

Oresund Pharma ApS
Dronningens Tvaergade 9
1302 København

Deres ref.	Dato	Vår ref.	Saksbehandler
	03.07.2023	22/28397-5	Nils Gunnar Løvsletten

REFUSJONSVEDTAK

Statens legemiddelverk viser til deres dokumentasjon innsendt 23.11.2022 i forbindelse med vurdering av forhåndsgodkjent refusjon for Omeprazol (Pedippi) etter folketrygdloven § 5-14, jf. blåreseptforskriften § 2 og legemiddelforskriften kapittel 14.

Vedtak

Med hjemmel i folketrygdloven § 5-14, jf. legemiddelforskriften § 14-8, er følgende vedtak fattet:

Omeprazol (Pedippi) innvilges ikke forhåndsgodkjent refusjon, jf. blåreseptforskriften § 2. Vedtaket gjelder alle preparatets varenumre.

Avslaget på forhåndsgodkjent refusjon for omeprazol (Pedippi) utelukker ikke at det vil kunne omfattes av ordningen om individuell stønad etter blåreseptforskriften § 3.

Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket, jf. legemiddelforskriften § 14-11.

Begrunnelse

Bakgrunn:

Øresund Pharma har levert dokumentasjon til metodevurdering av omeprazol pulver til mikstur (Pedippi) til behandling av refluksøsofagitt og symptomatisk behandling av halsbrann og sure oppstøt ved gastroøsofageal reflukssykdom for barn over 1 måned. Øresund Pharma bekreftet 27.03.2023 at de ved innsendt dokumentasjon ønsker forhåndsgodkjent refusjon av Pedippi for aldersgruppen 1 måned – 5 år¹ med gastroøsofageal reflukssykdom (GØRS). Det er denne pasientpopulasjonen, som kun omfatter deler av godkjent indikasjon for Pedippi, som er metodevurdert (1).

Refluksøsofagitt og gastroøsofageal refluks sykdom (GØRS):

Gastroøsofageal refluks (GØR) er en fysiologisk prosess hvor ufrivillig tilbakestrømming av ventrikelinnhold til øsofagus med eller uten guling og oppkast skjer flere ganger daglig. Innholdet kan være flytende og fast føde, saliva, ventrikkelsekret, eller pankreas- og gallesekret. Prosessen oppstår i alle aldersgrupper, og gir som regel få eller ingen symptomer. Ved økende refluks oppstår det inflammasjon og eventuelt erosjon i slimhinnen, såkalt refluksøsofagitt. Dersom refluks gir

¹ I den avsluttende fasen av denne metodevurderingen endret Øresund Pharma sin søknad til å kun gjelde pasienter mellom 1-12 måneder med gastroøsofageal reflukssykdom.

plagsomme symptomer og komplikasjoner kalles det gastroøsofageal reflukssykdom (GØRS) (2). Det er usikkert hvor mange mellom 0-18 år som lider av GØRS, men forekomsten er estimert til 2-8 % (2). Hos spedbarn er ikke fordøyelsessystemet fullstendig utviklet, slik at delvis fordøyd mat gulpes opp fra magesekken. Gulpung hos barn under 1 år er derfor vanlig. De fleste barn slutter å gulpe før de er 12 måneder gamle (3).

Behandling av GØRS:

Ikke-medikamentell behandling av GØRS består av flere råd med svak evidens, inkludert elevvert hodeleie, hyppige og små måltider, samt tilsetning av tykningsmiddel i melk (2). En viktig del av behandlingen er informasjon til foreldre om at refluks og gulpung uten andre symptomer generelt er ufarlig og at de fleste spedbarn vokser dette av seg.

