

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Pedippi 2 mg/ml pulver till oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2 mg/ml: Efter beredning innehåller 1 ml suspension 2 mg omeprazol. Varje färdigberedd flaska (90 ml) innehåller 180 mg omeprazol.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje ml suspension innehåller natriummetylparahydroxibensoat (E219) 2,3 mg, maltitol (E965) 272 mg, natriumbensoat (E211) 5 mg, natrium 17,2 mg och kalium 54,3 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till oral suspension

Pulver i lock: vitt/benvitt/ljusgult pulver.

Pulver i flaska: vitt/benvitt/ljusgult pulver. Kan innehålla mörka fläckar på grund av sötningsmedlet.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pedippi används för:

Vuxna

- Förebyggande mot recidiverande duodenalsår
- Långtidsbehandling av patienter med läkt refluxesofagit
- Behandling av symtomatisk gastroesofageal refluxsjukdom

Användning hos barn

Barn över 1 månads ålder

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Den maximala rekommenderade dosen av Pedippi 2 mg/ml oral suspension är 15 mg per dag. Andra styrkor och beredningsformer av omeprazol ska användas för administrering av högre omeprazoldoser.

Förebyggande mot 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 den rekommenderade dosen Pedippi 20 mg 1 gång dagligen. Hos vissa patienter kan 10 mg dagligen vara tillräcklig dos. Vid terapivikt kan dosen ökas till 40 mg.

Långtidsbehandling av patienter med läkt refluxesofagit

För långtidsbehandling av patienter med läkt refluxesofagit är den rekommenderade dosen Pedippi 10 mg 1 gång dagligen. Vid behov kan dosen ökas till Pedippi 20-40 mg 1 gång dagligen.

Behandling av symtomatisk gastroesofageal refluxsjukdom

Vanlig dos är Pedippi 20 mg dagligen. Patienter kan få tillräcklig effekt vid 10 mg dagligen och därför ska behandlingen anpassas individuellt. Om symtomen inte gått tillbaka efter fyra veckors behandling med Pedippi 20 mg dagligen ska patienten undersökas vidare.

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	> 5 till ≤ 10 kg	1 mg/kg en gång dagligen upp till maximalt 10 mg en gång dagligen. Doser över 1,5 mg/kg/dag har inte studerats.
≥ 1 års ålder**	10–20 kg	10 mg en gång dagligen. Dosen kan vid behov ökas till 20 mg en gång dagligen.

* Enstaka doser ≤ 2 ml ska inte ges.

** Pedippi 2 mg/ml oral suspension kan användas av patienter för att administrera upp till 15 mg omeprazol per dag för att uppnå tillräcklig buffringsförmåga och absorption. Andra beredningsformer ska användas för administrering av högre omeprazoldoser

Refluxesofagit

Behandlingstiden är 4–8 veckor.

Symtomatisk behandling av halsbränna och sura uppstötningar vid gastroesofageal refluxsjukdom

Behandlingstiden är 2–4 veckor. Om symptomkontroll inte uppnåtts efter 2–4 veckors behandling ska patienten undersökas vidare.

Speciella patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre (>65 år)

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

Administreringssätt

Pedippi oral suspension ska tas på fastande mage, minst 30 minuter före måltid.

För att underlätta administrering till barn kan läkemedlet ges tillsammans med en liten mängd mjölk (ej mer än 10-15 ml).

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Pedippi oral suspension kräver beredning före oral administrering. Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

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 benzimidazoler eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Liksom andra protonpumpshämmare 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 belastning), 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 ska 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 ska samtidig användning av omeprazol och clopidogrel 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 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.

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 tillgodoseas.

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.

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.

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.

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.

Vissa barn med kroniska sjukdomar kan behöva långtidsbehandling även om det inte är att rekommendera.

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.

Detta läkemedel innehåller 17,2 mg (0,75 mmol) natrium per ml eller 86 mg (3,75 mmol) natrium per 5 ml. En dos på 5 ml motsvarar 4,3 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag av 2 g natrium för en vuxen.

Detta läkemedel innehåller 54,3 mg (1,39 mmol) kalium per ml eller 271,5 mg (6,95 mmol) kalium per 5 ml. Detta ska beaktas av patienter med nedsatt njurfunktion eller patienter på en kontrollerad kaliumdiet.

