

12. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Pedippi, pulver til oral suspension 2 mg/ml**

**0. D.SP.NR.**

32860

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pedippi

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

2 mg/ml: 1 ml færdigblandet suspension indeholder 2 mg omeprazol. Hver færdigblandet flaske (90 ml) indeholder 180 mg omeprazol.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml af suspension indeholder 2,3 mg natriummethylparahydroxybenzoat (E219), 272 mg maltitol (E965), 5 mg natriumbenzoat (E211), 17,2 mg natrium og 54,3 mg kalium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til oral suspension

Pulver i låget: hvidt/råhvidt/let gult pulver.

Pulver i flasken: hvidt/råhvidt/let gult pulver. Kan indeholde mørke pletter på grund af sødemiddel.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Pedippi er indiceret til:

Voksne

* Recidivprofylaktisk mod duodenale ulcera
* Vedligeholdelsesbehandling af patienter med helet refluksøsofagitis
* Behandling af symptomgivende gastroøsofageal reflukssygdom

Pædiatrisk anvendelse

*Børn over 1 måned*

* Behandling af refluksøsofagitis
* Symptomatisk behandling af halsbrand og syreregurgitation ved gastroøsofageal reflukssygdom

**4.2 Dosering og administration**

**Den maksimalt anbefalede dosis af Pedippi 2 mg/ml oral suspension er 15 mg dagligt. Andre styrker og farmaceutiske former af omeprazol skal anvendes til administration af højere doser af omeprazol.**

*Profylaktisk mod recidiverende duodenale ulcera*

Den anbefalede profylaktiske dosis til recidiverende duodenale ulcera hos *H. pylori* negative patienter, eller når *H. pylori* eradikation ikke er muligt, er Pedippi 20 mg en gang daglig. Hos nogle patienter kan en daglig dosis på 10 mg være tilstrækkelig. I tilfælde af behandlingssvigt kan dosis øges til 40 mg.

*Vedligeholdelsesbehandling af patienter med helet refluksøsofagitis*

Til langvarig vedligeholdelsesbehandling af patienter med helet refluksøsofagitis er den anbefalede dosis Pedippi 10 mg en gang daglig. Om nødvendigt kan dosis øges til Pedippi 20-40 mg en gang daglig.

*Behandling af symptomgivende gastroøsofageal reflukssygdom*

Den anbefalede dosis er Pedippi 20 mg daglig. Nogle patienter kan respondere tilstrækkeligt på 10 mg daglig, og individuel dosisjustering bør derfor overvejes.

Hvis symptomkontrol ikke er opnået efter 4 ugers behandling med Pedippi 20 mg daglig, anbefales yderligere undersøgelser.

Pædiatrisk population

*Børn over 1 måned*

*Behandling af refluksøsofagitis*

*Symptomatisk behandling af halsbrand og syreregurgitation ved gastroøsofageal reflukssygdom*

Dosisanbefalinger\*:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Alder | Vægt | Dosering |
| ≥ 1 måned | > 5 til ≤ 10 kg | 1 mg/kg en gang dagligt op til maksimalt 10 mg en gang dagligt. Doser over 1,5 mg/kg/dag er ikke undersøgt. |
| ≥ 1 år\*\* | 10-20 kg | 10 mg en gang dagligt. Om nødvendigt kan dosis øges til 20 mg en gang dagligt. |

\* Individuelle dosismålinger ≤ 2ml er ikke indiceret

\*\* Pedippi 2 mg/ml oral suspension kan anvendes til patienter for at administrere op til 15 mg omeprazol dagligt for at give tilstrækkelig bufferkapacitet og absorption. Andre farmaceutiske former af omeprazol skal anvendes til administration af højere doser omeprazol.

*Refluksøsofagitis*

Behandlingstiden er 4-8 uger.

*Symptomatisk behandling af halsbrand og syreregurgitation ved gastroøsofageal reflukssygdom*

Behandlingstiden er 2-4 uger. Hvis symptomkontrol ikke er opnået efter 2 4 uger, bør patienten undersøges yderligere.

Særlige patientgrupper

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

*Ældre (>65 år)*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre (se pkt. 5.2).

**Administration**

Pedippi oral suspension skal tages på tom mave, mindst 30 minutter før et måltid.

For at lette administrationen af ​​produktet til spædbørn er administration med en lille mængde mælk (ikke mere end 10-15 ml) mulig.

*Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet*

Pedippi pulver til oral suspension skal blandes før oral anvendelse. For instruktioner om blandingrekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

For vejledning til administration via nasogastrisk (NG) eller perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG) sonde, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof, substituerede benzimidazoler eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Som andre protonpumpehæmmere må omeprazol ikke anvendes samtidigt med nelfinavir (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Hvis der er nogen form for alarmsymptomer (fx signifikant, utilsigtet vægttab, gentagne opkastninger, dysfagi, hæmatemese eller melæna), og hvis gastrisk ulcus er mistænkt eller bekræftet, skal malign lidelse udelukkes, da behandlingen kan lindre symptomerne og derved forsinke diagnosticering.