Av medikamentell behandling beskriver Generell veileder i pediatri at ved GØRS hos barn er førstevalget syresekresjonshemmere som protonpumpehemmere (PPI) (omeprazol, lansoprazol eller esomeprazol) og H2-antagonister (ranitidin eller famotidin) (2, 4). Disse legemidlene reduserer syrebelastning på øsofagusslimhinnen ved å øke pH i ventrikkelsekretet. Det er ikke gjort større studier på effekt av PPI og H2-antagonister til behandling av GØRS hos barn. Esomeprazol og omeprazol (begge PPI) har fra tidligere godkjent indikasjon fra 1 år og ≥ 10 kg (5, 6) og er ansett som likeverdige med hensyn på effekt (7). Det finnes i dag ingen godkjente legemidler til behandling av GØRS for barn under 1 år. Medisinsk fagekspert som Legemiddelverket har kontaktet forteller at pasienter under 1 år med gastroøsofageal reflukssykdom eller refluksøsofagitt i norsk klinisk praksis hovedsakelig får Nexium (esomeprazol) enterogranulat, selv om dette er utenfor godkjent indikasjon («off-label»). H2-antagonist famotidin mikstur kan produseres ved sykehusapotek, men er ikke mye brukt. Fagekspert beskriver at selv om noen fastleger i dag forskriver PPI til spedbarn, så bør både diagnostisering og forskriving til de minste barna være en oppgave for spesialister i pediatri. Små barn med et behov for slik behandling er gjerne barn med kroniske grunnsykdommer, og er i utgangspunktet risikopasienter som skal følges opp i spesialisthelsetjenesten.

pH-måling i distale øsofagus er standardmetode for å påvise gastroøsofageal refluks. Norsk barnelegeforening anbefaler å unngå å utrede spedbarn med gulpung/oppkast med pH-registrering eller behandle med syresekresjonshemmende eller motilitetsendrende medikamenter så lenge barnet ellers viser normal vekst og utvikling (8). Før 1 års alder er 24-timers pH registrering lite egnet til å skille mellom normal refluks og sykdom, slik at det kun unntaksvis bør gjøres slike undersøkelser på så små barn. Det påpekes også at syrehemmende legemidler ikke har effekt på fysiologisk refluks hos spedbarn og at langtidsbruk av PPI kan ha uheldige bivirkninger som malabsorpsjon av vitaminer og mineraler, samt økt risiko for infeksjoner (8, 9).

Internasjonale retningslinjer anbefaler også restriksjon av både utredning og medikamentell behandling av spedbarn dersom barnet ikke viser alarmsymptomer som uventet vekttap, stadige brekninger/oppkast, svelgeproblemer og blod i oppkast eller avføring (10). Både norske og internasjonale retningslinjer i pediatri anbefaler kun kortere prøvekurer på 4-8 uker med PPI eller H2-antagonister hos barn med symptomer på GØRS, men slik prøvebehandling anbefales ikke til spedbarn (2, 10, 11). Bruken av syresekresjonshemmere bør jevnlig evalueres. Ved vedvarende gulpung/oppkast etter ettårs alder kan nærmere diagnostikk være nødvendig. Den medisinske fagekspert Legemiddelverket har kontaktet forteller at både norsk og internasjonalt fagmiljø har uttrykt bekymring rundt en økende forskriving av PPI til både spedbarn og større barn, på tross av at retningslinjer anbefaler restriksjon (12). Fageksperten trekker også frem at evidensen for behandling med PPI hos spedbarn med symptomer på GØRS er begrenset, og at det i flere studier ikke er vist

statistisk signifikante forbedringer av symptomer etter behandling med PPI sammenlignet med placebo (13, 14).

Omeprazol (Pedippi):

Pedippi er en ny formulering av det veletablerte legemiddelet omeprazol. Dette er en PPI som hemmer sekresjon og stimulering av magesyre ved å hemme syrepumpen i parietalceller (1). Pedippi er pulver til mikstur som gir en hurtigere frisetting av virkestoff sammenlignet med andre formuleringer av omeprazol. Pedippi er i dag det eneste legemiddelet med godkjent indikasjon for behandling av refluksøsofagitt og symptomatisk behandling av halsbrann og sure oppstøt ved gastroøsofageal refluks sykdom hos en pediatrikisk populasjon mellom 1 og 12 måneder (1). Det henvises til preparatomtale for øvrige indikasjoner. Preparatet fikk markedsføringstillatelse i Norge 15.11.2022, og er i Norge tilgjengelig i styrke på 2 mg/ml. Se Tabell 1 for anbefalt dosering av Pedippi.

