

LISA II

**EUROOPA RAVIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING RAVIMI
OMADUSTE KOKKUVÕTTE, MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE
ALUSED**

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

LOSECI JA SARNASTE NIMETUSTE (vt I lisa) TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

Losec (omeprasool) lisati ravimi omaduste kokkuvõtete ühtlustamist vajavate ravimite nimekirja ning Euroopas heakskiidetud ravimi omaduste kokkuvõtete erinevuste kõrvaldamise ning nende ühtlustamise eesmärgil tehti esildis. Müügiloo hoidja kasutas ühtlasi võimalust ühtlustada 3. moodulit. Esildis hõlmas kõiki ravimi müügilube, sõltumata sellest, kas tegu oli retsepti- või käsimüügiravimiga. Praegu turustatakse Losecit neljas ravimvormis: gastroresistentsed tabletid, kapslid, infusioonilahuse pulber ja süstelahuse pulber. Käsimüügiravimina turustatakse veel peengraanulitest koosnevaid tablette Losec MUPS (*multiple unit pellet system*). Müügiloo hoidja esitas viis eraldi ravimi omaduste kokkuvõtet: ühe 10 mg, 20 mg ja 40 mg kapslite, ühe 10 mg, 20 mg ja 40 mg tablettide, ühe 40 mg infusioonilahuse pulbri, ühe 40 mg süstelahuse pulbri ning ühe käsimüügiravimina turustatavate 10 mg ja 20 mg tablettide kohta. Müügiloo hoidja ettepaneku kohaselt on retseptiravimina turustatavatel tablettidel ja kapslidel kõigil tugevustel samad näidustused (sama tugevusega kapslite ja tablettide bioekvivalentsus on tõendatud), samuti infusiooni- ja süstelahusel. Käsimüügiravimi omaduste kokkuvõtte erineks peamiselt näidustuste, annustamise ja hoiatuste lõikude poolest.

Omeprasool on asendatud bensimidiasool, mis kuulub prootonpumba inhibiitorite (PPI) ravimirühma. Omeprasool on eelravim, mis inhibeerib spetsiifiliselt ja sõltuvalt manustatud annusest mao H^+/K^+ -ATP-aasi (prootonpumba) ning pärsib seega H^+ -ioonide transporti mao valendikku, mis on mehhanism, millega eritavad mao parietaalrakud maomahla.

RETSEPTIRAVIMID

Lõik 4.1 Täiskasvanute näidustused (kapslid ja tabletid)

Inimravimite komitee hindas müügiloo hoidja ettepanekut, võttes arvesse riikides praegu kehtivaid ravimi omaduste kokkuvõtteid ja teaduslikke andmeid, ning arutas iga terviseseisundi näidustusi. Samuti arutati Loseci profülaktilist kasutamist (eraldi ravinäidustusest) ja leiti, et see on põhjendatud.

a) „Sümptomaatilise gastroösofagealse reflukshaiguse ravi”

Müügiloo hoidja tegi ettepaneku, et gastroösofagealse reflukshaiguse ravi näidustuse kõrval oleks eraldi välja toodud ka kaksteistsõrmiksoole haavandi ja maohaavandi ravi näidustused. Ehkki tüüpilise reflukshaiguse määratlused võivad mõnevõrra erineda, võib üldkokkuvõttes öelda, et nimetust „gastroösofageaalne reflukshaigus” kasutatakse patsientide puhul, kellel esineb refluksi või sellega seotud tüsistuste sümptomeid, millega ei pruugi aga kõigil juhtudel kaasneda söögitoru põletikku. Gastroösofagealse reflukshaiguse peamised sümptomid on kõrvetised ja maomahla regurgitatsioon. Uusimate ravijuhendite järgi on sümptomid gastroösofagealse reflukshaiguse diagnoosimisel määrava tähtsusega. Peptilise ösofagiidi või sümptomaatilise gastroösofagealse reflukshaiguse kõige sagedamini kasutatav ja efektiivsem ravimeetod on happesekretsiooni vähendamine H_2 -blokaatorite või prootonpumba inhibiitori abil, mistõttu inimravimite komitee leiab, et näidustus on põhjendatud.

b) „Refluksösofagiidi ravi” ja „Pikaajaline säilitusravi pärast refluksösofagiidi paranemist”

