

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Losec® MUPS® 40 mg enterotabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

40 mg: Jokainen enterotabletti sisältää 41,3 mg omepratsolimagnesiumia vastaten 40 mg omepratsolia.


Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

40 mg: Jokainen enterotabletti sisältää 39–41 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti

Losec MUPS 40 mg enterotabletti: Tumman punaruskea, pitkulainen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa kaiverrus  toisella puolella ja merkintä 40 mg toisella puolella. Tabletti sisältää enteropäällystettyjä pellettejä.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Losec MUPS enterotablettien käyttöaiheet ovat:

##### Aikuiset

- Pohjukaissuolihaavan hoito
- Pohjukaissuolihaavan uusiutumisen ehkäisy
- Mahahaavan hoito
- Mahahaavan uusiutumisen ehkäisy
- *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) häätöhoito ulkustaudissa yhdessä tarkoituksenmukaisten antibioottien kanssa
- Tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käyttöön liittyvän maha- ja pohjukaissuolihaavan hoito
- Tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käyttöön liittyvän maha- ja pohjukaissuolihaavan ehkäisy riskiryhmillä
- Refluksiesofagiitin hoito
- Parantuneiden refluksiesofagiittipotilaiden remission pitkäaikainen hallinta
- Oireisen gastroesofageaalisen refluksitaudin hoito
- Zollinger-Ellisonin oireyhtymän hoito.

##### Pediatriiset potilaat

##### Yli 1-vuotiaat ja $\geq 10$ kg painavat lapset

- Refluksiesofagiitin hoito
- Gastroesofageaaliseen refluksitautiin liittyvän närästyksen ja regurgitaation oireenmukainen hoito.

##### Yli 4-vuotiaat lapset ja nuoret

- *H. pylori*n aiheuttaman pohjukaissuolihaavan hoito yhdessä antibioottien kanssa.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

#### Aikuiset

##### *Pohjukaissuolihaavan hoito*

Suosittelun annos on Losec MUPS 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 Losec 40 mg -annosta kerran päivässä. Tällöin paraneminen tavallisesti saavutetaan neljässä viikossa.

##### *Pohjukaissuolihaavan uusiutumisen ehkäisy*

Pohjukaissuolihaavan uusiutumisen ehkäisyyn *H. pylori* -negatiivisille potilaille tai kun *H. pylori* -hätöhoito ei ole mahdollista, suositeltu annos on Losec MUPS 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 Losec MUPS 20 mg kerran päivässä. Useimmilla potilailla paraneminen tapahtuu neljässä viikossa. Niille potilaille, jotka eivät täysin parane tämän ajan kuluessa, riittää yleensä neljän viikon jatkohoito. Potilaille, joilla on huonosti respondoiva mahahaava, suositellaan Losec MUPS 40 mg -annosta kerran päivässä. Tällöin paraneminen tavallisesti saavutetaan kahdeksassa viikossa.

##### *Mahahaavan uusiutumisen ehkäisy*

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

##### *H. pylori* -hätöhoito ulkustaudissa

*H. pylori* -hätöhoitoon käytettävien antibioottien valinnan tulee perustua potilaan yksilölliseen lääkkeiden sietokykyyn. Lisäksi paikallinen resistenssitilanne ja paikalliset hoito-ohjeet tulee huomioida.

- Losec MUPS 20 mg + klaritromysiini 500 mg + amoksisilliini 1 000 mg, joita kaikkia otetaan kahdesti päivässä yhden viikon ajan, tai
- Losec MUPS 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
- Losec MUPS 40 mg kerran päivässä yhdistettynä amoksisilliiniin 500 mg ja metronidatsoliin 400 mg (tai 500 mg tai tinidatsoliin 500 mg), joita kumpaakin otetaan kolme kertaa päivässä, yhden viikon ajan.

Mikäli potilaalla edelleen on *Helicobacter pylori* -hoitajakson jälkeen, hoito voidaan toistaa.

##### *Tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen hoito*

Tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen hoitoon suositellaan annosta Losec 20 mg kerran päivässä. Useimpien potilaiden paraneminen tapahtuu neljässä viikossa. Niille potilaille, jotka eivät täysin parane tämän ajan kuluessa, riittää yleensä neljän viikon jatkohoito.