Tabell 1: Anbefalte doser for omeprazol (Pedippi) (1).

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

*Preparatomtale anbefaler behandlingstid på 4-8 uker ved refluksøsofagitt og 2-4 uker ved symptomatisk behandling av halsbrann og sure oppstøt ved gastroøsofageal refluks sykdom. Pedippi bør tas på tom mage, minst 30 minutter før måltid.

Klinisk effekt:

Studier omtalt i MT-søknad:

Omeprazol er et veletablert virkestoff, slik at nye studier på effekt og sikkerhet er ikke blitt utført i forbindelse med søknad om markedsføringstillatelse (MT) for Pedippi. MT-søknad av Pedippi omfatter fire bioekvivalensstudier hvor Pedippi blir sammenlignet med omeprazol (Losec) kapsler og en studie på farmakokinetikk og farmakodynamikk (15).

Tabell 2: Studier i MT-søknad av Pedippi (15).

Studienummer	Beskrivelse
376-15	Pivotal studie hvor bioekvivalens mellom omeprazol mikstur 4 mg/ml og Losec 20 mg kapsler ble undersøkt. N=28
BA 04/07	Støttstudie som undersøkte effekt og farmakodynamikk av omeprazol mikstur i pediatrikisk populasjon. N=12

Bioekvivalensstudiene 376-15, 454-14, 375-15 og 0104-16 viste ekvivalent AUC², raskere Tmax³ og høyere Cmax⁴ for omeprazol mikstur sammenlignet med referansepreparatet Losec (omeprazol) kapsler. Dette begrunnes i at referanseproduktet er enterokapsel med forsinket absorpsjon sammenlignet med Pedippi som er en mikstur med raskere frisetting av virkestoff. Studie 0104-16 undersøkte i tillegg biotilgjengelighet ved fastende og ikke-fastende inntak. Ved samtidig inntak av morsmelkerstatning ble absorpsjonen av omeprazol mikstur redusert med 20 %. Studie BA 04/07 (n=12) ble gjort på relevant pediatrikisk populasjon med barn under 1 år med GØRS. Studien undersøkte gastrisk pH hos deltagerne etter inntak av omeprazol mikstur 1,5 mg/kg/dag og sammenlignet dette med gastrisk pH etter inntak av omeprazol (Losec) 20 mg kapsler. Studien konkluderte med at 1 mg/kg/dag ga tilsvarende gastrisk pH som omeprazol 20 mg, og at dette var en mer passende dose for spedbarn under 1 år, sammenlignet med 1,5 mg/kg/dag. Det er påpekt i Public Assessment report at det er åpenbare problemer med studie BA 04/07 ettersom dette var en åpen enarmet studie hvor utprøver valgte hvilke pasienter som fikk legemiddel og det ble ikke gitt noen annen behandling for sammenligning. Studien bestod av få pasienter og 25 % (3 pasienter) avsluttet studien før den var fullført. Kontroll av symptomer ble ikke vurdert (15).

Studier omtalt i preparatomtale:

Preparatomtale av Pedippi beskriver en ikke-kontrollert studie av barn (1-16 år) med alvorlig refluksøsofagitt, hvor omeprazol ble gitt i doser på 0,7 – 1,4 mg/kg. Øsofagittnivået ble forbedret i 90 % av tilfellene og behandlingen ga en betydelig reduksjon i reflukssymptomer. I en annen enkeltblindet studie, mottok barn i alderen 0-24 måneder med klinisk diagnostisert gastroøsofageal refluks omeprazol i doser på 0,5, 1,0 eller 1,5 mg/kg. Hyppigheten av oppkast og sure oppstøt ble redusert med 50 % etter 8 ukers behandling uansett dose (1).

