiska och farmakokinetiska interaktion när det gäller större kardiovaskulära händelser har rapporterats både från observationsstudier och kliniska studier. Som en försiktighetsåtgärd ska 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. Samtidig användning av posakonazol och erlotinib ska undvikas.

Aktiva substanser som metaboliseras av CYP2C19

Omeprazol är en måttlig hämmare av CYP2C19, det viktigaste omeprazol-metaboliserande enzymet. Metabolismen av samtidigt intagna aktiva substanser som också metaboliseras av CYP2C19 kan därför minska och den systemiska exponeringen för dessa substanser 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 och sakvinavir/ritonavir resulterade i ökade plasmanivåer upp till cirka 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 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 serumkoncentrationer av omeprazol genom att metabolismen av omeprazol minskar. 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 är nödvändig.

Inducerare 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 1000 graviditeter) tyder inte på skadliga effekter av omeprazol på graviditeten eller på fostrets/det nyfödda barnets hälsa. Omeprazol kan användas under graviditet.

Amning

Omeprazol utsöndras i bröstmjölken men det är inte troligt att barnet påverkas vid terapeutiska doser.

Fertilitet

Djurstudier med den racemiska blandningen som administreras oralt tyder inte på några effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Omeprazol har sannolikt ingen effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Biverkningar såsom yrsel och synstörningar kan förekomma (se avsnitt 4.8). Patienter som drabbas ska avstå från att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna (1-10 % av patienterna) är huvudvärk, buksmärtor, 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 allmänt utbredd 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 släppts 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organklass/ frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	
Sällsynta:	Leukopeni, trombocytopeni
Mycket sällsynta:	Agranulocytos, pancytopeni
Immunsystemet	

Sällsynta:	Överkänslighetsreaktioner t.ex. feber, angioödem och anafylaktisk reaktion/chock
------------	--

Metabolism och nutrition

Sällsynta:	Hyponatremi
Ingen känd frekvens:	Hypomagnesemi; svår hypomagnesemi kan resultera i hypokalcemi. Hypomagnesemi kan också vara förknippad med hypokalemi

Psykiatriska tillstånd

Mindre vanliga:	Insomni
Sällsynta:	Agitation, förvirring, depression
Mycket sällsynta:	Aggression, hallucinationer

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga:	Huvudvärk
Mindre vanliga:	Yrsel, parestesi, somnolens
Sällsynta:	Smakstörning

Ögon

Sällsynta:	Dimsyn
------------	--------

Öron och balansorgan

Mindre vanliga:	Vertigo
-----------------	---------

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Sällsynta:	Bronkospasm
------------	-------------

Magtarmkanalen

Vanliga:	Buksmärtor, förstoppning, diarré, gasbildning illamående/kräkningar Körtelpolyp i fundus (benign)
Sällsynta:	Muntorrhet, stomatit, mag-tarm-kandidos
Ingen känd frekvens:	Mikroskopisk kolit

Lever och gallvägar

Mindre vanliga:	Förhöjda 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:	Alopeeci, ljuskänslighet, akut allmänt utbredd exantematös pustulos (AGEP), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Mycket sällsynta:	Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolis (TEN)
Ingen känd frekvens:	Subakut kutan lupus erythematosus (se avsnitt 4.4)

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga:	Höft-, handleds eller kotfraktur
Sällsynta:	Artralgi, myalgi
Mycket sällsynta:	Muskulär svaghet

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, perifert ödem
Sällsynta:	Ökad svettning

Pediatrisk population

Säkerhet för omeprazol har undersökts hos totalt 310 barn i åldern 0 till 16 år med syrelaterade sjukdomar. Det finns begränsade långtidsdata avseende säkerhet från 46 barn som fick underhållsbehandling med omeprazol i en klinisk studie för svår erosiv esofagit i upp till 749 dagar. Biverkningsprofilen var generellt densamma som för vuxna under såväl korttids- som långtidsbehandling. Det finns inga långtidsdata gällande effekterna av omeprazolbehandling på pubertet och tillväxt.

