

**LIITE II**

**EMEAN ESITTÄMÄT TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET  
VALMISTEYHTEENVEDON, MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÖJEN JA  
PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE**

## TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

### TIIVISTELMÄ VALMISTEEN LOSEC JA SEN MUIDEN KAUPPANIMIEN TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA (KS. LIITE I)

Losec (omepratsoli) sisällytettiin yhdenmukaistettavien valmisteyhteenveltojen tuoteluetteloon, ja käynnistettiin lausuntopyyntöä koskeva menettely kansallisesti hyväksytyjen valmisteyhteenveltojen eroavuuksien ratkaisemiseksi koko Euroopassa. Myyntiluvan haltija päätti samalla yhdenmukaistaa myös moduulin 3. Menettely kattoi kaikki myyntiluvat, mukaan lukien reseptivalmisteet ja itsehoitovalmisteet. Markkinoilla on tällä hetkellä neljä Losec-valmistetta: enterotabletit, kapselit, infuusiokuiva-aine liuosta varten ja injektiokuiva-aine liuosta varten. Itsehoitovalmisteena on saatavana myös Losec MUPS -tabletteja (tablettivalmiste, jonka voi liuottaa veteen pieniksi pelleteiksi). Myyntiluvan haltija ehdotti viittä erillistä valmisteyhteenveltoa: yksi 10 mg:n, 20 mg:n ja 40 mg:n kapselleille; yksi 10 mg:n, 20 mg:n ja 40 mg:n tableteille; yksi 40 mg:n infuusiokuiva-aineelle; yksi 40 mg:n injektiokuiva-aineelle sekä yksi 10 mg:n ja 20 mg:n itsehoitotableteille. Tässä ehdotuksessa samat käyttöaiheet koskevat kaikkia vain lääkemääräyksellä saatavien tablettien ja kapselien vahvuuksia (samanvahvuisten tablettien ja kapselien biovastaavuus on osoitettu) sekä infuusio- ja injektiokuiva-aineita. Itsehoitovalmisteiden valmisteyhteenvelto poikkeaa lähinnä käyttöaiheiden, annostuksen ja varoitusten osalta.

Omepratsoli on substituoitu bentsimidatsoli, joka kuuluu protonipumpun estäjien lääkeriikeryhmään. Se annetaan ahiolääkkeenä, ja se estää suoraan ja annoksesta riippuvana mahan H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaasi-entsyymiä (protonipumppu). Tämä puolestaan estää vetyionien (H<sup>+</sup>) kulkeutumista mahan onteloon, mikä saa aikaan mahahapon erityksen mahalaukun parietaalisoluista.

#### RESEPTIVALMISTEIDEN PAKKAUSTYYPI

Kohta 4.1: Aikuisia koskevat käyttöaiheet – kapselit ja tabletit

Lääkevalmistekomitea arvioi myyntiluvan haltijan ehdotuksen tämänhetkisten kansallisten valmisteyhteenveltojen ja tieteellisen tiedon pohjalta ja käsitteli kunkin yksittäisen sairauden käyttöaiheita. Hoitoaiheiden lisäksi käsiteltiin ja perusteltiin myös Losecin ennalta ehkäisevää käyttöä.

#### *a) "Oireisen gastroesofageaalisen refluksitaudin (GERD) hoito"*

Myyntiluvan haltija ehdotti, että sekä pohjukaissuoli- että mahahaavat esitettäisiin gastroesofageaalista refluksitaudista erillisinä käyttöaiheina. Tyypillisen gastroesofageaalisen refluksitaudin määritelmät vaihtelevat, mutta yleisesti ottaen siitä puhutaan potilailla, joiden oireet viittaavat refluksiin tai sen aiheuttamiin komplikaatioihin, mutta eivät välttämättä ruokatorven tulehdukseen. Gastroesofageaalisen refluksitaudin pääoireet ovat närästys ja ruuan takaisinvirtaus. Uusimmissa ohjeistuksissa oireilla on merkittävin osa gastroesofageaalisen refluksitaudin diagnosoinnissa. Peptisen ruokatorvitulehduksen ja oireisen gastroesofageaalisen refluksitaudin yleisin ja tehokkain hoitokeino on mahanesteen erityksen vähentäminen H<sub>2</sub>-estäjillä tai protonipumpun estäjillä, joten lääkevalmistekomitea piti kyseistä käyttöaihetta hyväksyttävänä.