Kostnadssammenstilling:

I Norge er det markedsført flere PPI som er godkjent til bruk mot refluksøsofagitt og GØRS. Det er derimot ikke mange alternativer av PPI for barn som trenger alternative formuleringer til tabletter og kapsler, og ingen andre preparater enn Pedippi har godkjent indikasjon for spedbarn under 12 måneder.

Nexium enterogranulat er kun godkjent for barn over 1 år, som er ulikt fra Pedippi som også er godkjent fra barn fra 1 måned. Basert på godkjent indikasjon og etter innspill fra medisinsk fagekspert vurderer Legemiddelverket likevel at Nexium enterogranulat er det produktet som er mest sammenlignbart og også det som vil bli erstattet hvis Pedippi innvilges forhåndsgodkjent refusjon (5). Legemiddelverket har undersøkt pris per dag for behandling av GØRS hos barn >1 år med en vekt mellom 10 og 20 kg, se Tabell 3. Pedippi har en vesentlig høyere daglig kostnad enn Nexium enterogranulat. Pedippi er også dyrere enn preparater med samme virkestoff (Losec Mups kapsler), hvor daglig kostnad for tilsvarende pasientgruppe er 2,25 NOK.

² Area under the curve (arealet under plasmakonsentrasjonskurven)

³ Tid fra inntak av dose til Cmax oppnås

⁴ Maksimal serumkonsentrasjon etter en dose



Tabell 3: Kostnader per dag for Pedippi og sammenlignbare legemidler

Preparat (virkestoff)	Varenummer	Styrke	Pakningsstørrelse	Maks AUP ⁵ (inkl. MVA)	Daglig kostnad (NOK)
Nexium enterogranulat (esomeprazol)	119587	10 mg	28 stk	359,10 NOK	12,82
Pedippi (omeprazol)	038998	2 mg/ml	75 ml*	1268,70 NOK	84,58

*Når flasken er ferdig rekonstituert inneholder den 90 ml mikstur hvorav 75 ml er beregnet til dosering og administrering (1).

Øresund Pharma antar i sin innsendte dokumentasjon at Pedippi trolig vil erstatte store deler av forskrivingen av andre PPI til spedbarn mellom 1-12 måneder, og at det kan være et alternativ til pasienter over 1 år som har problemer med å svelge og/eller har nasogastrisk/perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG)-sonde. Legemiddelverket støtter antagelsen om at Pedippi trolig vil erstatte det meste av forskrivingen til spedbarn, da det er ønskelig å bruke preparater med godkjent indikasjon. På bakgrunn av innspill fra medisinsk fageksperter anser Legemiddelverket behovet i norsk klinisk praksis som tilstrekkelig dekket med dagens tilgjengelige alternativer for pasienter over 1 år.

Budsjettkonsekvenser:

Tabell 4 viser total omsetning for sammenlignbare Nexium enterogranulat for aldersgruppen 0-5 år for refusjonskode D84/K21 (gastrosofageal reflukssykdom) i 2022. Da tallene omfatter en bredere aldersgruppe, kan vi anta at omsetningen for aldersgruppen 1-12 måned er lavere.

Tabell 4: Omsetning av sammenlignbar PPI i Norge i 2022 for aldersgruppen 0-5 år for refusjonskode ICPC: D84, ICD: K21 (Kilde: farmalogg)

Preparat	Totalt salg
Nexium enterogranulat	9 689 525 NOK

Det er usikkert hvor mange pasienter mellom 1 – 12 måneder som er aktuelle for behandling med Pedippi. En skandinavisk observasjonsstudie undersøkte forskriving av PPI hos spedbarn mellom 0-11 måneder og fant at det i 2020 ble forskrevet PPI 1285 ganger og 1,1 % av spedbarn under 12 måneder fikk forskrevet minst en pakke PPI (12). Aktuell studie viser også at bruken av PPI hos spedbarn øker på tross av at norske og internasjonale retningslinjer anbefaler restriksjon i slik bruk.