Co-administration af atazanavir med protonpumpehæmmere kan ikke anbefales (se pkt. 4.5). Hvis kombination af atazanavir og en protonpumpehæmmer vurderes at være uundgåelig, anbefales tæt klinisk monitorering (f.eks. virusbelastning) i kombination med øgning af atazanavir dosis til 400 mg med 100 mg ritonavir. En dosis på 20 mg omeprazol bør ikke overskrides.

Omeprazol kan i lighed med alle syrehæmmende midler reducere absorptionen af cyanocobalamin (vitamin B12) på grund af hypo- eller aklorhydri. Ved langtidsbehandling bør der tages højde for dette hos patienter med reduceret depot eller risikofaktorer for nedsat vitamin B12-absorption.

Omeprazol er en CYP2C19-hæmmer. Ved start og afslutning af behandling med omeprazol skal risikoen for interaktioner med lægemidler, som metaboliseres via CYP2C19, tages i betragtning. Der er set interaktion mellem clopidogrel og omeprazol (se pkt. 4.5). Den kliniske relevans af denne interaktion er uafklaret. Som en forholdsregel frarådes samtidig brug af omeprazol og clopidogrel.

Alvorlig hypomagnesiæmi har være rapporteret hos patienter behandlet med protonpumpehæmmere (PPI’er), såsom omeprazol, i mindst tre måneder og i de fleste tilfælde i et år. Alvorlige manifestationer af hypomagnesiæmi som træthed, tetani, delirium, kramper, svimmelhed og ventrikulær arytmi kan forekomme, men kan begynde stille og kan blive overset. Tilstanden forbedres hos de fleste patienter efter magnesium erstatning og seponering af PPI.

Det bør overvejes at måle serummagnesium før opstart af PPI behandling og regelmæssigt under behandlingen hos patienter, der forventes at være i langvarig behandling eller tager PPI’er samtidigt med digoxin eller andre lægemidler, der kan forårsage hypomagnesiæmi (fx diuretika).

Protonpumpehæmmere kan øge risikoen for hofte-, håndleds- og rygfrakturer beskedent, hovedsageligt hos ældre eller ved tilstedeværelse af andre kendte risikofaktorer især hvis det bruges i høje doser og over lange behandlingsperioder (> 1 år). Observationsstudier antyder, at protonpumpehæmmere kan øge den overordnede risiko for fraktur med 10-40 %. Noget af denne øgning kan skyldes andre risikofaktorer. Patienter med risiko for osteoporose bør modtage behandling i henhold til gældende kliniske guidelines og de bør have et tilstrækkeligt indtag af vitamin D og calcium.

Der er rapporteret om svære kutane bivirkninger (SCARs), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), som kan være livstruende eller fatale, i henholdsvis meget sjældne og sjældne tilfælde i forbindelse med omeprazolbehandling.

Nedsat nyrefunktion

Akut tubulointerstitiel nefritis (TIN) er set hos patienter, der tager omeprazol, og kan forekomme når som helst under behandling med omeprazol (se punkt 4.8). Akut tubulointerstitiel nefritis kan forværres til nyresvigt.

Omeprazol bør seponeres ved mistanke om TIN, og passende behandling bør iværksættes med det samme.

Subakut kutan lupus erythematosus (SCLE)

Protonpumpehæmmere er forbundet med meget sjældne tilfælde af SCLE. Hvis sådanne hudreaktioner optræder, navnlig på hudområder udsat for sol, og er ledsaget af artralgi, bør patienten straks søge læge, og lægen bør overveje at seponere Pedippi. SCLE efter tidligere behandling med en protonpumpehæmmer kan øge risikoen for SCLE med andre protonpumpehæmmere.

Interferens med laboratorieprøver

Forhøjet chromogranin A (CgA) kan interferere med undersøgelser for neuroendokrine tumorer. For at undgå denne interferens, bør omeprazol behandling seponeres mindst 5 dage inden måling af CgA-målinger (se pkt. 5.1). Hvis indholdet af CgA og gastrin ikke er returneret til referenceområdet ved den første måling, bør målingen gentages 14 dage efter seponering af protonpumpehæmmeren.

Selvom det ikke er anbefalet, kan nogle børn med kroniske sygdomme behøve langvarig behandling.

Behandling med protonpumpehæmmere kan medføre en let forøget risiko for gastrointestinale infektioner såsom *Salmonella* og *Campylobacter* og, hos hospitalsindlagte patienter, muligvis også *Clostridium difficile* (se pkt. 5.1).