#### *b) "Ruokatorven refluksitulehduksen hoito" ja "Parantuneen ruokatorven refluksitulehduksen pitkäaikainen ylläpitohoito"*

Ruokatorven refluksitulehduksen aiheuttaa yhteisvaikutus, joka johtuu mahanesteiden liiallisesta noususta ruokatorveen ja mahansisällön eli refluksaatin heikentynyt poistuminen ruokatorvesta. Refluksioireiden ja ruokatorven epiteelivaurioiden todennäköisyys määräytyy refluksitapahtumien ja/tai ruokatorven happamuuden määrällisen poikkeavuuden mukaan. Ruokatorven refluksitulehduksen hoitoon kuuluu happamuuden vähentäminen, ja protonipumpun estäjiä pidetään tällä hetkellä ruokatorven refluksitulehduksen tehokkaimpana hoitomuotona. Niinpä lääkevalmistekomitea pitää kyseistä käyttöaihetta hyväksyttävänä.

#### *c) "Pohjukaissuolihaavojen hoito" ja "Pohjukaissuolihaavojen uusiutumisen ehkäiseminen"*

*H. pylori* -negatiivisiin haavoihin ja samanaikaiseen *H. pylori* -infektioon liittyvät käyttöaiheet erotettiin toisistaan. *H. pylori* -negatiivisten pohjukaissuolihaavojen uusiutumisen ehkäisemisen osalta

tarkasteltiin käytettävissä olevaa kirjallisuutta. *H. pylori* -negatiivisten pohjukaissuoli- ja mahahaavojen uusiutumisen ehkäiseminen on indikoitua "idiopaattisten haavojen" osalta. Koska tällaisten haavojen hoito on hankalaa ja niihin liittyy yleisiä ja vakavia komplikaatioita, uusiutumisen ehkäiseminen on perusteltua. Lääkevalmistekomitea katsoi, että *H. pylori* -negatiivisten pohjukaissuolihaavojen uusiutumisen ehkäisemisestä on riittävästi näyttöä, ja piti näitä käyttöaiheita hyväksyttävänä.

*d) "Mahahaavojen hoito" ja "Mahahaavojen uusiutumisen ehkäiseminen"*

Mahahaavoihin liittyvät käyttöaiheet erotettiin pohjukaissuolihaavoihin, ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID) aiheuttamiin haavoihin ja *H. pylori* -bakteerin aiheuttamiin haavoihin liittyvistä käyttöaiheista. Iäkkäillä potilailla mahahaavojen sijainti voi olla proksimaalisempi kuin nuorilla potilailla. Proksimaaliset mahahaavat ovat usein suuria, paranevat hitaasti ja voivat uusiutua herkästi. Näihin haavoihin liittyy myös hyvin yleisesti mahdollisesti hengenvaarallisia komplikaatioita. Niinpä mahahaavojen uusiutumisen ehkäiseminen on perusteltua. Lääkevalmistekomitea katsoi, että *H. pylori* -negatiivisten mahahaavojen uusiutumisen ehkäisemisestä on riittävästi näyttöä, ja piti näitä käyttöaiheita hyväksyttävänä.

*e) "NSAID-lääkkeisiin liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen hoito" ja "NSAID-lääkkeisiin liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen ehkäiseminen riskiryhmän potilailla"*

