

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Omeprazol ratiopharm 10 mg enterokapseli, kova
Omeprazol ratiopharm 20 mg enterokapseli, kova
Omeprazol ratiopharm 40 mg enterokapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

10 mg: Jokainen enterokapseli sisältää 10 mg omepratsolia.
20 mg: Jokainen enterokapseli sisältää 20 mg omepratsolia.
40 mg: Jokainen enterokapseli sisältää 40 mg omepratsolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

10 mg: Jokainen enterokapseli sisältää 40 mg sakkaroosia.
20 mg: Jokainen enterokapseli sisältää 80 mg sakkaroosia.
40 mg: Jokainen enterokapseli sisältää 160 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterokapseli, kova

Omeprazol ratiopharm 10 mg: kapselin oranssissa runko-osassa merkintä '10' ja punaisessa yläosassa 'O'.
Merkinnät on tehty valkoisella musteella. Kapselin sisällä on valkoisia tai melkein valkoisia mikropellettejä.

Omeprazol ratiopharm 20 mg: kapselin oranssissa runko-osassa merkintä '20' ja sinisessä yläosassa 'O'.
Merkinnät on tehty valkoisella musteella. Kapselin sisällä on valkoisia tai melkein valkoisia mikropellettejä.

Omeprazol ratiopharm 40 mg: kapselin oranssissa runko-osassa merkintä '40' ja sinisessä yläosassa 'O'.
Merkinnät on tehty valkoisella musteella. Kapselin sisällä on valkoisia tai melkein valkoisia mikropellettejä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Omeprazol ratiopharm enterokapseleiden käyttöaiheet ovat:

Aikuiset:

- pohjukaissuolihaavan hoito
- pohjukaissuolihaavan uusiutumisen ehkäisy
- mahahaavan hoito
- mahahaavan uusiutumisen ehkäisy
- *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) häätöhoito ulkustaudissa yhdessä tarkoituksenmukaisten mikrobilääkkeiden kanssa
- tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käyttöön liittyvän maha- ja pohjukaissuolihaavan hoito
- tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käyttöön liittyvän maha- ja pohjukaissuolihaavan ehkäisy riskiryhmillä
- refluksiesofagiitin hoito

- parantuneiden refluksiesofagiittipotilaiden remission pitkäaikainen ylläpito
- oireisen gastroesofageaalisen refluksitaudin hoito
- Zollinger-Ellison oireyhtymän hoito.

lapsipotilaat:

yli 1-vuotiaat ja vähintään 10 kg painavat lapset

- refluksiesofagiitin hoito
- gastroesofageaaliseen refluksitautiin liittyvän närästyksen ja regurgitaation oireenmukainen hoito.

yli 4-vuotiaat lapset ja nuoret

- *H. pylorin* aiheuttaman pohjukaissuolihaavan hoito yhdessä mikrobilääkkeiden kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Pohjukaissuolihaavan hoito:

Suosittelun annos on Omeprazol ratiopharm 20 mg kerran päivässä potilaille, joilla on aktiivinen pohjukaissuolihaava. Useimmilla potilailla paraneminen tapahtuu kahdessa viikossa. Niille potilaille, jotka eivät täysin parane tämän ajan kuluessa, riittää yleensä kahden viikon jatkohoito. Potilaille, joilla on huonosti respondoiva pohjukaissuolihaava, suositellaan Omeprazol ratiopharm 40 mg -annosta kerran päivässä. Tällöin paraneminen tavallisesti saavutetaan neljässä viikossa.

Pohjukaissuolihaavan uusiutumisen ehkäisy:

H. pylori –negatiivisille potilaille tai kun *H. pylorin* häätöhoito ei ole mahdollista, suositeltu annos on Omeprazol ratiopharm 20 mg kerran päivässä. Joillekin potilaille 10 mg:n päiväannos saattaa olla riittävä. Mikäli hoidolla ei saavuteta tulosta, annosta voidaan nostaa 40 mg:aan.

Mahahaavan hoito:

Suosittelun annos on Omeprazol ratiopharm 20 mg kerran päivässä. Useimmilla potilailla paraneminen tapahtuu tavallisimmin neljässä viikossa. Niille potilaille, jotka eivät täysin parane tämän ajan kuluessa, riittää yleensä neljän viikon jatkohoito. Potilaille, joilla on huonosti respondoiva mahahaava, suositellaan Omeprazol ratiopharm 40 mg -annosta kerran päivässä. Tällöin paraneminen tavallisesti saavutetaan kahdeksassa viikossa.

Mahahaavan uusiutumisen ehkäisy:

Potilaiden, joiden hoitovaste on huono, mahahaavan uusiutumisen ehkäisyyn suositellaan Omeprazol ratiopharm 20 mg -annosta kerran päivässä. Tarvittaessa annosta voidaan nostaa 40 mg:aan kerran päivässä.

H. pylorin häätöhoito ulkustaudissa:

H. pylorin häätöhoitoon käytettävien mikrobilääkkeiden valinta tulee perustua potilaan yksilölliseen lääkkeiden sietokykyyn. Lisäksi paikallinen resistenssitilanne ja paikalliset hoito-ohjeet tulee huomioida.

- Omeprazol ratiopharm 20 mg + klaritromysiini 500 mg + amoksisilliini 1000 mg, joita kaikkia otetaan kahdesti päivässä yhden viikon ajan, tai
- Omeprazol ratiopharm 20 mg + klaritromysiini 250 mg (vaihtoehtoisesti 500 mg) + metronidatsoli 400 mg (tai 500 mg tai tinidatsoli 500 mg), joita kaikkia otetaan kahdesti päivässä yhden viikon ajan, tai
- Omeprazol ratiopharm 40 mg kerran päivässä yhdistettynä amoksisilliiniin 500 mg ja metronidatsoliin 400 mg (tai 500 mg tai tinidatsoli 500 mg), joita kumpaakin otetaan kolme kertaa päivässä, yhden viikon ajan.