Detta läkemedel innehåller natriummetylparahydroxibensoat, som kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

Detta läkemedel innehåller 5 mg natriumbensoat per ml.

Denna produkt innehåller maltitol. Patienter med sällsynta ärftliga tillståndet fruktosintolerans ska inte ta detta läkemedel.

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 1 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 med atazanavir rekommenderas ej (se avsnitt 4.4). Samtidig administrering av omeprazol (40 mg 1 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 1 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 1 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 ska dock iakttas när omeprazol ges i höga doser till äldre patienter. Övervakningen av digoxinnivåerna ska då utökas.

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 säkerhets skull 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 ska samtidig användning undvikas.

Aktiva substanser som metaboliseras av CYP2C19

Omeprazol är en måttlig hämmare av CYP2C19, det viktigaste omeprazol-metaboliserande 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 antagonist, cilostazol, diazepam och fenytoin.

Cilostazol

Omeprazol, givet i doser om 40 mg till friska frivilliga i en cross-over 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, ska 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) ska utföras, och doseringen av takrolimus ska 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 ska dock övervägas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion och om långtidsbehandling krävs.

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 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, givet via oral administrering tyder inte på några effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pedippi 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 ska inte köra bil eller hantera maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattande säkerhetsprofil

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 ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1000$), 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, dåsigheit
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 leverenzymmer
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

Pediatrisk population

Säkerheten med omeprazol har undersökts hos totalt 310 barn, i åldern 0 till 16 år, med syrelaterade sjukdomar. Det finns begränsad långtidsdata avseende säkerhet från 46 barn som erhöll underhållsbehandling med omeprazol under 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 via:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: 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 2400 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.

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.

Farmakodynamiska effekter

Alla påvisade farmakodynamiska effekter härrör från omeprazols effekt på syrasekretionen.

Effekt på magsyrasekretionen

Oral administrering av omeprazol 1 gång dagligen ger snabb och effektiv hämning av magsyrasekretionen både under dagen och natten. Maximal effekt uppnås inom 4 dagars behandling. Med omeprazol 20 mg blir surhetsgraden i magsaften mätt över 24 timmar hos duodenalsårspatienter reducerad med i medeltal 80%, och minskningen av pentagastrinstimulerad saltsyraproduktion är ungefär 70%, 24 timmar efter dosering.

Oral administrering av omeprazol 20 mg bibehåller ett pH värde i magsäcken på ≥ 3 som ett medelvärde i 17 av 24 timmar hos duodenalsårspatienter.

Som en konsekvens av minskad syrasekretion och lägre intragastrisk surhetsgrad, reducerar/normaliserar omeprazol syraexponeringen av esofagus hos patienter med gastroesofageal refluxsjukdom. Denna effekt är dosberoende.

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.

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 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 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.

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 singel-blind studie, blev barn i åldrarna 0–24 månader med kliniskt diagnostiserad gastroesofageal refluxsjukdom behandlade med 0,5, 1,0 eller 1,5 mg omeprazol/kg. Antalet tillfällen med kräkning/uppstötning minskade med 50% efter 8 veckors behandling oavsett dosering.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Omeprazol är syralabilt och därför administreras Pedippi oral suspension som en buffrad suspension. Bufferten skyddar omeprazol från syranedbrytning, vilket underlättar absorptionen. Absorptionen av omeprazol är snabb och maximala plasmanivåer nås inom ca 30 minuter efter administrering. Absorptionen av omeprazol sker i tunntarmen och är vanligtvis avslutad inom 3–6 timmar. I en

biotillgänglighetsstudie minskade administrering med mat (mjölk) absorptionsgraden med cirka 20%. Den systemiska biotillgängligheten vid oral singeldos av omeprazol är cirka 40%. Efter upprepad administrering, en gång dagligen, ökar biotillgängligheten till cirka 60%.