Som ved al langtidsbehandling, især når behandlingsvarigheden overstiger et år, bør patienterne tilses regelmæssigt.

Dette lægemiddel indeholder 17,2 mg (0,75 mmol) natrium pr ml eller 86 mg (3,75 mmol) natrium pr 5 ml dosis, svarende (for 5 ml dosis) til 4,3 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Dette lægemiddel indeholder 54,3 mg (1,39 mmol) kalium pr ml eller 271,5 g (6,95 mmol) kalium pr 5 ml dosis. Dette skal tages til overvejelse hos patienter med nedsat nyrefunktion eller patienter på kontrolleret kalium diæt.

Dette lægemiddel indeholder natriummethylparahydroxy-benzoat, hvilket kan give allergiske reaktioner (kan optræde efter behandlingen).

1 ml af dette lægemiddel indeholder 5 mg natriumbenzoat.

Dette lægemiddel indeholder maltitol. Patienter med arvelig fruktose-intolerans bør ikke anvende dette lægemiddel.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

**Omeprazols virkning på andre lægemidlers farmakokinetik**

Lægemidler med pH-afhængig absorption

Den nedsatte intragastriske surhedsgrad under behandling med omeprazol kan øge eller nedsætte absorptionen af aktive stoffer med gastrisk pH-afhængig absorption.

*Nelfinavir, atazanavir*

Plasmakoncentrationerne af nelfinavir og atazanavir reduceres ved co-administration af omeprazol.

Samtidig administration af omeprazol og nelfinavir er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Co-administration af omeprazol (40 mg en gang daglig) reducerede den gennemsnitlige eksponering for nelfinavir med ca. 40 %, og den gennemsnitlige eksponering for den farmakologisk aktive metabolit M8 blev reduceret med 75-90 %. Interaktionen kan også involvere hæmning af CYP2C19.

Samtidig administration af omeprazol og atazanavir kan ikke anbefales (se pkt. 4.4). Samtidig administration af omeprazol (40 mg én gang daglig) og atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg til raske frivillige resulterede i en reduktion af atazanavir-eksponeringen på 75 %. Øgning af atazanavirdosis til 400 mg kompenserede ikke for indvirkningen af omeprazol på atazanavir-eksponeringen. Co-administration af omeprazol (20 mg en gang daglig) med atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg til raske frivillige resulterede i et fald i eksponeringen for atazanavir på ca. 30 % sammenlignet med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg en gang daglig.

*Digoxin*

Samtidig behandling med omeprazol (20 mg daglig) og digoxin til raske frivillige øgede biotilgængeligheden af digoxin med 10 %. Digoxintoksicitet er sjældent blevet rapporteret. Dog bør der udvises forsigtighed, når omeprazol gives i høje doser til ældre patienter. Serumkoncentrationen af digoxin bør monitoreres.

*Clopidogrel*

Resultater fra studier hos raske forsøgspersoner har vist en farmakokinetisk (PK)/farmakodynamisk (PD) interaktion mellem clopidogrel (300 mg belastningsdosis/75 mg daglig vedligeholdelsesdosis) og omeprazol (80 mg oral dosis daglig), der resulterede i et fald på 46 % (gennemsnitsværdi) i eksponering af clopidogrels aktive metabolit og et fald på 16 % (gennemsnitsværdi) i den maksimale hæmning af (ADP-induceret) trombocytaggregationen.

Inkonsistente data vedrørende de kliniske konsekvenser af PK/PD interaktionen med hensyn til større kardiovaskulære hændelser er blevet rapporteret fra observations- og kliniske studier. Som forebyggende foranstaltning frarådes derfor samtidig anvendelse af omeprazol og clopidogrel (se pkt. 4.4).

*Andre lægemidler*

Absorptionen af posaconazol, erlotinib, ketoconazol og itraconazol reduceres signifikant, og den kliniske effekt kan være nedsat. Med hensyn til posaconazol og erlonitib bør samtidig anvendelse undgås.

Lægemidler, der metaboliseres via CYP2C19

Omeprazol er en moderat inhibitor af CYP2C19, som er det primære enzym i omeprazols metabolisme. Derfor kan metabolismen af aktive stoffer, der indtages samtidig og metaboliseres af CYP2C19, nedsættes, og den systemiske eksponering for disse lægemidler øges. Eksempler på sådanne lægemidler er R-warfarin og andre vitamin K-antagonister, cilostazol, diazepam og phenytoin.

*Cilostazol*

Omeprazol givet i doser på 40 mg til raske frivillige i en cross-over undersøgelse øgede Cmax og arealet under plasmakoncentration-tid-kurven (AUC) for cilostazol med henholdsvis 18 % og 26 % og for en af dets aktive metabolitter med henholdsvis 29 % og 69 %.