Refluksösofagiidi tekkepõhjus on ühelt poolt maohappe liigne gastroösofageaalne refluks ja teiselt poolt tagasivoolanud maohappe ebapiisav kliirens söögitorus. Refluksi sümptomite või söögitoru epiteeli kahjustuse tekke tõenäosus sõltub refluksijuhtude arvu ja/või happega kokkupuuteaja kvantitatiivsest kõrvalekaldest normaalvahemikust. Refluksösofagiidi ravistrateegiaks on happesuse vähendamine. Praegu peetakse refluksösofagiidi kõige efektiivsemateks ravimiteks prootonpumba inhibiitoreid. Seetõttu leiab inimravimite komitee, et ka selle näidustuse võib heaks kiita.

c) „Kaksteistsõrmiksoole haavandi ravi” ja „Kaksteistsõrmiksoole haavandi relapsi ennetamine”

H. pylori-negatiivsete haavandite näidustus esitati eraldi kaasuva *H. pylori* infektsiooni näidustusest.

H. pylori-negatiivsete kaksteistsõrmiksoole haavandite relapsi ennetamise puhul vaadati läbi olemasolev kirjandus. *H. pylori*-negatiivse kaksteistsõrmiksoole haavandi ja maohaavandi relapsi ennetamine on eelkõige näidustatud nn idiopaatiliste haavandite korral. Et selliste haavandite ravi on keeruline ja need on sagedamini seotud raskemate tüsistustega, on relapsi ennetamine igati mõistlik ravistrateegia. Inimravimite komitee leidis, et *H. pylori*-negatiivsete kaksteistsõrmiksoole haavandite relapsi ennetamine on piisaval määral tõendatud, ja otsustas, et näidustused on põhjendatud.

d) „*Maohaavandi ravi*” ja „*Maohaavandi relapsi ennetamine*”

Maohaavandi ravi näidustus eraldati kaksteistsõrmiksoole haavandi, mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (NSAID-ravimid) kasutamisest tingitud haavandi ja *H. pylori*-positiivse haavandi ravi näidustustest. Eakatel patsientidel võivad maohaavandid võrreldes noorematega paikneda sagedamini mao proksimaalses osas. Proksimaalsed haavandid on sageli suured, paranevad aeglaselt ja relapseeruvad sagedamini. Selliste haavandite korral esineb sageli surmavaid tüsistusi. Seetõttu on maohaavandi relapsi ennetamine mõistlik ravistrateegia. Inimravimite komitee leidis, et *H. pylori*-negatiivsete maohaavandite relapsi ennetamine on piisaval määral tõendatud, ja otsustas, et näidustused on põhjendatud.

e) „*NSAID-ravimite kasutamisest tingitud maohaavandi ja kaksteistsõrmiksoole haavandi ravi*” ning „*NSAID-ravimite kasutamisest tingitud maohaavandi ja kaksteistsõrmiksoole haavandi ennetamine riskirühma patsientidel*”

Mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (NSAID-ravimid) kasutavate riskirühma patsientide puhul on mõistlik ravistrateegia NSAID-ravimite kasutamisest tingitud maohaavandite, kaksteistsõrmiksoole haavandite või gastroduodenaalsete erosioonide tekke ennetamine, arvestades nende haigusseisundite üha suurenevat esinemissagedust. Haavandite teket ennetatakse tänapäeval pidevalt küllaltki suurel osal NSAID-ravimeid kasutavatest patsientidest ning uuringud on näidanud, et NSAID-ravimite kasutamisest tingitud haavandite paranemisel, kui ravi NSAID-ravimitega ei ole võimalik lõpetada, on prootonpumba inhibiitorid efektiivsemad kui H_2 -retseptorite antagonistid. Prootonpumba inhibiitorid on efektiivsed ka NSAID-ravimite kasutamisest tingitud haavandite esmasel ennetamisel. Inimravimite komitee leidis, et NSAID-ravimite kasutamisest tingitud haavandite ennetamine on piisaval määral tõendatud, ja pidas kõnealuste näidustuste heakskiitmist põhjendatuks. Peptilised haavandid ja erosioonid on siiski erinevad kliinilised seisundid. Peptilised haavandid on seotud seedetrakti ülaosa tüsistuste, näiteks verejooksude kõrgema riskiga, mis ei pruugi aga kehtida pindmiste erosioonide puhul, mida täheldatakse ravimitega NSAID-ravimitega väga sageli. Inimravimite komitee leidis, et olemasolevate andmete alusel ei ole võimalik otsustada, kas ainult erosioonidega patsientidele on ennetusravist prootonpumba inhibiitoritega mingit kasu. Seetõttu jäeti näidustusest välja viide erosioonidele.

f) „*Helicobacter pylori (H. pylori) hävitamine peptilise haavandiga patsientidel koos sobivate antibiootikumidega*”