##### *Tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen estohoito riskipotilaille*

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

##### *Refluksiesofagiitin hoito*

Suosittelun annos on Losec MUPS 20 mg kerran päivässä. Useimpien potilaiden paraneminen tapahtuu neljässä viikossa. Niille potilaille, jotka eivät täysin parane tämän ajan kuluessa, riittää yleensä neljän viikon jatkohoito. Potilaille, joilla on vaikea esofagiitti, suositellaan Losec MUPS 40 mg -annosta kerran päivässä, jolloin paraneminen saavutetaan yleensä kahdeksassa viikossa.

##### *Parantuneiden refluksiesofagiittipotilaiden remission pitkäaikainen hallinta*

Parantuneille refluksiesofagiittipotilaille remission pitkäaikaiseen hallintaan suositeltava annos on Losec MUPS 10 mg kerran

päivässä. Tarvittaessa Losec MUPS -annosta voidaan nostaa 20–40 mg:aan kerran päivässä.

#### *Oireisen gastroesofageaalisen refluksitaudin hoito*

Suosittelun annos on Losec MUPS 20 mg päivässä. 10 mg:n päiväannos saattaa olla riittävä, ja siksi yksilöllistä annoksen sovittamista tulisi harkita.

Jos oireet eivät helpota annoksella Losec MUPS 20 mg kerran päivässä neljän viikon hoidon jälkeen, suositellaan lisätutkimuksia.

#### *Zollinger-Ellisonin oireyhtymän hoito*

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

#### Pediatriset potilaat

##### Yli 1-vuotiaat ja $\geq 10$ kg painavat lapset

##### Refluksiesofagiin hoito

#### **Gastroesofageaaliseen refluksitautiin liittyvän närästyksen ja regurgitaation oireenmukainen hoito**

Suosittelut hoitoannokset ovat seuraavat:

<b>Ikä</b>	<b>Paino</b>	<b>Annostus</b>
$\geq 1$ -vuotiaat	10–20 kg	10 mg kerran päivässä. Tarvittaessa annosta voidaan nostaa 20 mg:aan kerran päivässä.
$\geq 2$ -vuotiaat	> 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 paikalliset viralliset hoitosuosituksukset 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:

<b>Paino</b>	<b>Annostus</b>
15–30 kg	Kahden antibiootin yhdistelmähoito: Losec MUPS:ia 10 mg, amoksisilliinia 25 mg/painokilo ja klaritromysiinia 7,5 mg/painokilo, joita kaikkia otetaan yhtä aikaa kaksi kertaa päivässä yhden viikon ajan.
31–40 kg	Kahden antibiootin yhdistelmähoito: Losec MUPS:ia 20 mg, amoksisilliinia 750 mg ja klaritromysiinia 7,5 mg/painokilo, joita kaikkia otetaan kaksi kertaa päivässä yhden viikon ajan.
> 40 kg	Kahden antibiootin yhdistelmähoito: Losec MUPS:ia 20 mg, amoksisilliinia 1 g ja klaritromysiinia 500 mg, joita kaikkia otetaan kaksi kertaa päivässä yhden viikon ajan.

#### Erityisryhmät

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

##### *Maksan vajaatoiminta*

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

## *Iäkkäät*

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

## Antotapa

Losec MUPS -tabletit suositellaan otettavaksi aamuisin. Tabletit niellään kokonaisina veden kanssa (1/2 lasillista). Tabletteja ei saa pureskella eikä murskata.

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

Potilas voi halkaista tabletin ja sekoittaa sen lusikalliseen hiilihapotonta vettä ja tarvittaessa joukkoon voidaan sekoittaa hieman hedelmämehua tai omenasosetta. Potilasta tulee neuvoa ottamaan seos välittömästi (tai 30 minuutin kuluessa) ja sekoittamaan juuri ennen juomista ja huuhtomaan lasi puolella lasillisella vettä. Maitoa tai hiilihapollista vettä **EI TULE KÄYTTÄÄ**. Enteropäälysteisiä pellettejä ei saa pureskella.

## **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 huomattavaa selittämätöntä painonlaskua, toistuvaa oksentelua, nielemishäiriöitä, verioksenusta tai -ulostetta) ja jos kyseessä on mahahaavapotilas tai sitä epäillään, tulee maligniteetin mahdollisuus poissulkea. 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 (esim. viruskuorman) huolellista seurantaa ja atatsanaviirin annoksen nostamista 400 mg:aan yhdessä ritonaviiri 100 mg:n kanssa. Omepratsoli 20 mg -annosta ei tule ylittää.