Mikäli potilaalla edelleen on *H. pylori* ensimmäisen hoitojakson jälkeen, hoito voidaan toistaa.

NSAIDien käyttöön liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen hoito:

NSAIDien käyttöön liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen hoitoon suositellaan annosta Omeprazol ratiopharm 20 mg kerran päivässä. Oireet lievittyvät nopeasti ja useimpien potilaiden paraneminen tapahtuu neljässä viikossa. Niille potilaille, jotka eivät täysin parane tämän ajan kuluessa, riittää yleensä neljän viikon jatkohoito.

NSAIDien käyttöön liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen estohoito riskipotilailla:

NSAIDien käyttöön liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen estohoitoon riskipotilaille (ikä > 60 vuotta, aikaisemmin todettuja maha- ja pohjukaissuolihaavoja, aikaisemmin todettu ruuansulatuskanavan yläosan vuoto) suositellaan annosta Omeprazol ratiopharm 20 mg kerran päivässä.

Refluksiesofagiitin hoito:

Suosittelun annos on Omeprazol ratiopharm 20 mg kerran päivässä. Useimpien potilaiden paraneminen tapahtuu neljässä viikossa. Jos täydellistä paranemista ei saavuteta ensimmäisen hoitajakson aikana, jatketaan hoitoa vielä toiset neljä viikkoa.

Potilaille, joilla on vaikea esofagiitti, suositellaan Omeprazol ratiopharm 40 mg -annosta kerran päivässä, jolloin paraneminen saavutetaan yleensä kahdeksassa viikossa.

Parantuneiden refluksiesofagiittipotilaiden remission pitkäaikainen hallinta:

Parantuneille refluksiesofagiittipotilaille remission pitkäaikaiseen hallintaan suositeltava annos on Omeprazol ratiopharm 10 mg kerran päivässä. Tarvittaessa Omeprazol ratiopharm -annosta voidaan nostaa 20-40 mg:aan kerran päivässä.

Oireisen gastroesofageaalisen refluksitaudin hoito:

Suosittelun annos on Omeprazol ratiopharm 20 mg päivässä. 10 mg päiväannos saattaa olla riittävä, ja siksi yksilöllistä annoksen sovittamista tulisi harkita. Jos oireet eivät helpota annoksella Omeprazol ratiopharm 20 mg kerran päivässä neljän viikon hoidon jälkeen, suositellaan lisätutkimuksia.

Zollinger-Ellisonin oireyhtymän hoito:

Zollinger-Ellisonin oireyhtymää sairastaville potilaille annos tulisi sovittaa yksilöllisesti ja hoitoa jatkaa niin kauan kuin kliinisesti on tarpeellista. Suositeltu aloitusannos on 60 mg Omeprazol ratiopharmia kerran päivässä. Potilaille, joilla on ollut vaikea sairaus ja joilla muu hoito ei ole antanut riittävä vastetta, on Omeprazol ratiopharmilla saatu riittävä teho, ja yli 90 % potilaista on pystytty hoitamaan tehokkaasti 20-120 mg:n päiväannoksilla. Yli 80 mg:n Omeprazol ratiopharm päiväannos tulee jakaa kahteen antokertaan.

Pediatriset potilaat

Yli 1-vuotiaat ja vähintään 10 kg painavat lapset

Refluksiesofagiitin hoito

Gastroesofageaaliseen refluksitautiin liittyvän närästyksen ja regurgitaation oireenmukainen hoito

Suosittelut hoitoannokset ovat seuraavat:

ikä	paino	annostus
≥ 1-vuotiaat	10-20 kg	10 mg kerran päivässä. Tarvittaessa annosta voidaan nostaa 20 mg:aan kerran päivässä.
≥ 2-vuotiaat	yli 20 kg	20 mg kerran päivässä. Tarvittaessa annosta voidaan nostaa 40 mg:aan kerran päivässä.

Refluksiesofagiitti: Hoidon kesto on 4-8 viikkoa.

Gastroesofageaaliseen refluksitautiin liittyvän närästyksen ja regurgitaation oireenmukainen hoito: Hoidon kesto on 2-4 viikkoa. Potilaille, joiden oireet jatkuvat 2-4 viikon hoidon jälkeen, tulee tehdä jatkotutkimuksia.

Yli 4-vuotiaat lapset ja nuoret

H. pylorin aiheuttaman pohjukaissuolihaavan hoito

Sopivaa yhdistelmähoitoa valittaessa tulisi huomioida viralliset hoitosuosituksot koskien bakteeriresistenssiä, hoidon kestoa (yleensä 7 vrk, mutta joskus jopa 14 vrk) sekä antibakteeristen lääkkeiden asianmukaista käyttöä.

Hoidon tulee tapahtua erikoislääkärin valvonnassa.

Suosittelut hoitoannokset ovat seuraavat:

paino	annostus
15-30 kg	kahden mikrobilääkkeen yhdistelmähoito: - Omeprazol ratiopharm 10 mg - amoksisilliiniä 25 mg/painokilo - klaritromysiiniä 7,5 mg/painokilo joita kaikkia otetaan yhtä aikaa kaksi kertaa päivässä yhden viikon ajan
31-40 kg	kahden mikrobilääkkeen yhdistelmähoito: - Omeprazol ratiopharm 20 mg - amoksisilliiniä 750 mg - klaritromysiiniä 7,5 mg/painokilo joita kaikkia otetaan kaksi kertaa päivässä yhden viikon ajan
yli 40 kg	kahden mikrobilääkkeen yhdistelmähoito: - Omeprazol ratiopharm 20 mg - amoksisilliiniä 1 g - klaritromysiiniä 500 mg joita kaikkia otetaan kaksi kertaa päivässä yhden viikon ajan

Erityisryhmät

Potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta:

Annoksen sovittamista potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, ei tarvita (ks. kohta 5.2).