Inimravimite komitee arvamuse kohaselt kinnitavad peaaegu kõik ravijuhendid, et *H. pylori* infektsiooniga seotud erosioonide või haavandiga patsiendid peavad saama sobivat ravi *H. pylori* hävitamiseks. See soovitus põhineb rohkem andmetel, mis näitavad, et *H. pylori* infektsiooni väljaravimine vähendab haavandi rekurrentsi ja tüsistuste, näiteks verejooksu tekke riski. Lisateave soovitatavate antibiootikumide kohta on esitatud lõigus 4.2. Seetõttu leidis inimravimite komitee, et näidustus on põhjendatud.

g) „*Ülihappesusest tingitud düspepsia*”

Inimravimite komitee märkis, et kliiniliste uurijate rahvusvahelise komitee (Rooma III komitee) kokku lepitud düspepsia määratlus ei hõlma kõrvetisi. Peale selle on H_2 -retseptori antagonistide toime selle haigusseisundi korral kiirem. Euroopa ravijuhendite ja olemasoleva kirjanduse põhjal ning näidustuse veenvate uuringute puudumise tõttu otsustas inimravimite komitee selle näidustuse ja asjaomase annustamisteabe ravimi omaduste kokkuvõtte ühtlustatud versioonist välja jätta.

h) „*Zollingeri-Ellisoni sündroomi ravi*”

Zollingeri-Ellisoni sündroomi ravi näidustus on Euroopa Liidus juba ühtlustatud, mistõttu inimravimite komitee peab selle heakskiitmist põhjendatuks.

i) „Patsiendid, kellel on risk maosisaldise aspiratsiooniks üldanesteesia ajal / maohappe aspiratsiooni profülaktika”

Inimravimite komitee leidis, et see näidustus sarnaneb keemilise pneumoonia näidustusega (mida põhjustab muude tegurite hulgas ka maohappe aspiratsioon). See näidustus ei ole üldtunnustatud ning keemilise pneumoonia ravi-/ennetusjuhendid ei soovita prootonpumba inhibiitorite kasutamist keemilise pneumoonia ravis. Müügiloa hoidja esitatud andmed ei kinnitanud taotletavat näidustust piisaval määral ning kuigi tema esitatud uuringutulemustest ei selgunud uusi või ootamatuid ohutusprobleeme, leidis inimravimite komitee, et näidustus ei ole piisavate efektiivsusandmete puudumise tõttu põhjendatud. Seetõttu jäeti näidustus ja asjaomane annustamisteave ravimi omaduste kokkuvõtte ühtlustatud versioonist välja.

Lõik 4.1 Laste näidustused (kapslid ja tabletid)

Inimravimite komitee nõustus laste puhul järgmiste näidustustega, mis vastavad Euroopa Liidu pediatriliste andmete koostöövormis hindamise tulemustele:

„Üle 1-aastased ja ≥ 10 kg kehakaaluga lapsed

- Refluksösofagiidi ravi
- Kõrvetiste ja happe regurgitatsiooni sümptomaatiline ravi gastroösofageaalse reflukshaiguse korral

Üle 4-aastastel lastel ja noorukitel

- H. pylori põhjustatud kaksteistsõrmiksoole haavandi ravi koos antibiootikumidega”

Lõik 4.1 Täiskasvanute näidustused (süstelahuse pulber ja infusioonilahuse pulber)

Intravenoosse kasutamise näidustus on juba suures osas ühtlustatud. Pärast riikides heakskiidetud ravimi omaduste kokkuvõtete tekstide arutamist ja pidades silmas asjaolu, et kogemused Loseci intravenoossete ravimvormide kasutamisega lastel on piiratud, otsustas inimravimite komitee alternatiivina suukaudsele ravile heaks kiita järgmised ühtlustatud näidustused Loseci intravenoosseks kasutamiseks:

- „Kaksteistsõrmiksoole haavandi ravi
- Kaksteistsõrmiksoole haavandi relapsi ennetamine
- Maohaavandi ravi
- Maohaavandi relapsi ennetamine
- Helicobacter pylori (H. pylori) hävitamine peptilise haavandiga patsientidel koos sobivate antibiootikumidega
- NSAID-ravimite kasutamisest tingitud maohaavandi ja kaksteistsõrmiksoole haavandi ravi
- NSAID-ravimite kasutamisest tingitud maohaavandi ja kaksteistsõrmiksoole haavandi ennetamine riskirühma patsientidel
- Refluksösofagiidi ravi
- Pikaajaline säilitusravi pärast refluksösofagiidi paranemist
- Sümptomaatilise gastroösofageaalse reflukshaiguse ravi
- Zollingeri-Ellisoni sündroomi ravi”