Mitä tulee riskissä olevien potilaiden ei-steroidisen tulehduskipulääkkeen käyttöön liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen sekä maha- ja pohjukaissuolihaavaumien ehkäisemiseen, haavojen ehkäiseminen on perusteltua NSAID-lääkkeiden käyttäjillä niiden esiintyvyyden ja kasvavan esiintyvyyden vuoksi. Säännöllinen haavojen ehkäiseminen on aloitettu merkittävällä määrällä NSAID-lääkkeitä käyttäviä potilaita, ja protonipumpun estäjät ovat osoittautuneet H<sub>2</sub>-antagonisteja tehokkaammaksi maha- ja pohjukaissuolihaavojen hoidossa NSAID-lääkkeisiin yhdistettynä potilailla, joilla NSAID-lääkkeiden käyttöä ei voida lopettaa. Protonipumpun estäjät ovat tehokkaita myös NSAID-lääkkeen käyttöön liittyvien haavojen primaariehkäisyssä. Lääkevalmistekomitea katsoi, että NSAID-lääkkeen käyttöön liittyvien haavojen ehkäisemisestä on riittävästi näyttöä, ja piti näitä käyttöaiheita hyväksyttävänä. Peptiset haavat ja haavaumat ovat kuitenkin erillisiä kliinisiä kokonaisuuksia. Peptisiin haavoihin liittyy suurentunut ylemmän maha-suolikanavan komplikaatioiden, kuten verenvuodon, riski, jota ei välttämättä liity NSAID-lääkkeiden käytön yhteydessä yleisesti esiintyviin pinnallisiin haavaumiin. Lääkevalmistekomitea katsoi, ettei käytettävissä olevien tietojen perusteella voida päätellä, onko protonipumpun estäjistä hyötyä potilaille, joilla on pelkkiä haavaumia. Niinpä maininta haavaumista poistettiin käyttöaiheesta.

*f) "Helikobakteerin (*H. pylori*) häätö ulkustaudissa yhdessä soveltuvien antibioottien kanssa"*

Lääkevalmistekomitea katsoi, että lähes kaikissa annetuissa ohjeistuksissa suositellaan häätöhoitoa kaikille potilaille, joilla on *H. pylori* -infektioon liittyviä haavaumia tai haavoja. Tämä suositus perustuu runsaaseen näyttöön, joka osoittaa *H. pylori* -infektion parantumisen ehkäisevän haavojen uusiutumista ja komplikaatioita, kuten verenvuotoa. Lisätietoa suositelluista antibioottiyhdistelmistä on kohdassa 4.2. Lääkevalmistekomitea piti tätä käyttöaihetta hyväksyttävänä.

*g) Mahahapon liikaeritykseen liittyvä ruuansulatushäiriö*

Lääkevalmistekomitea totesi, ettei närästys sisälly kansainvälisen klinisten tutkijoiden komitean (Rome III) hyväksymään dyspepsian määritelmään. Lisäksi H<sub>2</sub>-reseptorin antagonistien vaikutus on välittömämpi. Tämä käyttöaihe ja siihen liittyvä annostus poistettiin ehdotetusta yhtenäistetystä valmisteyhteenvedosta eurooppalaisen ohjeistuksen ja kirjallisuuden perusteella sekä siksi, ettei ratkaisevia tutkimuksia kyseisestä käyttöaiheesta ole tehty.

*h) "Zollinger-Ellisonin oireyhtymän hoito"*

Zollinger-Ellisonin oireyhtymän hoitoon liittyvä käyttöaihe on jo yhtenäistetty koko EU:ssa, ja lääkevalmistekomitea piti tätä käyttöaihetta hyväksyttävänä.

*i) Potilaat, joilla on mahansisällön aspiraation vaara yleisanestesian aikana / aspiraation ehkäiseminen*

Lääkevalmistekomitea katsoi, että tämä käyttöaihe vastaa kemiallista keuhkokuumetta (sekä muita mahansisällön aspiraatiosta johtuvia tiloja). Tämä käyttöaihe ei ole yleisesti hyväksytty, eikä

protonipumpun estäjien käyttöä kemiallisen keuhkokuumeen hoidossa puolelta kemiallisen keuhkokuumeen hoito- tai ehkäisyohjeistuksissa. Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot eivät riittävästi tukeneet ehdotettua käyttöaihetta, ja vaikka tutkimuksissa ei paljastunutkaan mitään odottamattomia tai uusia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita, lääkevalmistekomitea ei pitänyt kyseistä käyttöaihetta hyväksyttävänä, sillä tehoa ei ole osoitettu. Tämä käyttöaihe ja siihen liittyvä annostus poistettiin yhtenäistetyistä valmisteyhteenvedoista.