Potilaat, joilla on heikentynyt maksan toiminta:

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 10-20 mg:n päiväannos saattaa olla riittävä (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat:

Annoksen sovittamista vanhuksille ei tarvita (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Omeprazol ratiopharm enterokapselit suositellaan otettavaksi aamuisin. Kapselit niellään kokonaisina veden kanssa (1/2 lasillista). Kapseleita ei saa pureskella eikä murskata.

Potilaat, joilla on nielemisvaikeuksia, ja lapset, jotka voivat juoda tai niellä puolikiinteitä ruokia

Potilas voi avata kapselin ja niellä sisällön sekoitettuaan sen lievästi happamaan nesteeseen, esimerkiksi hedelmämehuun tai omenasoseeseen. Potilasta tulee neuvoa ottamaan seos välittömästi.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, substituoidulle bentsimidatsolille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Omepratsolia, kuten muitakaan protonipumpun estäjiä, ei tule antaa yhdessä nelfinaviirin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jos potilaalla on hälyttäviä oireita (kuten selittämätöntä painonlaskua, toistuvaa pahoinvointia, nielemishäiriöitä, veriokseennusta tai -ulostetta) ja jos kyseessä on mahahaavapotilas tai sitä epäillään, tulee maligniteetin mahdollisuus sulkea pois. Hoidon oireita lievittävä vaikutus saattaa viivyttää oikean diagnoosin tekemistä.

Protonipumpun estäjien antoa yhdessä atatsanaviirin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5). Jos atatsanaviiri/protonipumpun estäjä -yhdistelmää pidetään välttämättömänä, suositellaan kliinisen tilan seuranta ja atatsanaviirin annoksen nostamista 400 mg:aan yhdessä ritonaviiri 100 mg:n kanssa. Omepratsoli 20 mg -annosta ei tule ylittää.

Kuten kaikki mahahaon erityistä vähentävät lääkeaineet, myös omepratsoli voi hypoklorhydrian tai aklorhydrian vuoksi heikentää B₁₂-vitamiinin (syankobalamiinin) imeytymistä. Tämä tulee ottaa huomioon pitkäaikaishoidossa potilailla, joiden elimistön B₁₂-varastot ovat alhaiset tai joilla on B₁₂-vitamiinin imeytymishäiriöiden riskitekijöitä.

Omepratsoli on CYP2C19:n estäjä. Kun omepratsolihoitoa aloitetaan tai lopetetaan, yhteisvaikutusten mahdollisuus CYP2C19:n kautta metaboloituvien lääkkeiden kanssa tulee ottaa huomioon. Klopidoogreelin ja omepratsolin välillä on havaittu yhteisvaikutus (ks. kohta 4.5), jonka kliininen merkitys on epäselvä. Varmuuden vuoksi tulee samanaikaista omepratsolin ja klopidoogreelin käyttöä välttää.

Hypomagnesemia

Vakavaa hypomagnesemiaa on raportoitu potilailla, joita on hoidettu protonipumpun estäjillä (PPI), kuten omepratsolilla ainakin kolmen kuukauden ajan, useimmissa tapauksissa vuoden ajan. Vakavia hypomagnesemian oireita, kuten väsymystä, sekavuutta, tetaanisia lihassupistuksia, kouristelua, huimausta ja kammioperäisiä rytmihäiriöitä voi esiintyä, mutta ne saattavat myös alkaa vähitellen ja olla huomaamattomia. Useimmilla potilailla hypomagnesemia korjaantuu magnesiumlisällä ja PPI-lääkityksen lopettamisella.

Plasman magnesiumpitoisuuden mittaamista tulisi harkita ennen pitkäkestoisen PPI-lääkityksen aloittamista ja säännöllisin välein sen aikana, tai jos potilas käyttää myös digoksiinia tai muita mahdollisesti hypomagnesemiaa aiheuttavia lääkkeitä (esim. diureetit).

Protonipumpun estäjät (PPI), erityisesti suurina annoksina ja pitkäaikaisesti (> 1 vuosi) käytettynä, saattavat lievästi suurentaa riskiä saada lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma, pääasiassa iäkkäillä potilailla tai yhdessä muiden tunnettujen riskitekijöiden kanssa. Havainnoivien tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että PPI-lääkkeiden käyttö voi suurentaa murtumien kokonaisriskiä 10-40 %. Osa suurentuneesta riskistä saattaa johtua muista riskitekijöistä. Osteoporoosille alttiiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa hoitosuosituksia ja heidän pitää saada riittävästi D-vitamiinia ja kalsiumia.

Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (SCLE)

Protonipumpun estäjät laukaisevat hyvin harvoin SCLE:n. Jos leesioita ilmaantuu etenkin auringonvalolle alttiille ihoalueille ja esiintyy myös nivelkipua, potilaan on hakeuduttava nopeasti lääkäriin, ja terveydenhuollon ammattilaisen on harkittava Omeprazol ratiopharm -valmisteen käytön lopettamista. Jos protonipumpun estäjien aiempaan käyttöön on liittynyt SCLE, saattaa tämän haitan ilmaantumisen riski lisääntyä muiden protonipumpun estäjien käytön yhteydessä.

Vaikutukset laboratorikokeisiin

Kromograniniini A:n (CgA) tason nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksissa. Tämän häiriön välttämiseksi Omeprazol ratiopharm -hoito on väliaikaisesti lopetettava vähintään viisi päivää ennen CgA-mittausta (ks. kohta 5.1). Jos CgA- ja gastriinipitoisuudet eivät ole palautuneet viitealueelle alkuperäisen mittauksen jälkeen, mittaukset on toistettava 14 päivää sen jälkeen, kun protonipumpun estäjien käyttö on lopetettu.