Lõik 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kapslite ja tablettide manustamisviisiga neelamisraskustega patsientidel nõustus inimravimite komitee, et lahustatud/suspendeeritud tablettide/graanulite suukaudsete vormide *in vivo* (bioekvivalentsus) ja *in vitro* uuringute põhjal võib kapsli avada ja neelata ainult kapsli sisu. Alternatiivina võivad patsiendid kapslit imeda ja neelata graanulid koos veega. Inimravimite komitee nõustus samuti, et kättesaadavate andmete kohaselt imendub omeprasool hiljem ja vähem, kui MUPS-

tablett võetakse kohe pärast rasvast hommikusööki. Ehkki selline koostoime toiduga ei ole tõenäoliselt kliiniliselt oluline, kinnitab see soovitus, et Loseci tuleks eelistatavalt võtta ilma toiduta.

Annustamine täiskasvanutel: kapslid ja tabletid

Süмптоomaatilise gastroösofagealse reflukshaiguse ravis on soovitatav annus 20 mg ööpäevas. Mõnel patsiendil võib piisata ka ööpäevasest annusest 10 mg, seetõttu tuleb kaaluda annuse individuaalset kohandamist. Kui sümptomid ei ole pärast neljanädalast ravi ööpäevase annuse 20 mg manustamisega kadunud, on soovitatav teha lisauuringuid.

Refluksösofagiidi ravis on soovitatav annus 20 mg üks kord ööpäevas. Enamikul patsientidest paraneb söögitorupõletik neljanädalase raviga. Raske ösofagiidiga patsientidel soovitatakse kasutada annust 40 mg üks kord ööpäevas, mille korral söögitorupõletik paraneb tavaliselt kaheksanädalase raviga. Soovitatav annus pikaajaliseks säilitusraviks patsientidel, kellel söögitorupõletik on paranenud, on 10 mg üks kord ööpäevas.

Kaksteistsõrmiksoole haavandi ravis on soovitatav annus 20 mg üks kord ööpäevas. Enamikul patsientidest paraneb kaksteistsõrmiksoole haavand kahe nädalase raviga. Ravile halvasti reageeriva kaksteistsõrmiksoole haavandiga patsientidel soovitatakse kasutada annust 40 mg üks kord ööpäevas, mille korral paraneb haavand tavaliselt neljanädalase raviga. Soovitatav annus kaksteistsõrmiksoole haavandi relapsi ennetamiseks *H. pylori*-negatiivsetel patsientidel või patsientidel, kellel *H. pylori* hävitamine ei ole võimalik, on 20 mg üks kord ööpäevas.

Maohaavandi ravis on soovitatav annus 20 mg üks kord ööpäevas. Enamikul patsientidest paraneb maohaavand neljanädalase raviga. Ravile halvasti reageeriva maohaavandiga patsientidel soovitatakse annust 40 mg üks kord ööpäevas, mille korral paraneb haavand tavaliselt kaheksanädalase raviga. Soovitatav annus maohaavandi relapsi ennetamiseks või ravile halvasti reageeriva maohaavandiga patsientidel on 20 mg üks kord ööpäevas.

NSAID-ravimite kasutamisest tingitud maohaavandite ja kaksteistsõrmiksoole haavandite ravis on soovitatav annus 20 mg üks kord ööpäevas. Enamikul patsientidest paraneb haavand neljanädalase raviga. Soovitatav annus NSAID-ravimite kasutamisest tingitud maohaavandi või kaksteistsõrmiksoole haavandi ennetamiseks riskirühma patsientidel (vanus üle 60 a, anamneesis maohaavandid ja kaksteistsõrmiksoole haavandid või seedetrakti ülaosa verejooks) on 20 mg üks kord ööpäevas.

H. pylori hävitamiseks peptilise haavandiga patsientidel on välja pakutud mitu kolmikravi meetodit (Losec koos kahe antibiootikumiga). See raviviis põhineb usaldusväärsetel andmetel ja seda peetakse kõige efektiivsemaks teadaolevaks kombinatsiooniks. Kolmikravi meetodid võimaldavad kasutada alternatiivravivastavalt kohalikule vajadusele ja kliinilisele tavale. Antibiootikumide valikul tuleb lähtuda patsiendi individuaalsest taluvusest ning arvestada ka riiklike, piirkondlike ja kohalike ravimiresistentsuse andmete ning ravijuhenditega. Inimravimite komitee leidis, et kaksikravi ei ole küll nii efektiivne kui kolmikravi, aga selle kasutamist võib kaaluda juhul, kui kolmikravi kasutamine ei ole patsiendi teadaoleva ülitundlikkuse tõttu võimalik.