*Phenytoin*

Det anbefales at monitorere plasmakoncentrationen af phenytoin de to første uger efter initiering af omeprazolbehandling. Såfremt phenytoindosis justeres, anbefales monitorering og yderligere dosisjustering ved afslutning af omeprazolbehandling.

Ukendt mekanisme

*Saquinavir*

Samtidig administration af omeprazol og saquinavir/ritonavir resulterede i øgede plasmakoncentrationer af saquinavir på op til omkring 70 %. Dette var forbundet med god tolerabilitet i HIV-inficerede patienter.

*Tacrolimus*

Det er rapporteret, at samtidig administration af omeprazol øger serumniveauet af tacrolimus. Koncentrationen af tacrolimus samt nyrefunktionen (kreatininclearance) bør monitoreres, og tacrolimusdosis justeres om nødvendigt.

*Methotrexat*

Ved samtidig administration af protonpumpehæmmere er der set stigende methotrexatkoncentrationer hos nogle patienter. Ved administration af methotrexat i høj dosis kan det være nødvendigt midlertidigt at seponere administrationen af omeprazol.

**Andre lægemidlers virkning på omeprazols farmakokinetik**

Inhibitorer af CYP2C19 og/eller CYP3A4

Da omeprazol metaboliseres via CYP2C19 og CYP3A4, kan lægemidler, der hæmmer CYP2C19 eller CYP3A4 (såsom clarithromycin og voriconazol), medføre øgede serumniveauer af omeprazol, idet omeprazols metaboliseringshastighed falder. Samtidig behandling med voriconazol resulterede i mere end en fordobling af omeprazoleksponeringen. Eftersom høje doser af omeprazol har været veltolereret, er det typisk ikke nødvendigt at justere omeprazoldosis. Dog bør dosisjustering overvejes hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion, og hvis langvarig behandling er indiceret.

Induktorer af CYP2C19 og/eller CYP3A4

Lægemidler, der inducerer CYP2C19 eller CYP3A4 eller begge (såsom rifampicin og perikon), kan medføre nedsat serumkoncentration af omeprazol, idet omeprazols metaboliseringshastighed øges.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Resultater fra tre prospektive, epidemiologiske undersøgelser (med resultater fra mere end 1.000 eksponeringer) viser ingen skadelige virkninger af omeprazol på graviditeten eller på fostrets/det nyfødte barns sundhedstilstand. Omeprazol kan anvendes under graviditet.

Amning

Omeprazol udskilles i modermælk, men det er ikke sandsynligt, at barnet påvirkes, når der anvendes terapeutiske doser.

Fertilitet

I dyreforsøg med oral administration af den racemiske blanding af omeprazol blev der ikke set tegn på virkninger, hvad angår fertiliteten.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Pedippi påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan forekomme bivirkninger som f.eks. svimmelhed og synsforstyrrelser (se pkt. 4.8). Patienter, der påvirkes af disse, må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

De almindeligst forekommende bivirkninger (ses hos 1-10 % af patienterne) er hovedpine, abdominalsmerte, obstipation, diarré, flatulens og kvalme/opkastning.

Der er rapporteret om svære kutane bivirkninger (SCARs), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), i forbindelse med omeprazolbehandling (se pkt. 4.4).

Liste over bivirkninger i tabelform

Følgende bivirkninger er påvist eller anset som mulige i omeprazols kliniske forsøgsprogram og post-marketing. Ingen var dosisafhængige.

Bivirkningerne er nedenfor anført efter frekvens og organklasse.