Lapset, joilla on krooninen sairaus, saattavat tarvita pitkäaikaista hoitoa, vaikkakaan sitä ei suositella.

Protonipumpun estäjien käyttö saattaa jossain määrin lisätä riskiä maha-suolikanavan tulehduksiin, kuten salmonellaan ja kampylobakteerin aiheuttamaan tulehdukseen sekä sairaalahoidossa olevilla potilailla myös *Clostridium difficile*n aiheuttamaan tulehdukseen (ks. kohta 5.1).

Pitkäaikaishoitoa saavia potilaita (etenkin niitä, joiden hoito kestää yli vuoden) on seurattava säännöllisesti.

Sakkaroosi

Tämä lääkevalmiste sisältää sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen, perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi –imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Omepratsolin vaikutukset muiden vaikuttavien aineiden farmakokinetiikkaan

Vaikuttavat aineet, joiden imeytyminen riippuu pH:sta

Mahalaukun sisällön happamuuden aleneminen omepratsolihoitoa aikana saattaa lisätä tai vähentää sellaisten vaikuttavien aineiden imeytymistä, joiden imeytyminen riippuu mahan pH:sta.

Nelfinaviiri, atatsanaviiri

Nelfinaviirin ja atatsanaviirin pitoisuudet plasmassa alentuvat, kun niitä annetaan samanaikaisesti omepratsolin kanssa.

Omepratsolin antaminen samanaikaisesti nelfinaviirin kanssa on kontraindisoitu (ks. kohta 4.3). Omepratsolin (40 mg päivittäin) samanaikainen anto pienensi keskimääräistä nelfinaviirialtistusta noin 40 % ja keskimääräistä farmakologisesti aktiivisen metaboliitti M8 -altistusta noin 75-90 %. Yhteisvaikutus voi johtua myös CYP2C19:n estosta.

Omepratsolin ja atatsanaviirin samanaikaista annostelua ei suositella (ks. kohta 4.4). Kun omepratsolia (40 mg kerran päivässä) annettiin yhdessä atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg -yhdistelmän kanssa terveille vapaaehtoisille, atatsanaviirialtistus pieneni noin 75 %. Atatsanaviiriannoksen nosto 400 mg:aan ei kompensoinut omepratsolin vaikutusta atatsanaviirin pitoisuuteen. Kun omepratsolia (20 mg päivittäin) annettiin yhdessä atatsanaviiri 400 mg/ritonaviiri 100 mg -yhdistelmän kanssa terveille vapaaehtoisille, atatsanaviirialtistus pieneni noin 30 % verrattuna atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg kerran päivässä – yhdistelmään ilman omepratsolia 20 mg kerran päivässä -annosta.

Digoksiini

Kun omepratsolia (20 mg päivässä) ja digoksiinia annettiin samanaikaisesti terveille vapaaehtoisille, digoksiinin biologinen hyötyosuus nousi 10 %. Digoksiinin toksisuutta on harvoin raportoitu. On kuitenkin noudatettava varovaisuutta, kun omepratsolia annetaan korkeina annoksina vanhuksille. Tällöin digoksiinipitoisuuksien seuranta tulee lisätä.

Klopidogreeli

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä tutkimuksissa klopidogreelillä (300 mg:n aloitusannos, jota seurasi annos 75 mg/vrk) ja omepratsolilla (80 mg/vrk suun kautta) on havaittu farmakokineettisiä/farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia, joiden seurauksena altistus klopidogreelin aktiiviselle metaboliitille väheni keskimäärin 46 % ja (ADP:n aiheuttaman) verihiutaleiden aggregaation enimmäismäärä väheni keskimäärin 16 %.

Ristiriitaisia tietoja omepratsolin farmakokineettisen/farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen kliinisestä osallisuudesta merkittäviin sydän- ja verisuonitapahtumiin on raportoitu sekä ei-kokeellisista- että kliinisistä tutkimuksista. Varoitoimenpiteenä omepratsolin ja klopidogreelin samanaikaista käyttöä on syytä välttää (ks. kohta 4.4).

Muut vaikuttavat aineet

Posakonatsolin, erlotinibin, ketokonatsolin ja itrakonatsolin imeytyminen pienenee merkittävästi ja siten niiden kliininen teho saattaa huonontua. Posakonatsolin ja erlotinibin samanaikaista käyttöä omepratsolin kanssa tulee välttää.

CYP2C19 kautta metaboloituvat vaikuttavat aineet

Omepratsoli on keskivahva CYP2C19:n estäjä. CYP2C19 on tärkein omepratsolia metaboloiva entsyymi. Näin ollen kun omepratsolia annetaan samanaikaisesti muiden CYP2C19:n vaikutuksesta metaboloituvien lääkkeiden kanssa, näiden lääkkeiden metabolia saattaa hidastua ja systeeminen altistus lisääntyä. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi R-varfariini ja muut K-vitamiiniantagonistit, silostatsoli, diatsepaami ja fenytoiini.

Silostatsoli

Kun omepratsolia annettiin 40 mg annoksella terveille vapaaehtoisille cross over –tutkimuksessa, silostatsolin C_{max} kasvoi 18 % ja AUC 26 %, ja vastaavasti yhden aktiivisen metaboliitin 29 % ja 69 %.

Fenytoiini

Fenytoiinia käyttävien potilaiden plasmapitoisuuden tarkkailu on suositeltavaa kahden viikon ajan omepratsolihoiton aloittamisesta. Jos fenytoiiniannosta pienennetään, seuranta ja annoksen uudelleenarviointi tulisi tehdä omepratsolihoiton lopettamisen jälkeen.