Zollingeri-Ellisoni sündroomi ravis on annus individuaalne ja ravi tuleb jätkata seni, kuni see on kliiniliselt näidustatud. Soovitatav algannus on 60 mg ööpäevas. Teistele ravimitele halvasti reageerinud raske Zollingeri-Ellisoni sündroomiga patsientidel on tekkinud efektiivne ravivastus ning enam kui 90% patsientidest on säilitusraviks piisanud annustest 20–120 mg ööpäevas. Kui ööpäevane annus ületab 80 mg, tuleb see manustada kahes osas.

Annustamine lastel (kapslid ja tabletid)

Inimravimite komitee nõustus annustamise ja ravi kestuse erisoovitustega lastel iga väljapakutud näidustuse korral vanuse (≥ 1 -aastased lapsed, ≥ 2 -aastased lapsed ja ≥ 4 -aastased lapsed ning noorukid) ja kehakaalu alusel. Üle 4-aastastel lastel ja noorukitel, kellel ravitakse *H. pylori* põhjustatud kaksteistsõrmiksoole haavandit, tuleb sobiva kombinatsioonravi valikul arvestada riiklike,

piirkondlike ja kohalike juhenditega bakterite ravimiresistentsuse, ravi kestuse ning antibakteriaalsete ainete soovitatava kasutamise kohta.

Infusioonilahuse pulber ja süstelahuse pulber

Inimravimite komitee leidis, et intravenoossed ravimvormid on alternatiivid suukaudsele ravile täiskasvanud patsientidel, kes ei saa kasutada suukaudseid ravimeid. Enamiku näidustuste korral on soovitatav annus 40 mg ööpäevas, välja arvatud Zollingeri-Ellisoni sündroomiga patsientidel, kelle soovitatav annus on 60 mg ööpäevas. Ravimi omaduste kokkuvõttes on esitatud ka annuse kohandamise suunised ja intravenoosete ravimvormide manustamise praktilised nõuanded. Kogemused Loseci intravenoosete ravimvormide kasutamise kohta lastel on piiratud, ehkki konkreetseid ohutusprobleeme välja tuua ei saa.

Patsientide eripopulatsioonid (kõik ravimvormid)

Neerukahjustusega patsientidel ei ole annust kohandada vaja, sest omeprasooli metaboliseerivad peaaegu täielikult CYP450-ensüümid ja neerufunktsiooni kahjustus ei mõjuta seega omeprasooli farmakokineetikat. Maksakahjustusega patsientidel võib piisata annusest 10–20 mg ööpäevas. Eakatel patsientidel (> 65 a) ei ole annust kohandada vaja.

Lõik 4.3 Vastunäidustused

On täheldatud, et omeprasoolil on koostoimeid teatud retroviiruseravimitega. Mao pH suurenemine omeprasoolravi ajal võib mõjutada retroviiruseravimite imendumist, teised võimalikud koostoimemehhanismid on seotud CYP2C19-ensüümidega. Seetõttu on ravimi omaduste kokkuvõttes märgitud, et atasanaviiri ja nelfinaviiri samaaegne kasutamine koos prootonpumba inhibiitoritega ei ole soovitatav. Kui samaaegne kasutamine on hädavajalik, on soovitatav jälgida hoolikalt kliinilist seisundit ja suurendada retroviiruseravimi annust, sest nelfinaviiri ja atasanaviiri plasmakontsentratsioonid vähenevad samaaegse omeprasooliravi korral. Omeprasooli samaaegne manustamine koos nelfinaviiriga on vastunäidustatud, samas kui samaaegne manustamine atasanaviiriga ei ole soovitatav.

Ehkki kirjanduse andmetel puudub eri asendatud bensimidiasoolide vahel ristreaktiivsus, on siiski andmeid võimaliku ristreaktiivsuse kahtluse kohta. Arvestades suurt võimalikku ohtu patsientidele, kiitis inimravimite komitee heaks lause, mille kohaselt omeprasool on vastunäidustatud neile, kellele esineb ülitundlikkus omeprasooli, asendatud bensimidiasoolide või selle ravimi mis tahes abiaine suhtes.