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-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 för dessa patienter i huvudsak av CYP3A4. Efter upprepad dosering 1 gång dagligen av 20 mg omeprazol, var medelvärdet av AUC 5–10 gånger högre hos långsamma metaboliserare jämfört med patienter som har enzymet CYP2C19 (snabba metaboliserare). Medelvärdet var också 3–5 gånger högre vid plasmakoncentrationens toppar. Resultaten påverkar inte doseringen av omeprazol.

Eliminering

Halveringstiden i plasma för omeprazol är vanligtvis kortare än 1 timme både efter singeldos och efter upprepad dosering 1 gång dagligen. Omeprazol elimineras fullständigt från plasma mellan 2 doseringar och det finns ingen tendens till ackumulering vid dosering 1 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 första passage-metabolism och 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 1 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).

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 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-receptor antagonister, protonpumpshämmare och efter partiell fundektomi. Följaktligen är inte dessa effekter en direkt effekt av ett individuellt läkemedel.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumvätekarbonat (E500)
Kaliumvätekarbonat (E501)
Natriumalginat (E401)
Maltitol (E965)
Mannitol (E421)
Sukralos (E955)
Xantangummi (E415)
Naturlig vaniljsmak som innehåller maltodextrin (majs), kiseldioxid (E551) och vegetabiliska oljor
Naturlig mintsmaak som innehåller gummi arabicum/akaciagummi (E414) och pulegon
Titandioxid (E171)
Natriumbensoat (E211)
Natriummetylparahydroxibensoat (E219)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Pulver till oral suspension: 2 år.

Färdigberedd suspension: 28 dagar.

Den färdigberedda suspensionen ska förvaras i kylskåp (2°C - 8°C). Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Tillslut flaskan väl. Suspensionen kan förvaras vid högst 25°C i upp till 2 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Pulver till oral suspension: Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i den ursprungliga foliepåsen.

Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgad plastflaska (PET) med pulver försedd med ett rött polypropen (PP) lock med en röd polypropylen (PP) blandningsskiva som innehåller pulver, allt inneslutet i en aluminiumfoliepåse.

Varje flaska innehåller 47 g pulver för oral suspension. Efter beredning innehåller flaskan 90 ml oral suspension, varav minst 75 ml är avsedd för dosering och administrering.

Varje förpackning innehåller också en ogenomskinlig PP oral doseringsspruta (5 ml, graderad vid varje 1 ml och 0,1 ml) med vit HDPE-kolvstång, färglös, genomskinlig LDPE-flaskadapter och grått PP-ersättningslock.

Förpackning: 1 eller 2 flaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Det rekommenderas att en farmaceut eller sjukvårdspersonal bereder Pedippi innan det ges ut till patienten.

Beredning av suspensionen och uppmätning av dosen

Behållaren består av två separerade fack som innehåller pulver, ett i locket och ett i flaskan. De två pulvren måste först kombineras och ska sedan blandas och lösas i vatten. En röd blandningsskiva kommer att falla ner i läkemedlet för att hjälpa till att blanda pulvren och även blanda suspensionen efter tillsats av vattnet. Den ska ligga kvar i flaskan. Det röda locket ersätts av ett grått lock efter beredning.

Instruktioner för beredning av suspensionen

Håll ihop pulvret i locket och pulvret i flaskan:

- Skaka flaskan i 10 sekunder för att lossa pulvret.
- Vrid det röda locket moturs tills förseglingen bryts (se pilen på locket), så att pulvret släpps ut från det röda locket ned i flaskan.
- Vrid tillbaka det röda locket till ursprungspositionen och se till att det röda locket är ordentligt fastsatt på flaskan.

Beredning av lösningen

- Skaka flaskan kraftigt i tio sekunder för att blanda pulvren.
- Knacka flaskans botten tre gånger mot en hård horisontell yta för att säkerställa att allt pulver finns i flaskan och inget är kvar i locket.
- Ta bort det röda locket från flaskan.
- Tillsätt 64 ml vatten, genom att använda en lämplig mätanordning, upp till strecket på etiketten.
- Sätt tillbaka det röda locket och säkerställ att det är ordentligt fastsatt på flaskan. Skaka kraftigt i 30 sekunder.