Tuntematon mekanismi

Sakinaviiri

Kun omepratsolia annettiin samanaikaisesti sakinaviiri/ritonaviiri-yhdistelmän kanssa, sakinaviirin pitoisuudet plasmassa kohosivat noin 70 %, tosin HIV-potilaat sietivät niitä hyvin.

Takrolimuusi

Omepratsolin ja takrolimuusin samanaikaisen käytön on raportoitu nostavan takrolimuusin pitoisuutta plasmassa. Takrolimuuspitoisuuksien ja munuaistoiminnan (kreatiniinipuhdistuma) lisääntynyt seuranta on tarpeen ja takrolimuusin annosta tulee tarvittaessa tarkistaa.

Metotreksaatti

Metotreksaattipitoisuuksien on raportoitu suurentuneen osalla potilaista, jotka saivat samanaikaisesti protonipumpun estäjiä. Suuriannoksisen metotreksaattihoiton aikana omepratsolin käytön väliaikaista keskeyttämistä voi olla tarpeen harkita.

Muiden lääkeaineiden vaikutus omepratsolin farmakokinetiikkaan

CYP2C19- ja/tai CYP3A4-estäjät

Omepratsoli metaboloituu CYP2C19:n ja CYP3A4:n välityksellä. Vaikuttavat aineet, joiden tiedetään estävän CYP2C19:a tai CYP3A4:ää (kuten klaritromysiini ja vorikonatsoli), saattavat johtaa kohonneeseen omepratsolin pitoisuuteen seerumissa vähentämällä omepratsolin metabolianopeutta. Samanaikainen vorikonatsolihoito johti omepratsolialtistuksen suurenemiseen yli kaksinkertaiseksi. Korkeat omepratsoliannokset ovat olleet hyvin siedettyjä ja tilapäisen käytön aikana omepratsoliannoksen soveltamista ei yleensä vaadita. Annoksen soveltamista tulisi kuitenkin harkita vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ja jos kyseessä on pitkäaikainen hoito.

CYP2C19- ja/tai CYP3A4-induktorit

Vaikuttavat aineet, joiden tiedetään indusoivan CYP2C19:ää tai CYP3A4:ää tai molempia (kuten rifampisiini ja mäkikuisma), saattavat johtaa omepratsolin alentuneeseen pitoisuuteen seerumissa lisäämällä omepratsolin metabolianopeutta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kolmen retrospektiivisen epidemiologisen tutkimuksen tulokset (yli 1000 altistuksen tulokset) osoittavat, että omepratsolilla ei ole haitallisia vaikutuksia raskauteen tai sikiön/vastasyntyneen lapsen terveyteen. Omepratsolia voidaan käyttää raskauden aikana.

Imetys

Omepratsoli erittyy äidinmaitoon, mutta terapeuttisia annoksia käytettäessä sillä ei todennäköisesti ole vaikutusta lapseen.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa, joissa omeprazolín raseemista seosta annettiin suun kautta, ei ole havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

On epätodennäköistä, että Omeprazol ratiopharm vaikuttaisi autolla ajoon tai koneiden käyttökykyyn. Haittavaikutuksia kuten huimausta ja näköhäiriöitä voi esiintyä (ks. kohta 4.8). Potilaan ei tule ajaa autolla eikä käyttää koneita, jos tällaisia haittavaikutuksia esiintyy.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset (1-10 % potilaista) ovat päänsärky, mahakivut, ummetus, ripuli, ilmavaivat ja pahoinvointi/oksentelu.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Alla esitetyt haittatapahtumia on todettu tai epäilty esiintyneen omepratsolilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa sekä omeprazolín markkinoille tulon jälkeen. Minkään niistä ei ole havaittu riippuvan annoksesta.

Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti esiintyvyyden ja elinjärjestelmän mukaan:

- hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
- yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$)
- melko harvinainen ($\geq 1/1000, < 1/100$)
- harvinainen ($\geq 1/10000, < 1/1000$)
- hyvin harvinainen ($< 1/10000$)
- tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

elinjärjestelmä ja esiintymistiheys	haittavaikutus
veri ja imukudos	
harvinaiset	leukopenia, trombosytopenia
hyvin harvinaiset	agranulosytoosi, pansytopenia
immuunijärjestelmä	
harvinaiset	yliherkkyysoireet kuten kuume, angioödeema, anafylaktinen reaktio/sokki
aineenvaihdunta ja ravitsemus	
harvinaiset	hyponatremia
tuntematon	hypomagnesemia (ks. kohta 4.4), vakava hypomagnesemia saattaa johtaa hypokalsemiaan. Hypomagnesemian yhteydessä voi esiintyä myös hypokalemiaa.

psykkiset häiriöt	
melko harvinaiset	unettomuus
harvinaiset	kihtymys, sekavuus, masennus
hyvin harvinaiset	vihamielisyys, hallusinaatiot
hermosto	
yleiset	päänsärky
melko harvinaiset	heitehuimaus, parestesia, uneliaisuus
harvinaiset	makuhäiriöt
silmät	
harvinaiset	näköhäiriöt
kuulo ja tasapainoelin	
melko harvinaiset	huimaus
hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
harvinaiset	bronkospasmi
ruoansulatuselimistö	
yleiset	mahakivut, ummetus, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi/oksentelu, mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)
harvinaiset	suun kuivuminen, stomatiitti, ruoansulatuskanavan hiivasiini-infektio
Tuntematon:	mikroskooppinen koliitti
maksa ja sappi	
melko harvinaiset	maksaentsyymiarvojen kohoaminen
harvinaiset	hepatiitti, johon voi liittyä keltatauti
hyvin harvinaiset	maksan vajaatoiminta, enkefalopatia potilailla, joilla on vakava maksasairaus
iho ja ihonalainen kudos	
melko harvinaiset	dermatiitti, kutina, ihottuma, urtikaria
harvinaiset	hiustenlähtö, valoherkkyys
hyvin harvinaiset	<i>erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi
tuntematon	subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (ks. kohta 4.4)
luusto, lihakset ja sidekudos	
melko harvinaiset	lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma (ks. kohta 4.4)
harvinaiset	nivel- ja lihassärky
hyvin harvinaiset	lihasheikkous
munuaiset ja virtsatiet	
harvinaiset	interstitiaalinen nefriitti
sukupuolielimet ja rinnat	
hyvin harvinaiset	gynekomastia
yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	
melko harvinaiset	huonovointisuus, perifeerinen ödeema
harvinaiset	lisääntynyt hikoilu