Frekvenskategorierne er defineret som følger: Meget almindelig (≥1/10), Almindelig (≥1/100 til <1/10), Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), Meget sjælden (<1/10.000), Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| **Organklasse/frekvens** | **Bivirkning** |
| --- | --- |
| **Blod og lymfesystem** | |
| Sjælden: | Leukopeni, trombocytopeni |
| Meget sjælden: | Agranulocytose, pancytopeni |
| **Immunsystemet** | |
| Sjælden: | Overfølsomhedsreaktioner f.eks. feber, angioødem og anafylaktisk reaktion/shock |
| **Metabolisme og ernæring** | |
| Sjælden: | Hyponatriæmi |
| Frekvens ikke kendt | Hypomagnesiæmi; svær hypomagnesiæmi kan forårsage hypokalcæmi.  Hypomagnesiæmi kan også være forbundet med hypokaliæmi. |
| **Psykiske forstyrrelser** | |
| Ikke almindelig: | Insomni |
| Sjælden: | Agitation, konfusion, depression |
| Meget sjælden: | Aggression, hallucinationer |
| **Nervesystemet** | |
| Almindelig: | Hovedpine |
| Ikke almindelig: | Svimmelhed, paræstesi, døsighed |
| Sjælden: | Smagsforstyrrelser |
| **Øjne** | |
| Sjælden: | Uklart syn |
| **Øre og labyrint** | |
| Ikke almindelig: | Vertigo |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | |
| Sjælden: | Bronkospasme |
| **Mave-tarm-kanalen** | |
| Almindelig: | Abdominalsmerte, obstipation, diarré, flatulens, kvalme/opkastning, benigne gastriske polypper. |
| Sjælden: | Mundtørhed, stomatitis, gastrointestinal candidiasis |
| Frekvens ikke kendt | Mikroskopisk colitis |
| **Lever og galdeveje** | |
| Ikke almindelig: | Forhøjede leverenzymer |
| Sjælden: | Hepatitis med eller uden gulsot |
| Meget sjælden: | Leversvigt, encefalopati hos patienter med præeksisterende leversygdom |
| **Hud og subkutane væv** | |
| Ikke almindelig: | Dermatitis, pruritus, hududslæt, urticaria |
| Sjælden: | Alopeci, fotosensibilitet, akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) |
| Meget sjælden: | Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN) |
| Ikke kendt: | Subakut kutan lupus erythematosus (se pkt. 4.4) |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | |
| Ikke almindelig | Fraktur på hofte, håndled eller rygrad. |
| Sjælden: | Artralgi, myalgi |
| Meget sjælden: | Muskelsvaghed |
| **Nyrer og urinveje** | |
| Sjælden: | Tubulointerstitiel nefritis (med mulig forværring til nyresvigt) |
| **Det reproduktive system og mammae** | |
| Meget sjælden: | Gynækomasti |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | |
| Ikke almindelig: | Utilpashed, perifere ødemer |
| Sjælden: | Øget svedtendens |

Pædiatrisk population

Omeprazols sikkerhed er undersøgt hos i alt 310 børn mellem 0 og 16 år med syrerelateret sygdom. Der er begrænset langtids-sikkerhedsdata fra 46 børn, som i op til 749 dage fik omeprazol som vedligeholdelsesbehandling i et klinisk forsøg for svær erosiv øsofagitis. Bivirkningsprofilen var generelt den samme som hos voksne i både korttids- og langtidsbehandling. Der er ingen langtidsdata vedrørende effekten af omeprazolbehandling for pubertet og vækst.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er begrænset information til rådighed om virkningerne af overdosering med omeprazol hos mennesker. I litteraturen er doser op til 560 mg beskrevet, og lejlighedsvis er der rapporteret om enkelte orale doser på op til 2.400 mg omeprazol (120 gange større end den sædvanligt anbefalede kliniske dosis). Der er rapporteret om kvalme, opkastning, svimmelhed, abdominale smerter, diarré og hovedpine. I enkelte tilfælde er apati, depression og konfusion også blevet beskrevet.

De beskrevne symptomer har været forbigående, og der er ikke rapporteret om alvorlige følgevirkninger. Elimininationshastigheden var uændret ved øgede doser (1. ordens kinetik). Behandlingen er, hvis nødvendig, symptomatisk.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod syrerelaterede forstyrrelser, protonpumpe-hæmmer, ATC-kode: A02BC01.

Virkningsmekanisme

Omeprazol, en racemisk blanding af to enantiomerer, nedsætter sekretionen af mavesyre ved en yderst målrettet virkningsmekanisme. Det er en specifik inhibitor af syrepumpen i parietalcellerne. Der er en hurtig indtrædende effekt, og kontrol opnås gennem reversibel inhibering af mavesyresekretionen med en daglig dosering.

Omeprazol er en svag base, der koncentreres og omdannes til den aktive form i det meget sure miljø i parietalcellernes intracellulære canaliculi, hvor det hæmmer enzymet H+, K+-ATPase, syrepumpen. Denne virkning på det sidste trin i processen for dannelse af mavesyre er dosisafhængig og sikrer en meget effektiv hæmning af såvel basal som stimuleret syresekretion, uanset stimuli.

Farmakodynamisk virkning

Alle observerede farmakodynamiske virkninger kan forklares ved omeprazols virkning på syresekretionen.

*Virkning på mavesyresekretionen*

En oral dosis omeprazol en gang daglig giver en hurtig og effektiv hæmning af mavesyresekretionen i dag- og nattetimerne med maksimal virkning inden for 4 dages behandling. Med omeprazol 20 mg bibeholdes en gennemsnitlig reduktion af ventriklens surhedsgrad på mindst 80 % over 24 timer hos patienter med duodenalt ulcus, mens den gennemsnitlige reduktion af den maksimale syreproduktion efter pentagastrinstimulering er ca. 70 % 24 timer efter dosisindgift.

En oral dosis omeprazol på 20 mg til patienter med duodenalt ulcus opretholder intragastrisk pH på ≥ 3 i gennemsnitligt 17 timer ud af en periode på 24 timer.