Kuten kaikki mahahapon erityistä vähentävät lääkeaineet, myös omepratsoli voi hypoklorhydrian tai aklorhydrian vuoksi heikentää B<sub>12</sub>-vitamiinin (syanokobalamiinin) imeytymistä. Tämä tulee ottaa huomioon pitkäaikaishoidossa potilailla, joiden elimistön B<sub>12</sub>-varastot ovat alhaiset tai joilla on B<sub>12</sub>-vitamiinin imeytymishäiriöiden riskitekijöitä.

Omepratsoli on CYP2C19:n estäjä. Kun omepratsolihoitoa aloitetaan tai lopetetaan, yhteisvaikutusten mahdollisuus CYP2C19:n kautta metaboloituvien lääkkeiden kanssa tulee ottaa huomioon. Yhteisvaikutus on havaittu klopidogreelin ja omepratsolin välillä (ks. kohta 4.5). Tämän yhteisvaikutuksen kliininen merkitys on epävarma. Varmuuden vuoksi tulee samanaikaista omepratsolin ja klopidogreelin käyttöä välttää.

Vakavaa hypomagnesemiaa on raportoitu potilailla, joita on hoidettu protonipumpun estäjillä (PPI), kuten omepratsoli 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. Havainnoiden 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 Losec

MUPS -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 omepratsolihoito 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.

Losec MUPS -enterotabletit sisältävät sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasiin vajaatoimintaa, ei tule käyttää tätä lääkettä.

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

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

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Omepratsolin vaikutukset muiden vaikuttavien aineiden farmakokinetiikkaan

##### Lääkeaineet, joiden imeytyminen riippuu pH:sta

Mahalaukun sisällön happamuuden aleneminen omepratsolihoiton aikana saattaa lisätä tai vähentää sellaisten vaikuttavien aineiden, joiden imeytyminen riippuu mahan pH-arvosta, imeytymistä.

##### *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/ritonaviri 100 mg -yhdistelmän kanssa terveille vapaaehtoisille, atatsanaviirialtistus pieneni noin 75 %. Atatsanaviiriannoksen nosto 400 mg:aan ei kompensoinut omepratsolin vaikutusta atatsanaviirialtistukseen. Kun omepratsolia (20 mg päivittäin) annettiin yhdessä atatsanaviiri 400 mg/ritonaviri 100 mg -yhdistelmän kanssa terveille vapaaehtoisille, atatsanaviirialtistus pieneni noin 30 % verrattuna atatsanaviiri 300 mg/ritonaviri 100 mg kerran päivässä -yhdistelmään ilman omepratsoli 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 iäkkäille potilaille. 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-verisuonitapahtumiin on raportoitu sekä havainnointi- 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:n kautta metaboloituvat lääkkeet

Omepratsoli on keskiluokan 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 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  $C_{max}$  kasvoi 29 % ja AUC 69 %.

#### *Fenytoiini*

Fenytoiinia käyttävien potilaiden plasmapitoisuuden tarkkailu on suositeltavaa kahden viikon ajan omepratsolihoidon aloittamisesta. Jos fenytoiiniansiannosta muutetaan, seuranta ja annoksen uudelleenarviointi tulisi tehdä omepratsolihoidon 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 seerumissa. Takrolimuusipitoisuuksien ja munuaistoiminnan (kreatiinipuhdistuma) lisääntynyt seuranta on tarpeen ja takrolimuusin annosta tulee tarvittaessa tarkistaa.

#### *Metotreksaatti*

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

#### Muiden vaikuttavien aineiden 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 sovittamista ei yleensä vaadita. Annoksen sovittamista tulisi kuitenkin harkita vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ja jos kyseessä on pitkäaikainen hoito.

#### CYP2C19- ja/tai CYP3A4-indusioijat

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 prospektiivisen epidemiologisen tutkimuksen tulokset (yli 1 000 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 omepratsolin raseemista seosta annettiin suun kautta, ei ole havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

On epätodennäköistä, että Losec 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 haittapahtumat on todettu tai epäilty esiintyneen omepratsolilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa sekä omepratsolin 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 ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<b>Elinjärjestelmä ja esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
<b>Veri ja imukudos</b>	
Harvinainen:	Leukopenia, trombosytopenia
Hyvin harvinainen:	Agranulosytoosi, pansytopenia
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Harvinainen:	Yliherkkyysoireet esim. kuume, angioödeema, anafylaktinen reaktio/sokki
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Harvinainen:	Hyponatremia
Tuntematon:	Hypomagnesemia (ks. kohta 4.4), vakava hypomagnesemia saattaa johtaa hypokalsemiaan. Hypomagnesemian yhteydessä voi esiintyä myös hypokalemiaa.
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Melko harvinainen:	Unettomuus
Harvinainen:	Kiihtymys, sekavuus, masennus
Hyvin harvinainen:	Vihamielisyys, hallusinaatiot
<b>Hermosto</b>	
Yleinen:	Päänsärky
Melko harvinainen:	Heitehuimaus, parestesia, uneliaisuus
Harvinainen:	Makuhäiriöt
<b>Silmät</b>	
Harvinainen:	Näön hämärtyminen
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
Melko harvinainen:	Huimaus
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Harvinainen:	Bronkospasmi
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Yleinen:	Mahakivut, ummetus, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi/oksentelu Mahapohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)
Harvinainen:	Suun kuivuminen, stomatiitti, ruoansulatuskanavan hiivasieni-infektiot
Tuntematon:	Mikroskooppinen koliitti