Lõik 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ravimi omaduste kokkuvõttesse lisati hoiatus, et enne ravi alustamist tuleb määrata patsiendi *H. pylori* seisund. Endoskoopiat ja/või röntgenuuringut ei peeta tänapäeval ülihappesusest tingitud haavandite korral vajalikuks, mistõttu jäeti viited nendele uuringumeetoditele tekstist välja. Lisati hoiatus, et omeprasooli kasutamisel võib mao happesuse vähenemise tõttu toimeainete mao pH-st sõltuv imendumine väheneda või suurenda. Ravimi omaduste kokkuvõttes märgitakse samuti, et säilitusravi korral omeprasooliga tuleb pidevalt hinnata kasulikkuse ja riski suhet ning et patsiente peab regulaarselt jälgima, eelkõige juhtudel, kui ravi kestab üle 1 aasta.

Inimravimite komitee leidis, et ravimi omaduste kokkuvõttes tuleb mainida seedetrakti bakteriinfektsioonide suurenenud esinemissagedust mao happesuse vähenemise tõttu. Viidatakse bakterite *Salmonella* ja *Campylobacter* infektsioonidele, samas kui viide *C. difficile* infektsioonidele jäeti välja, sest olemasolevad andmed ei näidanud võimalikku seost *C. difficile* infektsiooni ja prootonpumba inhibiitorite kasutamise vahel.

Inimravimite komitee oli arvamusel, et mao happesuse pikaajaline vähenemine prootonpumba

inhibiitorite kasutamisel võib soodustada vitamiin B₁₂ malabsorptsiooni, ning lisas ravimi omaduste kokkuvõttesse hoiatuse, et omeprasool võib vähendada vitamiin B₁₂ imendumist, mida tuleb võtta arvesse pikaajalise ravi korral.

Inimravimite komitee hindas omeprasooli ja klopidoogreeli võimalikku koostoimet ning leidis, et asjakohane hoiatus on täheldatud kõrvalnähtude võimaliku raskuse tõttu põhjendatud. Pärast konsulteerimist ravimite efektiivsuse tõrühma kardiovaskulaarsüsteemi ravimite alamrühmaga kinnitas inimravimite komitee, et CYP2C19-ensüümide inhibeerivatel ravimitel ja klopidoogreelil on nii farmakodünaamiline kui ka farmakokineetiline koostoime, ehkki selle kliiniline olulisus ei ole selge. Seetõttu märgitakse ravimi omaduste kokkuvõttes, et omeprasool on CYP2C19-ensüümide inhibiitor ning vaatlusuringutest ja kliinilistest uuringutest on saadud vastuolulisi andmeid farmakokineetilise/farmakodünaamilise koostoime kliiniliste tagajärgede kohta seoses raskete kardiovaskulaarnähtudega. Seetõttu tuleb omeprasooli ja klopidoogreeli samaaegselt kasutamisest hoiduda.

Lõik 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed (kõik ravimvormid)

Käesolev lõik sõnastati ümber lugejale ülevaatlikumas vormis – võimalikud koostoimed rühmitati ning paremini toodi esile kõige raskemad kliinilised tagajärjed, samuti osutati koostoimete ulatusele. Koostoimed takroliimuse ja fenütoiiniga jäeti alles koos soovitusena patsiente koostoimete ilmnemise suhtes jälgida, ent koostoimet metotreksaadiga peeti põhjendamatuks. Omeprasooli samaaegset kasutamist koos posakonasooli ja erlotiniibiga tuleb vältida.

Lõik 4.6 Rasedus ja imetamine (kõik ravimvormid)

Inimravimite komitee arvamuse kohaselt on olemas piisavalt teavet selleks, et esitada ravimi omaduste kokkuvõttes laused omeprasooli vähese eritumise kohta rinnapiima ja seetõttu selle vähetõenäolise mõju kohta imikule. Andmed epidemioloogilistest uuringutest Loseci kasutamise kohta raseduse ajal ei näita kõrvalnähte, mistõttu inimravimite komitee leidis, et omeprasooli võib kasutada raseduse ajal.

Lõik 4.7 Toime reaktsioonikiirusele (kõik ravimvormid)

Inimravimite komitee märkis, et ehkki Losec ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, on selle kasutamisel siiski täheldatud uimasust ning nägemishäireid, mistõttu lisati ravimi omaduste kokkuvõttesse hoiatus, et nende kõrvalnähtudega patsiendid ei tohi juhtida autot ega käsitseda masinaid.