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 det nationella rapporteringssystemet

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Tillgänglig information om effekterna av överdosering med omeprazol är begränsad. I litteraturen har doser upp till 560 mg beskrivits och det finns enstaka rapporter om orala singeldoser på upp till 2 400 mg omeprazol (120 gånger den vanliga rekommenderade kliniska dosen). Illamående, kräkningar, yrsel, buksmärta, diarré och huvudvärk har rapporterats. Enstaka fall av apati, depression och förvirring har också beskrivits.

Symtomen som har beskrivits har varit övergående, och inga allvarliga utfall har rapporterats.

Utsöndringshastigheten var oförändrad (första gradens kinetik) med ökade doser. Om behandling krävs ska den vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid syrelaterade 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.

Farmakodynamisk effekt

Alla påvisade farmakodynamiska effekter härrör från omeprazols effekt på syrasekretionen.

Effekt på magsyrasekretion

Oral administrering av omeprazol en gång dagligen ger snabb och effektiv hämning av magsyrasekretionen både under dagen och natten. Maximal effekt uppnås inom 4 dagar. Med omeprazol 20 mg bibehålls en genomsnittlig minskning i intragastrisk surhetsgrad hos duodenalsårspatienter på minst 80 % mätt över 24 timmar, med en genomsnittlig minskning i högsta syraproduktion efter pentagastrinstimulering på cirka 70 % 24 timmar efter administrering.

Med oral administrering av omeprazol 20 mg bibehålls ett intragastriskt pH-värde på ≥ 3 under i genomsnitt 17 timmar av 24-timmarsperioden hos duodenalsårspatienter.

Till följd av minskad syrasekretion och lägre intragastrisk surhetsgrad reducerar/normaliserar omeprazol syraexponeringen av esofagus hos patienter med gastroesofageal refluxsjukdom. Denna effekt är dosberoende. Hämmningen 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 är förknippat med peptisk sårjukdom, inbegripet duodenal- och ventrikelsår. *H. pylori* är en viktig orsak till utvecklingen av gastrit. *H. pylori* är tillsammans med magsyra de viktigaste orsakerna till utvecklingen av peptisk sårjukdom. *H. pylori* är en viktig orsak till utvecklingen av atrofisk gastrit, vilket är förknippat med en ökad risk för att utveckla ventrikelcancer.

Eradikering av *H. pylori* med omeprazol och antimikrobiella förknippas med en högre frekvens av läkning och långtidsremission av peptiska sår.

Dubbelkombinationer har testats och funnits vara mindre effektiva än trippelkombinationer. De kan dock övervägas då känd överkänslighet utesluter användningen av samtliga trippelkombinationer.

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 magtarmkanalen. 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 sekretionshämmande läkemedel 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 protonpumpshämmare 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 anses sakna klinisk relevans.

Pediatrisk population

I en icke-kontrollerad studie på barn (från 1 till 16 års ålder) med svår refluxesofagit, har omeprazol i doser mellan 0,7 och 1,4 mg/kg förbättrat tillståndet i 90 % av fallen och markant minskat refluxsymtomen. I en enkelblind studie, fick barn i åldrarna 0-24 månader med kliniskt diagnostiserad gastroesofageal refluxsjukdom behandling med 0,5, 1,0 eller 1,5 mg omeprazol/kg. Antalet tillfällen med kräkning/uppstötning minskade med 50 % efter 8 veckors behandling oavsett dos.