Lapset

Omepratsolin turvallisuutta on arvioitu kaiken kaikkiaan 310:llä haposairaudesta kärsivällä 0-16 –vuotiaalla lapsella. Rajallista pitkäaikaiskäytöstä saatua turvallisuustietoa on 46:sta vaikeaa erosiivista esofagiittia sairastavasta lapsesta, jotka saivat omepratsoli-ylläpitohoitoa kliinisessä tutkimuksessa 749 päivän ajan. Haittavaikutusprofiili oli yleisesti ottaen samanlainen kuin aikuisilla niin lyhyt- kuin pitkäaikaiskäsittelyssä. Käytettävissä ei ole pitkäaikaistietoa omepratsolihoitoon vaikuttavista puberteettiin ja kasvuun.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
FI-00034 Fimea
(www-sivusto: www.fimea.fi).

4.9 Yliannostus

Omepratsolin yliannostuksen vaikutuksesta ihmisiin on tietoa rajallisesti. Kirjallisuudessa esiintyy jopa 560 mg:n annoksia. Yksittäisiä tapauksia, joissa omepratsolin suun kautta otettu kerta-annos on ollut jopa 2400 mg (120 kertaa suurempi annos kuin suositeltu hoitoannos), on raportoitu. Omepratsolin yliannostusoireina on raportoitu pahoinvointia, oksentelua, vapinaa, vatsakipuja, ripulia ja päänsärkyä, yksittäisissä tapauksissa myös apatiaa, masentunutta mielialaa ja sekavuustiloja.

Oireet ovat olleet ohimeneviä eikä vakavia seurauksia ole raportoitu. Eliminaationopeus (ensimmäisen asteen kinetiikka) pysyi muuttumattomana, vaikka annosta nostettiin. Jos hoitoa tarvitaan, se on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Liikahappoisuuden hoito, protonipumpun estäjät, ATC-koodi: A02BC01

Vaikutusmekanismi

Omepratsoli, kahden aktiivisen enantiomeerin raseeminen yhdistelmä, vähentää mahahapon eritystä tarkasti kohdistetun vaikutusmekanisminsa avulla. Se on parietaalisolujen happopumpun spesifinen estäjä. Se on nopeatehoinen ja kontrolloi palautuvasti mahahapon erittymistä kerran päivässä otettuna.

Omepratsoli on heikko emäs, joka konsentroituu ja muuttuu vaikuttavaan muotoonsa parietaalisolun erityskanavien happamassa ympäristössä, missä se estää H^+K^+ -ATPaasi -entsyymiä eli protonipumppua. Tämä vaikutus mahahapon loppuvaiheen muodostumisprosessiin on annoksesta riippuvaista ja estää erityisen tehokkaasti sekä basaalista että stimuloitua hapon eritystä riippumatta eritykseen vaikuttavista mekanismeista.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kaikki todetut farmakodynaamiset ilmiöt perustuvat omepratsolin kykyyn vaikuttaa hapon eritykseen.

Vaikutus mahahapon eritykseen

Oraalinen omepratsoliannos kerran päivässä estää nopeasti ja tehokkaasti mahahapon eritystä sekä päivällä että yöllä. Täysi teho saavutetaan neljän päivän kuluessa. 20 mg:n omepratsoliannoksella kerran päivässä saavutetaan keskimäärin 80-prosenttinen mahahapon erityksen ympärivuorokautinen väheneminen. Pohjukaissuolihaavapotilailla pentagraastiinistimulaation aiheuttama maksimaalinen hapon erityks on noin 70 % 24 tunnin kuluttua lääkkeen annosta.

Pohjukaissuolihaavapotilailla, joille annettiin 20 mg:n omepratsoliannos, mahalaukun sisäinen pH-arvo oli ≥ 3 keskimäärin 17 tuntia 24 tunnin hoitojakson aikana.

Estämällä hapon eritystä ja alentamalla mahalaukun sisällön happamuutta omepratsoli annosriippuvaisesti vähentää/normalisoi esofaguksen hapolle altistumista potilailla, joilla on gastroesophageaalinen

refluksisairaus. Hapon erityksen estyminen on suhteessa plasman lääkeainepitoisuus/aika-käyrän pinta-alaan (AUC) eikä pitoisuuteen plasmassa tiettyinä hetkenä.
Takyfylaksiaa ei ole todettu omepratsolihoiton aikana.

Vaikutus H. pyloriin

H. pylori liittyy happotauteihin, mukaan lukien pohjukaissuoli- ja mahahaavat. *H. pylori* on suurin syy gastriitin syntyyn. *H. pylori* yhdessä mahahapon kanssa on suurin syy peptisten haavojen syntyyn. *H. pylori* on suurin syy gastriitin syntyyn, mikä puolestaan lisää mahasyövän kehittymisen riskiä.

*H. pylori*in eradikoiminen omepratsolilla ja mikrobilääkkeillä parantaa tehokkaasti ja saa aikaan pitkäaikaisen remission peptistä haavaa sairastavilla.