<b>Maksa ja sappi</b>	
Melko harvinainen:	Maksaentsyymiarvojen kohoaminen
Harvinainen:	Hepatiitti, johon voi liittyä keltatauti
Hyvin harvinainen:	Maksan vajaatoiminta, enkefalopatia potilailla, joilla on ennestään maksasairaus
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
Melko harvinainen:	Dermatiitti, kutina, ihottuma, urtikaria
Harvinainen:	Hiustenlähtö, valoherkkyys
Hyvin harvinainen:	Erythema multiforme, Stevens-Johnsonin -oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)
Tuntematon:	Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (ks. kohta 4.4)
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Melko harvinainen:	Lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma (ks. kohta 4.4)
Harvinainen:	Nivelsärky, lihassärky
Hyvin harvinainen:	Lihashyökkös
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>	
Harvinainen:	Interstitiaalinen nefriitti
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
Hyvin harvinainen:	Gynekomastia
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Melko harvinainen:	Huonovointisuus, perifeerinen ödeema
Harvinainen:	Lisääntynyt hikoilu

#### Pediatriset potilaat

Omepratsolin turvallisuutta on arvioitu kaiken kaikkiaan 310:llä haposairaudesta kärsivällä 0–16 -vuotiaalla lapsella. Rajallista pitkäaikaiskäytöstä saatua turvallisuustietoa on 46:sta vaikeaa eroosiivista esofagiittia sairastavasta lapsesta, jotka saivat omepratsoli-ylläpitohoitoa kliinisessä tutkimuksessa 749 päivän ajan. Haittavaikutusprofiili oli yleisesti ottaen samanlainen kuin aikuisilla niin lyhyt- kuin pitkäaikaishoidossakin. 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **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 2 400 mg (120 kertaa suurempi annos kuin suositeltu hoitoannos), on raportoitu. Omepratsolin yliannostusoireina on raportoitu pahoinvointia, oksentelua, huimausta, vatsakipua, ripulia ja päänsärkyä, yksittäisissä tapauksissa myös apatiaa, masennusta ja sekavuustiloja.

Oireet, jotka on yhdistetty omepratsolin yliannostukseen, 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 enantiomeerin raseeminen seos, vähentää mahahapon eritystä tarkasti kohdistetun vaikutusmekanisminsa avulla. Se on parietaalisolun happopumpun spesifinen estäjä. Se on nopeatehoinen ja kontrolloi mahahapon erittymistä estämällä sitä palautuvasti kerran päivässä otettuna.

Omepratsoli on heikko emäs, joka konsentroituu ja muuttuu vaikuttavaan muotoonsa parietaalisolun erityskanavien erittäin 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 4 päivän kuluessa. 20 mg:n omepratsoliannoksella kerran päivässä saavutetaan keskimäärin vähintään 80-prosenttinen mahahapon erityksen ympärivuorokautinen väheneminen pohjukaissuolihaavapotilailla. Tällöin pentagastriniinistimulaation aiheuttama maksimaalinen hapon erityksen väheneminen keskimäärin noin 70 % 24 tunnin kuluttua lääkkeen annosta.

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

Estämällä hapon eritystä ja alentamalla mahalaukun sisällön happamuutta omepratsoliannoksesta riippuen vähentää/normalisoi esofaguksen hapolle altistumista potilailla, joilla on gastroesofageaalinen refluksisairaus. Hapon erityksen estyminen on suhteessa plasman lääkeainepitoisuus/aikakäyrän pinta-alaan (AUC) eikä pitoisuuteen plasmassa tiettyinä hetkinä.

Takyfylaksiaa ei ole todettu omepratsolihoitoon aikana.