Reseptregisteret oppgir at i 2020 var det 3387 brukere av enten omeprazol eller esomeprazol mellom 0-4 år. Det er usikkert hvor stor andel av dette som var til pasienter mellom 1-12 måneder, men på bakgrunn av tidligere nevnte skandinaviske observasjonsstudie kan vi anta at det er i underkant av 600 aktuelle pasienter årlig (12). Det er forventet at folketrygdens utgifter vil øke noe hvis Pedippi får innvilget refusjon, ettersom Pedippi er vesentlig dyrere enn Nexium enterogranulat.

⁵ Maksimal utsalgspris for apotek

Preparatomtale for Pedippi anbefaler behandlingstid på 4-8 uker ved refluksøsofagitt og 2-4 uker ved symptomatisk behandling av halsbrann og sure oppstøt ved gastroøsofageal refluks sykdom (1). Dersom de daglige kostnadene som beskrevet i Tabell 3 legges til grunn vil en fire ukers kur koste mer enn seks ganger så mye med Pedippi (2368 NOK) sammenlignet med Nexium enterogranulat (359 NOK).

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettvirkninger.

Legemiddelverkets vurdering:

Pedippi er indisert hos barn over 1 måned til behandling av refluksøsofagitt og symptomatisk behandling av halsbrann og sure oppstøt ved gastroøsofagal refluks sykdom. Ettersom det tidligere er blitt innvilget forhåndsgodkjent refusjon av legemidler til behandling av gastroøsofageal refluks sykdom legger Legemiddelverket til grunn at aktuell indikasjon for Pedippi som metodevurderingen gjelder oppfyller kravet om langvarighet og alvorlighet, jf. blåreseptforskriften § 1b.

Pedippi er en ny formulering av det velkjente virkestoffet omeprazol. Omeprazol er allerede tilgjengelig og har forhåndsgodkjent refusjon til behandling av gastroøsofageal refluks sykdom hos barn over 1 år, men da som enterokapsler/enterotabletter. Andre PPI med lignende effekt og sikkerhetsprofil har også forhåndsgodkjent refusjon for denne pasientgruppen. Som presentert i dette vedtaket medfører behandling med Pedippi en vesentlig høyere legemiddelkostnad sammenlignet med andre tilgjengelige PPI. Dette inkluderer også Nexium enterogranulat som Legemiddelverket vurderer som relevant komparator i denne metodevurderingen. For å kunne forsvare en høyere ressursbruk må behandling med Pedippi gi en tilsvarende høyere nytte. Dette vurderer Legemiddelverket at Øresund Pharma ikke har dokumentert i innsendt dokumentasjon.

Legemiddelverket anerkjenner at Pedippi er det første legemidlet som har godkjent indikasjon hos spedbarn fra 1 måned. Basert på innspill fra medisinsk fagekspert og innsendt dokumentasjon fra Øresund Pharma, vurderer Legemiddelverket at Pedippi trolig vil kunne erstatte forskriving av Nexium enterogranulat utenfor godkjent indikasjon («off-label») til spedbarn mellom 1-12 måneder. Det er ønskelig å bruke legemidler innenfor godkjent indikasjon og det er ønskelig med tilpasset formulering til de minste barna. Dette kan rettferdiggjøre en noe høyere pris for Pedippi. Legemiddelverket vil påpeke at både nasjonale og internasjonale retningslinjer anbefaler tydelig restriksjon i både utredning av GØRS og forskriving av PPI hos spedbarn da det er knyttet usikkerhet rundt langtidsbruk og bivirkninger.

Legemiddelverkets konklusjon

- Basert på innsendt dokumentasjon er nytten av Pedippi ikke dokumentert å være høyere enn nytten av andre PPI, inklusiv Nexium enterogranulat, for aktuell indikasjon som omfatter behandling av barn over 1 år. Legemiddelverket vurderer derfor at ressursbruken ved behandling med Pedippi ikke står i et rimelig forhold til nytten av behandlingen for pasienter over 1 år jf. legemiddelforskriften § 14-5.
- Pedippi er per i dag den eneste godkjente behandlingen til spedbarn fra 1 måned og opp til 1 år. Dette er sårbare pasienter uten andre godkjente behandlingstilbud og tilpassede formuleringer. Legemiddelverket vurderer at det er ønskelig å bruke legemidler innenfor godkjent indikasjon og at det er en verdi i seg selv at formuleringen er egnet til pasientgruppen.