Som en konsekvens af nedsat syreproduktion og nedsat surhedsgrad i ventriklen reducerer/normaliserer omeprazol dosisafhængigt øsofagus eksponering for syre hos patienter med gastroøsofageal reflukssygdom.

Hæmningen af syresekretionen er relateret til AUC for omeprazol og ikke til den aktuelle plasmakoncentration på et givet tidspunkt.

Der er ikke set takyfylaksi under behandling med omeprazol.

*Anden effekt relateret til syrehæmning*

Ved langtidsbehandling er der rapporteret en noget øget frekvens af gastriske, glandulære cyster. Disse ændringer, der er en fysiologisk konsekvens af udtalt hæmning af syresekretionen, er godartede og synes at være reversible.

Nedsat gastrisk surhedsgrad, uanset årsag inklusive protonpumpehæmmere, øger antallet af normalt forekommende bakterier i mave-tarm-kanalen. Behandling med syrehæmmende farmaka kan derfor medføre en let forøget risiko for gastrointestinale infektioner såsom *Salmonella* og *Campylobacter* og, hos hospitalsindlagte patienter, muligvis også *Clostridium difficile*.

Under behandling med sekretionshæmmende lægemidler stiger indholdet af gastrin i serum som reaktion på den nedsatte syresekretion. Også indholdet af CgA stiger på grund af den nedsatte gastriske aciditet. Det forhøjede indhold af CgA kan interferere med undersøgelser for neuroendokrine tumorer. Den foreliggende publicerede dokumentation antyder, at protonpumpehæmmere bør seponeres mellem 5 dage og 2 uger før måling af CgA. Dette er for at eventuelle falskt forhøjede værdier af CgA i forbindelse med behandling af protonpumpehæmmere kan vende tilbage til referenceområdet.

Ved langtidsbehandling med omeprazol er der hos både børn og voksne i nogle tilfælde set en øgning i antallet af ECL-celler, som muligvis er relateret til den øgede plasmakoncentration af gastrin. Resultaterne anses ikke for at have nogen klinisk relevans.

Pædiatrisk population

I et ikke-kontrolleret forsøg med børn (mellem 1 og 16 år) med svær refluksøsofagitis forbedrede omeprazol i doser mellem 0,7-1,4 mg/kg graden af øsofagitis i 90 % af tilfældene og reducerede reflukssymptomerne signifikant. I et enkeltblindet forsøg blev børn mellem 0 og 24 måneder med klinisk diagnosticeret gastroøsofageal reflukssygdom behandlet med 0,5, 1,0 eller 1,5 mg omeprazol/kg. Hyppigheden af episoder med opkastning/regurgitation faldt med 50 % efter 8 ugers behandling uanset dosis.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Omeprazol er syrelabilt og indgives derfor i Pedippi oral suspension som en buffer-suspension. Bufferen beskytter omeprazol mod syrenedbrydning, hvilket letter absorptionen.

Absorptionen af omeprazol er hurtig med maksimale plasmakoncentrationer cirka 30 minutter efter dosering. Absorption af omeprazol finder sted i tyndtarmen og er sædvanligvis fuldstændig i løbet af 3-6 timer. I en biotilgængelighedsundersøgelse reducerede samtidig indgivelse af mad (mælk) absorptionen med ca. 20 %. Den systemiske tilgængelighed (biotilgængelighed) af omeprazol efter en enkel oral dosis er ca. 40 %. Efter gentagen dosering en gang daglig øges biotilgængeligheden til ca. 60 %.

Fordeling

Hos raske forsøgspersoner er det tilsyneladende fordelingsvolumen ca. 0,3 l/kg legemsvægt. Plasmaproteinbindingsgraden af omeprazol er ca. 97 %.

Biotransformation

Omeprazol metaboliseres fuldstændigt af cytochrom P-450-systemet (CYP). Størstedelen af omeprazols metabolisering er afhængig af det polymorft formulerede CYP2C19, som er ansvarligt for dannelsen af hydroxyomeprazol, der er den primære metabolit i plasma. Den resterende del er afhængig af en anden specifik isoform CYP3A4, som er ansvarlig for dannelsen af omeprazolsulfon. Som en konsekvens af omeprazols høje affinitet til CYP2C19 er der potentiale for kompetitiv inhibering og metabolisk lægemiddel-lægemiddel interaktioner med andre substrater for CYP2C19. På grund af den lave affinitet til CYP3A4 har omeprazol dog ikke potentialet til at inhibere metabolismen af andre CYP3A4-substrater. Endvidere mangler omeprazol en hæmmende virkning på de vigtigste CYP-enzymer.