Lõik 4.8 Kõrvaltoimed

Selles lõigus on esitatud omeprasooli kasutamisel täheldatud või kahtlustatavate kõrvalnähtude loetelu. Ükski kõrvalnäht ei sõltu annusest ja kõrvalnähtud on klassifitseeritud esinemissageduse alusel. Ravimi omaduste kokkuvõttes on kirjas, et tablettide ja kapslite korral näitavad kliiniliste uuringute ohutusanalüüsid, et kõrvalnähtude sagedus on kuni 16-aastastel lastel üldiselt sarnane täiskasvanute omaga nii lühi- kui ka pikaajalise ravi korral ning puuduvad pikaajalised andmed võimaliku mõju kohta puberteedile ja kasvule.

Lõik 4.9 Üleannustamine

Omeprasooli üleannustamisel ei ole teatatud rasketest tagajärgedest, mistõttu ei ole olnud vajadust spetsiifilise ravi järele ja seda ei saa seetõttu ka ravisoovituseks välja tuua. Väljend „sümptomaatiline ravi” annab arstile teatavaid suuniseid selle kohta, mida omeprasooli üleannustamise korral teha. Infusiooni- ja süstelahuse pulbri ravimi omaduste kokkuvõttesse lisati ka lause selle kohta, et kliiniliste uuringute andmetel ei ole suurte annuste kasutamine põhjustanud annusest sõltuvaid kõrvalnähte.

Lõik 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Inimravimite komitee arutas seost omeprasooli kasutamise ja luumurdude/puusamurdude vahel eakatel patsientidel, eelkõige osteoporoosiga patsientide populatsioonis. Komitee leidis, et ravimi omaduste kokkuvõttesse vastava hoiatuse lisamiseks ei ole praegu piisavalt teavet, kuid otsustas tõstatatud küsimusi silmas pidades ära oodata müügiloa hoidja kavandatava kukkumiste ja luumurdude riski epidemioloogilise uuringu tulemused ning neid hinnata, et välja selgitada, kas Loseci ravimi omaduste kokkuvõte vajab selles osas muutmist.

Lõik 5.2 Farmakokineetilised omadused

Inimravimite komitee võttis teadmiseks andmed, mille kohaselt ei põhjusta omeprasool ravimi aeglastel metaboliseerijatel kõrvalnähtude esinemissageduse suurenemist ega nende raskuse süvenemist, ning leidis, et ehkki aeglastel metaboliseerijatel on keskmine kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) 5–10 korda suurem kui funktsioneeriva CYP2C19-ensüümiga patsientidel, ei ole tõendatud, et CYP2C19 aeglastel metaboliseerijatel on omeprasooli kasutamine soovitatavate annuste korral seotud suurema riskiga.

KÄSIMÜÜGITABLETID LOSEC 10 mg JA 20 mg

Gastroösofageaalse reflukshaiguse esialgne ravi põhineb sümptomite leevendamisel; kasutada saab happe teket pärssiva ravi empiirilist uuringut. Gastroösofageaalse reflukshaiguse diagnoosile viitavad mao happesust vähendavale ravile hästi alluvad, ent ravi lõpetamisel taastuvad sümptomid. Inimravimite komitee leidis, et olemasolevad teaduslikud andmed kinnitavad piisaval määral omeprasooli efektiivsust kõrvetiste ja happe refluksi ravis ning selle paremust võrreldes platseeboga, eelkõige lühiajalise ravi korral käsimüügiravimiga annuses 20 mg ööpäevas. Samuti leidis inimravimite komitee, et kirjanduse ja müügiloa andmise järgse pikaajalise kogemuse andmetel on ravi omeprasooliga annuses 20 mg ööpäevas ohutu vähemalt 14 päeva vältel. Seetõttu järeltas inimravimite komitee, et Loseci õiguslik staatus käsimüügiravimina vastab inimravimite turustamisviisi klassifikatsiooni muutmise EÜ juhendile (*Guideline on Changing the Classification for the Supply of a Medicinal Product for Human Use*). Omeprasooli teadaolev ohutusprofiil kinnitab, et selle kasutamisest ei ole oodata otsest ega kaudset ohtu inimtervisele ja ettevaatusmeetmena rakendatav kahepäevane kasutamisperiood on vastuvõetav. Inimravimite komitee järeltas, et omeprasool on käsimüügiravimina sobiv ravim kõrvetiste ja happe regurgitatsiooni leevendamiseks, kui patsient järgib soovitatavaid annuseid ning kasutusjuhendit, mis on esitatud ravimi omaduste kokkuvõttes ja pakendi infolehel.

Käsimüügiravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe ühtlustamine

Üldjoontes ühtlustati Loseci käsimüügis turustatava ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infoleht retseptiravimite omadega. Lõigu 4.1 puhul kiitis inimravimite komitee heaks järgmise ühtlustatud näidustuse:

„Gastroresistentsed tabletid Losec on näidustatud refluksi sümptomite (näiteks kõrvetised, happe regurgitatsioon) raviks täiskasvanutel.”