Basert på dette mener Legemiddelverket at merkostnaden er akseptabel og at prioriteringskriteriene er oppfylt for barn mellom 1-12 måneder.

- Ettersom dette er en liten pasientgruppe, vil ikke de totale kostnadene bli høye. Budsjettvirkningene er under fullmaktsgrensen.
- Basert på tilgjengelige retningslinjer og innspill fra medisinsk fagekspert vurderer Legemiddelverket at forskrivning av Pedippi bør skje i spesialisthelsetjenesten for å sikre at riktig pasientpopulasjon får Pedippi med refusjon. Legemiddelverket anbefaler derfor at forskrivning av Pedippi til aktuelle pasienter skal være en spesialistoppgave.

Det følger av legemiddelforskriften § 14-8 andre ledd at Legemiddelverket skal fatte vedtak om avslag på forhåndsgodkjent refusjon ved betydelig risiko for forskrivning utenfor refusjonsvilkårene eller der det av andre grunner er behov for særlig kontroll av forskrivning og bruk av legemidlet. På bakgrunn av innspill fra medisinsk fagekspert og anbefalinger fra nasjonale og internasjonale retningslinjer, vurderer Legemiddelverket at det er behov for særlig kontroll av forskrivning og bruk av legemidlet hos en sårbar pasientgruppe som bør følges opp av spesialisthelsetjenesten.

For å sikre at forskrivning av Pedippi blir gjort i tråd med vilkårene for refusjon blir det derfor fattet vedtak om avslag på forhåndsgodkjent refusjon. I slike tilfeller kan Helfo vurdere om det skal ytes stønad etter søknad for den enkelte pasient, jf. blåreseptforskriften § 3.

Klage

Vedtaket kan påklages til Helse- og omsorgsdepartementet. Klagen sendes Statens legemiddelverk. Frist for å klage er 3 uker fra det tidspunkt underretning om vedtaket er kommet frem til dere. For nærmere informasjon om klageretten, se [melding om rett til å klage](#) over forvaltningsvedtak.

Saksbehandlingstid

Det følger av legemiddelforskriften § 14-10 at vedtak etter § 14-8 skal fattes senest 180 dager etter at Statens legemiddelverk har mottatt opplysninger etter § 14-4. Statens legemiddelverk viser til følgende saksbehandlingstider:

Dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket: 23-11-2022

Saksbehandling startet: 09-03-2023

Opphold i saksbehandlingstiden: Totalt 4 dager

Vedtak fattet: 03-07-2023

Total saksbehandlingstid: 219 dager. Dette innebærer 107 dager i kø i påvente av tildeling til saksutreder.

Medisinske fageksperter: Ketil Størdal

Publisering

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsvedtaket på våre nettsider: www.legemiddelverket.no.

Statens legemiddelverk vil imidlertid ikke publisere opplysninger som anses for å være forretningshemmeligheter etter taushetspliktbestemmelsen i legemiddeloven § 30:

"Enhver som i medhold av stilling eller verv etter loven får kjennskap til drifts- eller forretningshemmelighet skal med de begrensninger som følger av hans gjøremål etter loven, tie med det han slik får vite."



[Retningslinjer om taushetsplikt i forbindelse med metodevurderinger](#) er publisert på Statens legemiddelverk sine nettsider.

Statens legemiddelverk ber på dette grunnlag om deres tilbakemelding med hensyn til om vedtaket må anses for å inneholde forretningshemmeligheter. I så fall ber vi om en redegjørelse for hvilke opplysninger dette er, og en begrunnelse om hvorfor det vil være av konkurransemessig betydning å hemmeligholde opplysningene. Vi ber om at deres tilbakemelding er oss i hende senest tre uker etter mottak av dette vedtaket.