Sätt in flaskadapter

- Ta bort det röda locket och den röda ringen. Släng det röda locket och ringen.
- Sätt i den färglösa, genomskinliga flaskadaptern och ersätt det röda locket med det grå plastskruvlocket.
- Låt stå i femton minuter för att produkten ska nå sin slutliga konsistens.

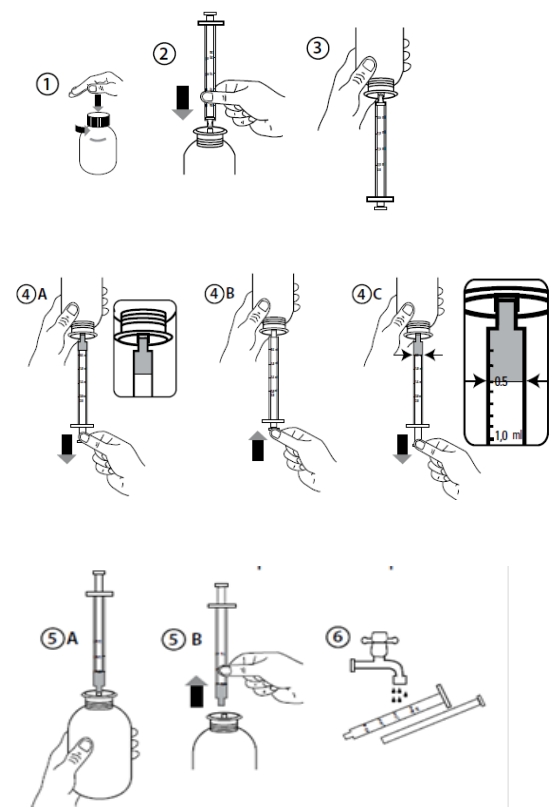
Den beredda suspensionen kommer att vara en vit/benvit/brunaktig suspension. Den kan innehålla mörka fläckar på grund av sötningsmedlet.

Uppmätning av dosen

Instruktioner för användning av sprutan

1. Skaka flaskan i 20 sekunder direkt före varje användning
2. Öppna flaskan genom att trycka ned det grå locket och vrida det moturs (Figur 1). Ta inte bort den vita lockdelen.
3. Ta sprutan och sätt in den i adapteröppningen (Figur 2).
4. Vänd flaskan upp och ner (Figur 3).
5. Fyll sprutan med en liten mängd suspension genom att dra ned kolvstången (Figur 4A). Tryck sedan kolvstången uppåt för att ta bort eventuella bubblor (Figur 4B). Dra slutligen ned kolvstången till graderingsmärket som motsvarar den mängd i milliliter (ml) som din läkare har ordinerat. Den övre plana kanten på kolvstången ska vara i linje med graderingsmärket du mäter till (Figur 4C).
6. Vänd flaskan åt rätt håll (Figur 5A).
7. Ta bort sprutan från adaptern (Figur 5B).

8. Sätt in sprutans spets i patientens mun och tryck långsamt tillbaka kolvstången för att administrera läkemedlet. Suspensionen kommer att släppas ut långsamt men den sista delen kommer att släppas snabbare på grund av minskat motstånd i sprutans spets.
 9. Tvätta sprutan med vatten och låt den torka innan du använder den igen (Figur 6).
 10. Stäng flaskan med det grå plastkruvlocket - lämna flaskadaptern kvar i flaskan.
- OBS: Det är normalt att ha den röda plastskivan i suspensionen under användning; försök inte ta bort den.



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

Se till att den enterala matningssonden är fri från obstruktion före administrering.

1. Spola den enterala sonden med 5 ml vatten.
2. Administrera den nödvändiga dosen av Pedippi oral suspension med en lämplig mätanordning.
3. Spola den enterala sonden med 5 ml vatten.

Denna produkt är kompatibel för användning med polyuretan och PVC nasogastriska sonder (NG) och sonder för perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG) i storlek 6 Fr till 16 Fr. För sonder med minsta diameter (6 Fr) kan en mindre spolvolym på 2 ml användas för att stödja användningen hos mycket små barn där begränsning av vätskeintaget kan vara av relevans.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Oresund Pharma ApS
Orient Plads 1
2150 Nordhavn
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

63005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2022-12-09

Datum för förnyat godkännande: 2024-09-02

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-12-12