Inimravimite komitee märkis, et uuringuandmetel tekitas omeprasooli 20 mg ööpäevane annus suurema ja püsivama happetekke vähenemise kui väiksemad annused, mistõttu suurima soovitatava ööpäevase annusena lepiti kokku 20 mg. Iseseisev ravi on lubatud kuni 14 päeva vältel, sümptomite püsimisel peavad patsiendid pöörduma arsti poole. Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid peavad enne Loseci kasutamist pidama nõu arstiga. Sümptomite leevenemine pärast ravi alustamist prootonpumba inhibiitoritega võib võtta aega, seetõttu lisati patsientide jaoks teave, et sümptomite tajutava vähenemiseni võib kuluda 2–3 päeva. Näidustuse järgi ei tohi seda ravimit anda lastele.

Lisati teave regulaarse jälgimise vajaduse kohta enam kui aasta kestva ravi korral ning selle kohta, et patsiendid, kellel esineb pikema aja jooksul korduvalt seedehäireid või kõrvetisi, peavad regulaarselt käima oma arsti juures, eelkõige üle 55-aastased patsiendid, sest vanus on üks maohaiguste riskitegureid. Patsiendid peavad enne ravimi võtmist pidama nõu arstiga, kui neil on varem olnud maohaavand või seedetrakti operatsioon, samuti kollatõve, maksakahjustuse või maksahaiguse korral, ning juhul, kui nad saavad seedehäire või kõrvetiste tõttu sümptomaatilist ravi enam kui 4 nädala vältel. Patsiendid ei tohi omeprasooli kasutada profülaktilise ravimina. Arvestades võimalikku koostoimet klopidoogreeliga, peavad patsiendid teatama oma arstile või apteekrile, kui nad võtavad klopidoogreeli, nagu soovitatakse ka retseptiravimi korral.

KVALITEET (3. MOODUL)

Müügiloa hoidja esitas ettepaneku ühtlustada kvaliteedimoodulit. Kavandatav ühtlustamine on peamiselt seotud lõpptoote ja müügiloa hoidja esitas piisava teabe ravimi toimeainete (magneesiumomeprasool MUPS-tablettides, omeprasool kapslites ja naatriumomeprasool intravenoossetes ravimvormides) välimuse, polümorfismide, andmete ja stabiilsuse kohta. Ka lõpptoote kohta esitas ta asjakohast teavet, käsitledes ravimi välimust, tootmist, andmeid, stabiilsust, kõlblikkusaega ja säilitamist. Paljusid aspekte paluti müügiloa hoidjal aga kõigi ravimvormide seisukohalt selgitada, eriti seoses tootmise, lõpptoote kontrollimise, pakendi sulgemise süsteemi ja stabiilsuse lõikudega. Pidades silmas esitatud andmete läbivaatamise tulemusi ning asjaolu, et müügiloa hoidja lubas esitada 3. mooduli täiendused 2010. aasta mais, kiitis inimravimite komitee ühtlustatud 3. mooduli heaks.

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE, MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED

Müügiloa hoidja ettepaneku ja vastuste hindamise tulemustest lähtudes ning pärast inimravimite komitee arutelusid kiitis komitee Loseci ja sarnaste nimetuste mitmesuguste ravimvormide korral heaks ravimiteabe ühtlustatud dokumendid, võttes arvesse ravimvormide erinevusi ning eristades retseptiravimina ja käsimüügis turustatavaid ravimvorme. Eelkõige ühtlustati näidustuste ja annustamise lõike. Samuti kiitis inimravimite komitee heaks ühtlustatud 3. mooduli. Inimravimite komitee nõustus müügiloa hoidja võetud kohustustega, mis on loetletud 14. detsembri 2009 kohustuste võtmise dokumendis. Eespool kirjeldatud lähtudes leiab inimravimite komitee, et Loseci kasulikkus on suurem kui kaasnevad riskid ning et ravimiteabe ühtlustatud dokumendid võib heaks kiita.

Võttes arvesse, et

- esildise eesmärk oli ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe ühtlustamine;
- müügiloa hoidja esitatud ravimi omaduste kokkuvõtet, märgistust ja pakendi infolehte hinnati esitatud dokumentide ja inimravimite komitees toimunud teadusliku arutelu põhjal,

soovitas inimravimite komitee muuta Loseci ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügilube, millele vastav ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas. Müügilubade tingimused on esitatud IV lisas.