Ca. 3 % af den kaukasiske befolkning og 15-20 % af den asiatiske befolkning mangler et funktionelt CYP2C19-enzym og kaldes ”poor metabolisers”. Sandsynligvis er omeprazols metabolisering hos disse personer hovedsageligt katalyseret af CYP3A4. Efter gentagen administration af 20 mg omeprazol en gang daglig var middel-AUC 5-10 gange højere hos ”poor metabolisers” end hos individer med et funktionelt CYP2C19-enzym (”extensive metabolisers”). De gennemsnitlige peak-plasmakoncentrationer var også 3-5 gange højere. Dette har dog ingen konsekvenser for doseringen af omeprazol.

Elimination

Halveringstiden for omeprazols elimination fra plasma er som regel under 1 time både efter enkelt og gentagen oral dosering en gang daglig. Omeprazol elimineres fuldstændigt fra plasma mellem doserne uden tendens til akkumulering ved administration en gang daglig. Næsten 80 % af en oral omeprazoldosis udskilles som metabolitter i urinen, den resterende del, som primært stammer fra galdesekretion, i fæces.

Linearitet/non-linearitet

AUC øges ved gentagen administration af omeprazol. Denne øgning er dosisafhængig og resulterer i et ikke-lineært dosis-AUC-forhold efter gentagen administration. Denne tids- og dosisafhængighed skyldes et fald i first pass metabolismen og systemisk clearance, som sandsynligvis skyldes omeprazols og/eller dets metabolitters (f.eks. sulfonets) hæmning af CYP2C19-enzymet.

Der er ikke fundet metabolitter med effekt på den gastriske syresekretion.

Særlige patientgrupper

*Leverinsufficiens*

Omeprazols metabolisme er nedsat hos patienter med nedsat leverfunktion, hvilket resulterer i en øget AUC. Omeprazol viser ingen tendens til akkumulering ved dosering en gang daglig.

*Nyreinsufficiens*

Omeprazols farmakokinetik inklusive systemiske biotilgængelighed og eliminationshastighed er uændret hos patienter med nedsat nyrefunktion.

*Ældre personer*

Omeprazols metabolisme er noget nedsat hos ældre personer (75-79 år).

*Pædiatrisk population*

Ved behandling med de anbefalede doser til børn fra 1 år, sås tilsvarende plasmakoncentrationer som hos voksne. Hos børn yngre end 6 måneder er omeprazols clearance lav på grund af lav metaboliseringskapacitet for omeprazol.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Gastrisk ECL-celle hyperplasi og karcinoider er observeret i livslange studier hos rotter behandlet med omeprazol. Disse forandringer er et resultat af langvarig hypergastrinæmi, der er sekundær til syrehæmning. Tilsvarende forandringer er fundet efter behandling med H2-receptor antagonister, protonpumpehæmmere og efter gastrisk fundektomi. Disse ændringer er derfor ikke en direkte effekt af et enkelt lægemiddel.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumhydrogencarbonat (E500)

Kaliumhydrogencarbonat (E501)

Natriumalginat (E401)

Maltitol (E965)

Mannitol (E421)

Sucralose (E955)

Xanthangummi (E415)

Naturlig vaniljearoma som indeholder maltodextrin (majs), siliciumdioxid (E551) og vegetabilsk oliefedt

Naturlig myntearoma som indeholder gummi arabikum/akaciegummi (E414) og pulegon

Titandioxid (E171)

Natriumbenzoat (E211)

Natriummethylparahydroxy-benzoat (E219)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Pulver til oral suspension

24 måneder.

Færdigblandet suspension

28 dage.

Den færdigblandede suspension skal opbevares i køleskabet (2 °C - 8 °C). Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod lys. Hold flasken tæt tillukket. Kan opbevares ved temperaturer under 25 °C i op til 2 dage.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Pulver til oral suspension

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale foliepose for at beskytte mod lys og fugt.

Opbevaringsforhold efter færdigblanding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Ravfarvet plastikflaske (PET) med pulver forsynet med et rødt polypropylen (PP) låg og en rød polypropylen (PP) blandeskive-enhed indeholdende pulver, alt indpakket i en aluminiumsfoliepose.

Hver flaske indeholder 47 g pulver til oral suspension.

Efter færdigblanding indeholder flasken 90 ml oral suspension, hvoraf mindst 75 ml er beregnet til dosering og administration.

Hver pakning indeholder også en uigennemsigtig oral doseringssprøjte af PP (5 ml, gradueret ved hver 1 ml og mellemmærket ved hver 0,1 ml) med hvidt HDPE-stempel, farveløs, gennemsigtig LDPE-flaskeadapter og gråt PP-erstatningslåg.

Pakningsstørrelser: 1 og 2 flasker.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Det anbefales, at en farmaceut eller andre sundhedspersoner blander Pedippi før udlevering til patienten.