Dokumentet er elektronisk godkjent og har ikke håndskrevne signaturer.

Med vennlig hilsen
STATENS LEGEMIDDELVERK

Martina Stipic
Fung. enhetsleder

Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet
Helsedirektoratet
Helseøkonomiforvaltningen
Helseklage

Referanser

1. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Pedippi 2022 [Available from: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/22-14577.pdf].
2. Charlotte K. Knatten KBoKS. Gastroøsofageal refluks sykdom: Helsebiblioteket; 2017 [updated 18.08.2022. Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/retningslinjer/pediatric/generell-veileder-i-pediatric/5.mage-tarm-lever-og-ernaering/5.17-gastroøsofageal-refluks sykdom#-helsebiblioteket-innhold-retningslinjer-pediatric-generell-veileder-i-pediatric-5mage-tarm-lever-og-ernaering-517-gastroøsofageal-refluks sykdom>].
3. Helsenorge. Sure oppstøt (refluks/GØRS) hos barn 2022 [Available from: <https://www.helsenorge.no/sykdom/mage-og-tarm/gulping-refluks/>].
4. Legemiddelhåndbok N. Gastroøsofageal refluks sykdom 2021 [Available from: https://www.legemiddelhandboka.no/T12.1.1/Gastro%C3%B8sofageal_refluks sykdom].
5. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Nexium 10 mg enterogranulat til mikstur, suspensjon, dosepose 2008 [updated 13.01.2022. Available from: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/07-5439.pdf].
6. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Losec MUPS 2011 [updated 01.12.2022. Available from: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/1997-00452.pdf].



7. Tighe M, Afzal NA, Bevan A, Hayen A, Munro A, Beattie RM. Pharmacological treatment of children with gastro-oesophageal reflux. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014(11).
8. Legeforeningen. Gjør kloke valg; Norsk barnelegeforening 2018 [Available from: <https://www.legeforeningen.no/kloke-valg/til-helsepersonell/fagmedisinske-anbefalinger/norsk-barnelegeforening/2.spedbarn-med-gulpingoppkast-som-ellers-viser-normal-vekst-og-utvikling-skallikke-utredes-med-ph-registrering-eller-behandles-med-syrehemmere-eller-motilitetsendrende-medikamenter/>].
9. De Bruyne P, Ito S. Toxicity of long-term use of proton pump inhibitors in children. Arch Dis Child. 2018;103(1):78-82.
10. Rachel Rosen YV, Maartje Singendonk, Michael Cabana, Carlo DiLorenzo, Frederic Gottrand, Sandeep Gupta, Miranda Langendam, Annamaria Staiano, Nikhil Thapar, Neelesh Tipnis, and, Tabbers M. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition 2018 [Available from: https://naspghan.org/files/Pediatric_Gastroesophageal_Reflux_Clinical.33.pdf].
11. NICE: National Institute for Health and Care Excellence. Gastro-oesophageal reflux disease in children and young people: diagnosis and management 2015 [updated 09.10.2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng1/chapter/1-Recommendations>].
12. Lyamouri M, Mårild K, Nielsen RG, Størdal K. Proton pump inhibitors for infants in three Scandinavian countries increased from 2007 to 2020 despite international recommendations. Acta Paediatr. 2022;111(11):2222-8.
13. van der Pol RJ, Smits MJ, van Wijk MP, Omari TI, Tabbers MM, Benninga MA. Efficacy of proton-pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux disease: a systematic review. Pediatrics. 2011;127(5):925-35.
14. Gieruszczak-Białek D, Konarska Z, Skórka A, Vandenplas Y, Szajewska H. No effect of proton pump inhibitors on crying and irritability in infants: systematic review of randomized controlled trials. J Pediatr. 2015;166(3):767-70.e3.
15. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Public Assessment Report for Pedippi 2019 [