Eradikering av *H. pylori* hos barn

I en randomiserad, dubbelblind klinisk studie (Héliot-studien) fastslogs att omeprazol i kombination med två antibiotika (amoxicillin och klaritromycin) är effektivt och säkert vid behandling av *H. pylori*-infektion hos barn från 4 års ålder med gastrit: *H. pylori*-eradikeringsgrad: 74,2 % (23/31 patienter) med omeprazol + amoxicillin + klaritromycin jämfört med 9,4 % (3/32 patienter) med amoxicillin + klaritromycin. Däremot sågs inga belägg för klinisk nytta gällande dyspeptiska symtom visas. Denna studie ger ingen information

gällande barn yngre än 4 år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Omeprazol är syralabilt och administreras därför som en buffrad lösning. Bufferten skyddar omeprazol från syranedbrytning, vilket underlättar absorption. Absorptionen av omeprazol från Appizmit är snabb och maximala plasmanivåer nås ca 0,33 (0,17-1,50)* efter administrering. Absorptionen av omeprazol sker i tunntarmen och är vanligtvis avslutad inom 3-6 timmar. Den systemiska biotillgängligheten för en oral singeldos omeprazol är cirka 40 %. Efter upprepad administrering, en gång dagligen, ökar biotillgängligheten till cirka 60 %.

* median (min-max)

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-enzymet som ansvarar för bildningen av hydroxiomeprazol - huvudmetaboliten i plasma. Den återstående delen är beroende av en annan isoform, CYP3A4, som ansvarar för bildningen av omeprazolsulfon. Till följd av hög affinitet mellan omeprazol och CYP2C19, är kompetitiv hämning samt metaboliska läkemedelsinteraktioner med andra substrat för CYP2C19 möjliga. På grund av låg affinitet till CYP3A4 kan omeprazol dock inte hämma metabolismen för andra CYP3A4-substrat. Omeprazol saknar dessutom hämmande effekt på de huvudsakliga CYP-enzymen.

Ungefär 3 % av den kaukasiska populationen och 15-20 % av asiatiska populationer saknar enzymet CYP2C19 och kallas långsamma metaboliserare. Sannolikt katalyseras metabolismen av omeprazol hos dessa patienter i huvudsak av CYP3A4. Efter upprepad dosering med 20 mg omeprazol en gång dagligen var genomsnittlig AUC 5-10 gånger högre hos långsamma metaboliserare jämfört med patienter som har enzymet CYP2C19 (snabba metaboliserare). Genomsnittlig högsta plasmakoncentration var också 3-5 gånger högre. Resultaten påverkar inte doseringen av omeprazol.

Eliminering

Omeprazols halveringstid i plasma är vanligtvis mindre än 1 timme både efter singeldos och efter upprepad dosering en gång dagligen. Omeprazol elimineras fullständigt från plasma mellan doseringar och det finns inga tecken på ackumulering vid dosering en gång dagligen. Nästan 80 % av en peroral dos omeprazol utsöndras som metaboliter via urinen och resterande i faeces, framför allt från gallsekretion.

Linjäritet/icke-linjäritet

AUC för omeprazol ökar vid upprepad dosering. Ökningen är dosberoende och resulterar i ett icke-linjärt dos-AUC-förhållande vid upprepad dosering. Tids- och dosberoendet beror på en minskad förstapassage-metabolism och systemiskt clearance, vilket förmodligen orsakas av att omeprazol och/eller dess metaboliter (till exempel sulfonen) hämmar enzymet CYP2C19.

Inga metaboliter har visats ha någon effekt på magsyrasekretionen.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Metabolismen av omeprazol hos patienter med nedsatt leverfunktion är försämrade, vilket resulterar i en ökning av AUC. Omeprazol har inte visat någon tendens till ackumulering vid dosering en gång dagligen.