Kaksoishoitoyhdistelmiä on testattu ja niiden on havaittu olevan tehottomampia kuin kolmoishoitoyhdistelmien. Niitä voidaan kuitenkin harkita, jos jokin tunnettu yliherkkyys estää kolmoishoitoyhdistelmän käytön.

Haponestoon liittyvät muut vaikutukset

Raporttien mukaan pitkäaikaishoidon aikana rauhaspolyyppien esiintyvyys hieman lisääntyy. Näiden muutosten katsotaan johtuvan voimakkaan haponerityksen estosta johtuvista fysiologisista seurauksista. Muutokset ovat olleet hyvänlaatuisia ja palautuvia.

Mahan happopitoisuuden vähentäminen kaikin tavoin mukaan lukien protonipumpun estäjät, lisää maha-suolikanavassa normaalisti esiintyvää bakteerimäärää. Hoito valmisteilla, jotka vähentävät mahahapon eritystä, saattaa jossain määrin lisätä riskiä maha-suolikanavan tulehduksiin, kuten salmonellaan tai kampylobakteeriin sekä sairaalahoidossa olevilla potilailla myös *Clostridium difficile*n aiheuttamaan tulehdukseen.

Haponerityksen estäjiä käytettäessä seerumin gastriinipitoisuus suurenee haponerityksen vähenemisen seurauksena. Myös CgA lisääntyy mahalaukun happamuuden vähentymisen seurauksena. CgA-pitoisuuden nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksia.

Saatavissa oleva julkaistu näyttö viittaa siihen, että protonipumpun estäjien (PPI) käyttö on lopetettava vähintään viisi päivää ja enintään kaksi viikkoa ennen CgA:n mittauksia. Tällöin CgA-pitoisuus, joka on saattanut harhaanjohtavasti nousta PPI-hoidon jälkeen, ehtii palata viitealueelle.

Omepratsolin pitkäaikaisen käytön yhteydessä joillakin potilailla (sekä lapsilla että aikuisilla) on todettu ECL-solujen lisääntymistä, joka saattaa liittyä seerumin gastriinipitoisuuden suurenemiseen. Näillä löydöksillä ei katsota olevan kliinistä merkitystä.

Pediatriset potilaat

Kontrolloimattomassa tutkimuksessa, johon osallistui 1-16 vuotiaita vaikeaa refluksiesofagiittia sairastavia lapsia, omepratsolin 0,7-1,4 mg/kg annokset paransivat esofagiitin astetta 90 %:lla lapsista ja vähensivät merkittävästi refluksioireita. Tutkimuksessa, jossa käytettiin yksinkertaista sokkomenetelmää ja johon osallistui 0-24 kuukauden ikäisiä lapsia, joilla oli kliinisesti todettu gastroesofageaalinen refluksitauti, lapsia hoidettiin 0,5, 1,0 tai 1,5 mg/kg omepratsoliannoksella. Oksentelu- ja regurgitaatiokohtausten tiheys väheni 50 % kahdeksan hoitoviikon jälkeen annoksesta riippumatta.

*H. pylori*in häätö lapsilla

Satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa (Héliot-tutkimus) osoitettiin, että omepratsolin teho ja hyväksyttävä turvallisuus yhdessä kahden mikrobilääkkeen (amoksisilliini ja klaritromysiini) kanssa *H. pylori* -infektion häätöhoitossa 4-vuotiailla ja sitä vanhemmilla gastriittia sairastavilla lapsilla: *H. pylori* häädön aste oli seuraava: 74,2 % (23/31 potilasta) omepratsoli-, amoksisilliini- ja klaritromysiinihoidolla vs. 9,4 % (3/32 potilasta) amoksisilliini- ja klaritromysiinihoidolla. Dyspepsia-oireisiin kohdistuvasta kliinisestä hyödyistä ei ollut kuitenkaan näyttöä. Tämä tutkimus ei tarjoa tietoja omepratsolin käytöstä alle 4-vuotiailla lapsilla.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Omepratsoli ja omepratsolimagnesium ovat happolabiileja ja siksi ne annostellaan suun kautta enteropäälyllystettyinä rakeina kapseleissa tai tableteissa. Omepratsolin imeytyminen on nopeaa, huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 1-2 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Omepratsoli imeytyy ohutsuolesta noin 3-6 tunnissa. Samanaikainen ruoan nauttiminen ei vaikuta biologiseen hyötyosuuteen. Yhden suun kautta otetun omepratsoliannoksen biologinen hyötyosuus on noin 40 %. Toistetun päivittäisen annoksen jälkeen biologinen hyötyosuus nousee noin 60 %:iin.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus terveissä koehenkilöissä on noin 0,3 l/kg. Noin 97 % omepratsolista on sitoutunut plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Omepratsoli metaboloituu täydellisesti sytokromi P450 systeemissä (CYP). Pääosa omepratsolin metaboliasta on riippuvaista tietystä polymorfisessa muodossa esiintyvistä CYP2C19:sta, jonka vaikutuksesta syntyy hydroksiomepratsoli, omepratsolin päämetaboliitti plasmassa. Loppuosan metabolia on riippuvainen toisesta spesifisestä isoformista, CYP3A4:sta, jonka vaikutuksesta syntyy omepratsolisulfoni. Omepratsolin korkean CYP2C19-affiniteetin seurauksena on mahdollista, että omepratsolin ja muiden CYP2C19-substraattien välillä on kilpailevaa inhibitiota ja metabolisia interaktioita. Alhaisen CYP3A4-affiniteetin vuoksi omepratsolilla ei ole mainittavaa inhiboivaa vaikutusta muiden CYP3A4-substraattien metaboliaan. Omepratsolilla ei myöskään ole inhiboivaa vaikutusta muihin tärkeimpiin CYP-entsyymeihin. Noin 3 %:lla valkoihoisesta väestöstä ja 15-20 %:lla aasialaisesta väestöstä ei ole toimivaa CYP2C19-entsyymiä, ja heitä kutsutaan hitaiksi metaboloijiksi. Näillä henkilöillä omepratsolin metaboliaa katalysoi luultavasti pääasiassa CYP3A4. Kun hitaille metaboloijille annettiin toistuvina annoksina kerran vuorokaudessa 20 mg omepratsolia, plasman lääkeainepitoisuus/aika-käyrän alla oleva pinta-ala (AUC) oli heillä keskimäärin 5-10 kertaa suurempi kuin koehenkilöillä, joilla oli toimiva CYP2C19-entsyymi (nopeat metaboloijat). Myös keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa suureni 3-5-kertaiseksi. Näillä tuloksilla ei ole merkitystä omepratsolin annosteluun.