**Forberedelse og indtagelse af suspensionen**

Beholderen er et torumssystem, der indeholder pulver både i låg og flaske. De to pulvere skal først blandes for derefter at opløses i vand. En rød blandeskive vil falde ned i lægemidlet for at hjælpe med at blande pulverne og også blande suspension efter tilsætning af vand. Den skal forblive i flasken. Det røde låg erstattes af et gråt låg efter færdigblanding.

Blanding af pulver i låg og flaske

* Ryst flasken i 10 sekunder for at løsne pulveret.
* Drej det røde låg mod uret (se pilen på låget), indtil forseglingen er brudt for at frigøre pulveret i det røde låg i flasken.
* Drej det røde låg tilbage til den oprindelige position. Fastgør omhyggeligt låget på flasken.

Blanding af suspension

* Ryst flasken kraftigt i 10 sekunder for at blande pulverne.
* Bank bunden af flasken tre gange ned på en hård vandret overflade for at sikre, at alt pulver er i flasken og der ikke er noget tilbage i låget.
* Fjern det røde låg fra flasken.
* Tilsæt 64 ml vand, ved at bruge en passende måleanordning, op til stregen på etiketten.
* Sæt omhyggeligt det røde låg på flasken og ryst kraftigt i 30 sekunder.

Placering af sprøjteadapter

* Fjern det røde låg og den røde ring og smid dem væk.
* Indsæt den farveløse, gennemsigtige flaskeadapter, og erstat det røde låg med det grå plastikskruelåg.
* Lad flasken stå i 15 minutter for at opnå den endelige konsistens.

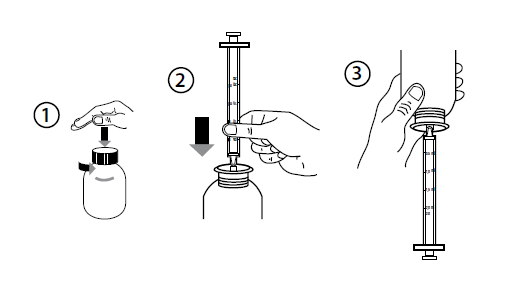
Den færdigblandede suspension vil være en hvid/råhvid/brunlig suspension. Den kan indeholde mørke pletter på grund af sødemidlet.

Udmåling af dosis

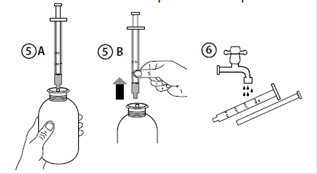
Brugsanvisning for brug af sprøjte

1. Ryst flasken i 20 sekunder umiddelbart før hver brug
2. For at åbne flasken skal du trykke det grå låg ned og dreje den mod uret (Figur 1). Fjern ikke den hvide hættedel.
3. Tag sprøjten og sæt den ind i adapteråbningen (Figur 2).
4. Vend flasken på hovedet (Figur 3).
5. Fyld sprøjten med en lille mængde suspension ved at trække stemplet ned (Figur 4A). Skub derefter stemplet opad for at fjerne eventuelle bobler (Figur 4B). Træk til sidst stemplet ned til gradueringsmærket svarende til den mængde i milliliter (ml) som din læge har ordineret. Den øverste flade kant af stemplet skal være på linje med det gradueringsmærke, du måler til (Figur 4C).
6. Vend flasken den rigtige vej (Figur 5A).
7. Fjern sprøjten fra adapteren (Figur 5B).
8. Placer enden af sprøjten i munden på patienten, og skub stemplet langsomt tilbage for at indgive medicinen. Suspensionen frigives langsomt. Den sidste portion frigives dog hurtigere på grund af den reducerede modstand i spidsen af sprøjten.
9. Vask sprøjten med vand og lad den tørre, før du bruger den igen (Figur 6).
10. Luk flasken med det grå plastikskruelåg - lad flaskeadapteren blive i flasken.

Bemærk: Det er normalt at have den røde plastikskive i suspensionen under brug; forsøg ikke at fjerne det.







**Instruktion til administration via nasogastriske (NG) eller perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG) sonde:**

Sørg for, at der er fri passage i den enterale ernæringssonde før administration.

1. Skyl enteralrøret med 5 ml vand.
2. Administrer den ønskede dosis af Pedippi oral suspension med et passende måleapparat.
3. Skyl enteralrøret med 5 ml vand.

Dette lægemiddel er kompatibelt til brug med polyurethan- og PVC-nasogastriske (NG) og perkutane endoskopiske gastrostomi (PEG) sonde i størrelse 6 Fr til 16 Fr. Til sonder med den mindste diameter (6 Fr) kan et mindre skyllevolumen på 2 ml bruges til at understøtte brugen til meget små børn, hvor det kan være relevant at begrænse væskeindtaget.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Øresund Pharma ApS

Orient Plads 1

2150 Nordhavn

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

67322

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

2. november 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

12. februar 2025