Nedsatt njurfunktion

Omeprazols farmakokinetik, inklusive systemisk biotillgänglighet och elimineringshastighet, är oförändrad hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Äldre

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

Pediatrisk population

Vid behandling med rekommenderade doser till barn från 1 års ålder förefaller erhållna plasmakoncentrationer likna de som erhålls hos vuxna. Hos barn under 6 månaders ålder är clearance av omeprazol lågt på grund av bristande förmåga att metabolisera omeprazol.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

ECL-cellshyperplasi och karcinoider i ventrikeln har observerats i långtidsstudier hos råttor som behandlats med omeprazol. Dessa effekter är ett resultat av uttalad hypergastrinemi sekundärt till minskad syraproduktion. Liknande resultat har setts vid behandling av H₂-receptorantagonister, protonpumpshämmare samt efter partiell fundektomi. Således är dessa effekter inte en direkt effekt av ett enskilt aktivt ämne.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Glycerol (E422)
Xanthangummi (E415)
Polysorbat 80
Dinatriumedetat
Acetylcystein
Natriumdivätefosfatdihydrat
Natriumhydroxid
Simetikonemulsion 30 % (vattendispergerbar form av simetikon innehållande: simetikon, emulgeringsmedel, konserveringsmedel, vatten)
Renat vatten
Karmellosnatrium (E468)
Sukralos (E955)
Natriumvätekarbonat
Domifenbromid
Mentolarom
 Akaciagummi E414
 Aromgivande beståndsdelar
Smakmaskerande aromer
 Vatten
 Propylenglykol E1520
 Aromgivande beståndsdelar
Citronarom (för 20 mg/15 ml)
 Maltodextrin (majs)
 Aromgivande beståndsdelar

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter beredning ska läkemedlet användas inom 20 minuter. Ej använt innehåll ska kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Oöppnat läkemedel kan tas ut ur kylskåp (2°C-8°C) och förvaras i upp till 28 dagar vid högst 25 °C.

Läkemedlets hållbarhet efter blandning anges i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Den tvådelade 15 ml primärförpackningen till Appizmit 10 mg/15 ml består av följande två sammansatta komponenter:

- HDPE-lock med säkerhetsförslutande ring, PP-kolv och PE-membran, fylld med 5 ml omeprazol 2 mg/ml lösning
- HDPE-flaska med hals, fylld med 10 ml spädningsvätska till Appizmit 10 mg/15 ml oral lösning

Den tvådelade 15 ml primärförpackningen till Appizmit 20 mg/15 ml består av följande två sammansatta komponenter:

- HDPE-lock med manipuleringsäker ring, PP-kolv och PE-membran, fylld med 5 ml omeprazol 4 mg/ml lösning
- HDPE-flaska med hals, fylld med 10 ml spädningsvätska till Appizmit 20 mg/15 ml oral lösning

Kartong innehållande 14 tvådelade endosflaskor av HDPE i en PVC-platta samt en bruksanvisning.

Kartongen till 10 mg/15 ml-styrkan innehåller en graderad (0,5 ml) doseringspipett med en kapacitet på 15 ml och med en kolv av PS samt huvuddel och lock av HDPE.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