#### Vaikutus *H. pylori*

*H. pylori* liittyy ulkustauteihin, 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 atrofisen gastriitin syntyyn, mikä puolestaan lisää mahasyövän kehittymisen riskiä.

*H. pylori* eradikoiminen omepratsolilla ja mikrobilääkkeillä parantaa tehokkaasti ja aikaansaa 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 rauhaspolyypien 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 mahasuolikanavassa normaalisti esiintyvää bakteerimäärää. Hoito valmisteilla, jotka vähentävät mahahapon eritystä, saattaa jossain määrin lisätä riskiä maha-suolikanavan infektoihin, kuten salmonellaan tai kampylobakteerin aiheuttamaan tulehdukseen sekä sairaalahoitossa olevilla potilailla mahdollisesti myös *Clostridium difficile* -bakteerin aiheuttamaan tulehdukseen.

Haponerityksen estäjiä käytettäessä seerumin gastriniinipitoisuus 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 gastrinipitoisuuden 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 gastro-esofageaalinen refluksitauti, lapsia hoidettiin 0,5, 1,0 tai 1,5 mg/kg omepratsoliannoksella.

Oksentelu-/regurgitaatiokohtausten tiheys väheni 50 % kahdeksan hoitoviikon jälkeen annoksesta riippumatta.

#### *H. pylorin häätö lapsilla*

Satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa (Héliot-tutkimus) osoitettiin, että omepratsoli oli turvallinen ja tehokas yhdessä kahden antibiootin (amoksisilliini ja klaritromysiini) kanssa *H. pylori*-infektion häätöhoidossa 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 hyödystä 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 enteropäällysteisinä rakeina kapseleissa tai tableteissa. Omepratsolin imeytyminen on nopeaa, huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 1–2 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Omepratsoli imeytyy ohutsuoletta 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.

Losec-kapseleiden ja Losec MUPS -enterotablettien biologinen samantarvoisuus perustuen sekä omepratsolin AUC-pinta-alaan että maksimaaliseen pitoisuuteen plasmassa ( $C_{max}$ ), on osoitettu kaikilla vahvuuksilla, 10 mg, 20 mg ja 40 mg.

#### 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 inhibivoivaa vaikutusta muiden CYP3A4-substraattien metaboliaan. Omepratsolilla ei myöskään ole inhibivoivaa 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/aikakäyrän 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 vaikutusta 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 vähenemisestä, mikä todennäköisesti johtuu siitä, että omepratsoli ja/tai sen metaboliitit (esim. sulfoni) estävät CYP2C19-entsyymiä. Metaboliiteilla ei ole todettu olevan vaikutusta mahahapon eritykseen.

### Erityisryhmät

#### Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla omepratsolin metabolia on heikentynyt, mistä johtuen AUC-pinta-ala kasvaa. Mitään viitteitä omepratsolin kumuloitumisesta kerran päivässä otetun annoksen yhteydessä ei ole havaittu.

#### Munuaisten vajaatoiminta

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

#### Iäkkäät

Omepratsolin metabolianopeus on jonkin verran pienentynyt iäkkäillä potilailla (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 reaktiona hapon tuotannon estymiselle. Samanlaisia tuloksia on saatu myös H<sub>2</sub>-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**

Mikrokiteinen selluloosa,  
glyserolimonostearaatti 40–55,  
hydroksipropyyliselluloosa,  
hypromelloosi,  
magnesiumstearaatti,  
metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1), 30-prosenttinen dispersio,  
sokeripallot,  
synteettinen parafiini (NF),  
makrogoli (polyetyleeniglykoli 6000),  
polsorbaatti 80,  
krospovidoni,  
natriumhydroksidi (pH:n säätöön),  
natriumstearyylifumaraatti,  
talkki,  
trietyylisitraatti,

rautaoksidi E172,  
titaanidioksidi E171.

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Purkki: Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Läpipainopakkaus: Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

HDPE-purkki: tiivis polypropeenierrekorkki ja kuivausainekapseli.

40 mg: 7, 14, 15, 28, 30, 100 tablettia.

Alumiiniläpipainopakkaus:

40 mg: 5, 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 100 tablettia, 560 tabletin sairaalapakkaus

Perforoitu (kerta-annos) läpipainopakkaus (sairaalapakkaus):

40 mg: 25 x 1, 28 x 1, 50 x 1 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

AstraZeneca Oy  
Itsehallintokuja 4  
02600 Espoo  
Finland

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

12834

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. joulukuuta 1997

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28. helmikuuta 2011

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

31.3.2017

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen (Fimean) verkkosivuilla <http://www.fimea.fi>.