Eliminaatio

Omepratsolin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on tavallisesti alle yhden tunnin sekä oraalisen kerta-annoksen että toistuvien kerta-annosten jälkeen. Omepratsoli poistuu kokonaan plasmasta annosten välillä, eikä viitteitä kumuloitumisesta ole havaittavissa, kun omepratsolia otetaan kerran vuorokaudessa. Lähes 80 % omepratsolin oraalista annoksesta erittyy metaboliitteina virtsaan ja loput ulosteeseen, ja ovat pääasiassa peräisin sapen eritteestä.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Omepratsolin AUC suurenee toistuvien annosten jälkeen. Suureneminen on annoksesta riippuvaista, ja toistuvia annoksia käytettäessä annoksen suurentuessa AUC kasvaa suhteessa enemmän. Riippuvuus ajasta ja annoksesta johtuu ensikierron metabolian ja systeemisen puhdistuman vähentymisestä, mikä todennäköisesti johtuu siitä, että esomepratsoli ja/tai sen metaboliitit (esim. sulfoni) estävät CYP2C19-entsyymiä.

Metaboliiteilla ei ole todettu olevan vaikutusta haponeritykseen.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla omepratsolin metabolia on heikentynyt, mistä johtuen AUC-pinta-ala lisääntyy. Mitään viitteitä omepratsolin kumuloitumisesta suun kautta otetun kerran päivässä –annon yhteydessä ei ole havaittu.

Munuaisten vajaatoiminta

Omepratsolin farmakokinetiikka, mukaan lukien systeeminen biologinen hyötyosuus ja eliminaationopeus, ei muutu potilailla, jotka kärsivät munuaisten vajaatoiminnasta.

Iäkkäät potilaat

Omepratsolin metabolianopeus on jonkin verran pienentynyt vanhuksilla (75-79 vuotiaat).

Pediatriset potilaat

Suositteluja annoksia käytettäessä vuoden ikäisillä ja sitä vanhemmilla lapsilla havaittiin vastaavia plasmapitoisuuksia kuin aikuisilla. 6 kk nuoremmilla lapsilla omepratsolin puhdistuma on alhainen, mikä johtuu lasten vähäisestä omepratsolin metaboloitumiskapasiteetista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tutkimuksissa rotilla, jotka saivat elinikäisesti omepratsolia, havaittiin mahan ECL-solujen liikakasvua ja karsinoideja. Muutokset johtuivat pitkäaikaisesta gastriinin liikatuotannosta reaktion hapon tuotannon estymiselle. Samanlaisia tuloksia on saatu myös H₂-antagonisteilla, protonipumpun estäjillä ja silloin, kun fundus oli osittain poistettu. Muutokset eivät siten ole minkään yksittäisen vaikuttavan aineen aiheuttamia suoria vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

sokeripallot (sakkarooosi ja maissitärkkelys)
natriumtärkkelysglykolaatti
natriumlauryylisulfaatti
povidoni K30
trinatriumfosfaattidodekahydraatti
hypromelloosi
metakryylihapo-etyyliakrylaatti –kopolymeeri (1:1)
trietyylisitraatti
natriumhydroksidi
titaanidioksidi (E171)
talkki.

Kapselin yläosa:

punainen rautaoksidi (E172) (vain 10 mg kapseleissa)
erytrosiini (E127)
indigokarmiini (E132) (vain 20 mg ja 40 mg kapseleissa)
titaanidioksidi (E171)
puhdistettu vesi
liivate.

Kapselin runko-osa:

kinoliinikeltainen (E104)
erytrosiini (E127)
titaanidioksidi (E171)
puhdistettu vesi
liivate.

Merkitsemismuste:

sellakka
polyvinylipyrrolidoni
propyleeniglykoli
natriumhydroksidi
titaanidioksidi (E 171).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Purkit:

10 mg ja 40 mg: kesto aika ensimmäisen avaamisen jälkeen 50 vuorokautta.

20 mg: kesto aika ensimmäisen avaamisen jälkeen 56 vuorokautta.

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaukset: Säilytä alle 30°C, alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Purkit: Säilytä alle 30°C. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkaus koot

HDPE-purkit, joissa polypropyleenista valmistetut turvakorkit (sisältävät kuivausainetta).

Alumiini/alumiini-läpipainopakkaukset.

10 mg: 2, 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 ja 100 (2 x 50) kapselia.

20 mg: 2, 7, 14, 28, 50, 56, 100, 100 (2 x 50), 250 ja 500 (2 x 250) kapselia.

40 mg: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 ja 100 (2 x 50) kapselia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

10 mg: 17463

20 mg: 16816

40 mg: 17464

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10 mg ja 40 mg: 27.1.2003

20 mg: 13.5.2002

Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä:

23.3.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.2.2019