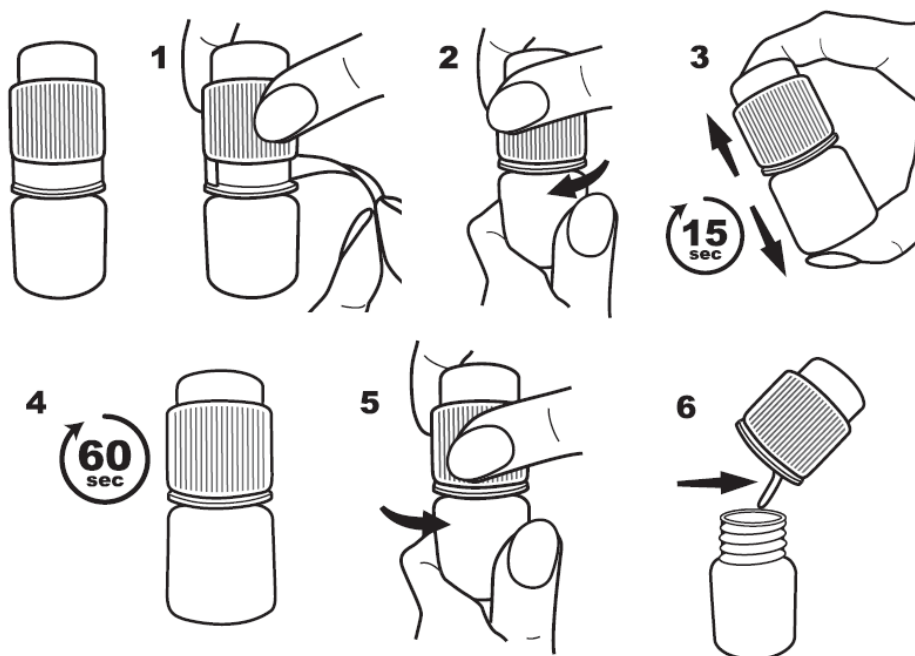
Hur lösningen ska beredas och intas

Behållaren är ett tvådelat system som innehåller lösning i både locket och i flaskan. De två lösningarna ska först blandas och därefter tas av patienten.

Efter flaskans öppnande är den orala lösningen klar att användas. Produkten behöver inte spädas ytterligare. Produkten måste användas inom 20 minuter efter beredning.

Anvisningar för beredning av bruksfärdig oral lösning

1. Dra av säkerhetsringen.
2. Tryck ner och vrid locket medurs hela vägen ner på den gängade flaskhalsen.
3. Skaka väl i minst 15 sekunder för att blanda lösningarna.
4. Låt den orala lösningen stå i 60 sekunder.
5. Ta av plastlocket genom att vrida moturs.
6. Se till att undersidan av locket har perforerats och har öppnats.
7. Ta/ge lösningen direkt ur flaskan.



Kassera och ta inte en lösning som är mörk till färgen eller har sediment.

Den slutliga bruksfärdiga lösningen för styrkan 10 mg/15 ml är en benvit till svagt gul, viskös lösning med mentolarom.

Den slutliga bruksfärdiga lösningen för styrkan 20 mg/15 ml är benvit till svagt gul, viskös lösning med mentol- och citronarom.

Använd pipetten som medföljer styrkan 10 mg/15 ml för doser ≤ 10 mg (används till barn under 1 års ålder och som väger ≤ 10 kg):

1. Dra av säkerhetsringen.
2. Tryck ner och vrid locket medurs hela vägen ner på den gängade flaskhalsen.
3. Skaka väl i minst 15 sekunder för att blanda de båda lösningarna.
4. Låt den orala lösningen stå i 5 sekunder innan du använder pipetten.
5. Ta av locket från pipetten.
6. För in pipetten i flaskan medan den står på ett fast, plant underlag.
7. Dra långsamt upp pipettens kolv till det graderingsmärke som motsvarar den mängden i milliliter (ml) som läkaren ordinerat.
8. Ta ut pipetten ur flaskan.
9. Se till att barnet är stöttat i upprätt läge.
10. Placera pipettspetsen i barnets mun och tryck långsamt ner pipettkolven för att försiktigt administrera läkemedlet.
11. Ge barnet tid att svälja ner läkemedlet.
12. Efter användning, tvätta pipetten med varmt vatten och låt den torka.
13. Kassera den använda flaskan tillsammans med eventuellt kvarvarande lösning.

Instruktioner för administrering via nasogastrisk sond (NG) eller perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG):

Kontrollera att matningssonden är fri från obstruktion före administrering.

1. Spola matningssonden med 5 ml vatten.
2. Administrera erforderlig dos Appizmit med lämplig mätanordning inom 20 minuter efter beredningen av den bruksfärdiga lösningen.
3. Spola matningssonden med minst 20 ml vatten.

Denna produkt är kompatibel för användning med NG- och PEG-sonder av polyuretan i storlek 6 Fr till 15 Fr. För sonder med minsta diameter (6 Fr) kan en mindre spolvolym på 3 ml användas för att stödja användningen

hos mycket små barn där ett begränsat vätskeintag kan vara av betydelse.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
Ljubljana-Črnuče, 1231
Slovenien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg/15 ml: 63583
20 mg/15 ml: 63584

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-04-25

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-05-25