Kohta 4.1: Lapsia koskevat käyttöaiheet – kapselit ja tabletit

Lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavat käyttöaiheet lapsipotilaille EU:n tasolla tehtävän lastentautiopillisten tietojen arviointia koskevan yhteistyön perusteella:

*Yli 1-vuotiaat ja vähintään 10-kiloiset lapset*

- *Ruokatorven tulehduksen hoito*
- *Närästyksen ja happorefluksin oireenmukainen hoito gastroesofageaalissa refluksitaudissa*

*Yli 4-vuotiaat lapset ja nuoret*

- *H. pylorin aiheuttamien pohjukaissuolihaavojen hoito yhdessä antibioottien kanssa*

Kohta 4.1: Aikuisia koskevat käyttöaiheet – injektiokuiva-aine ja infuusiokuiva-aine

Laskimonsisäiset käyttöaiheet oli jo pääosin yhtenäistetty. Keskusteltuaan kansallisten valmisteyhteenvedojen teksteistä ja todettuaan, että Losecin laskimonsisäisestä käytöstä lapsipotilailla on rajoitetusti kokemusta, lääkevalmistekomitea hyväksyi aikuispotilaille seuraavat yhtenäistetyt laskimonsisäiset käyttöaiheet vaihtoehtona suun kautta annettavalle hoidolle:

- *Pohjukaissuolihaavojen hoito*
- *Pohjukaissuolihaavojen uusiutumisen ehkäisy*
- *Mahahaavojen hoito*
- *Mahahaavojen uusiutumisen ehkäisy*
- *Helikobakteerin (H. pylori) häätö ulkustaudissa yhdessä soveltuvien antibioottien kanssa*
- *NSAID-lääkkeiden käyttöön liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen hoito*
- *NSAID-lääkkeiden käyttöön liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen ehkäisy riskiryhmän potilailla*
- *Ruokatorven refluksitulehduksen hoito*
- *Parantuneen ruokatorven refluksitulehduksen pitkäaikainen ylläpitohoito*
- *Oireisen gastroesofageaalisen refluksitaudin hoito*
- *Zollinger-Ellisonin oireyhtymän hoito*

Kohta 4.2: Annostus ja antotapa

Kapseleiden ja tablettien antotavan osalta lääkevalmistekomitea katsoi, että suun kautta otettavien valmisteiden liuotetuista/suspendoiduista tableteista/rakeista tehtyjen in-vivo- (biovastaavuus) ja in-vitro-saantitutkimusten nojalla kapseli voidaan avata ja sisältö nielaista, jos potilaalla on nielemisvaikeuksia. Vaihtoehtoisesti potilaat voivat imeä kapselia ja nielaista pellettien veden kanssa. Lääkevalmistekomitea totesi MUPS-tablettien antotavasta saatavissa olevien tietojen osoittavan, että omepratsolin imeytyminen viivästyy ja heikkenee, jos tabletti otetaan heti runsasrasvaisen aamiaisen jälkeen. Vaikka lääkevalmisteen ja ruoan yhteisvaikutuksella ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä, on silti syytä suositella, että Losec otetaan ilman ruokaa.

#### **Annostus aikuisilla: kapseli ja tabletti**

Suosittelava annos oireisen gastroesofageaalisen refluksitaudin hoidossa on 20 mg vuorokaudessa. Riittävä hoitovaste saatetaan saada 10 mg:n vuorokausiannoksella, joten annoksen yksilöllistä mukauttamista on syytä harkita. Jos oireita ei ole saatu hallintaan, kun lääkettä on otettu 20 mg vuorokaudessa neljän viikon ajan, on suositeltavaa ryhtyä lisätutkimuksiin.

Suosittelava annos ruokatorven refluksitulehduksen hoidossa on 20 mg vuorokaudessa. Useimmat potilaat parantuvat neljässä viikossa. Vakavissa ruokatorven tulehduksissa suositeltava annos on 40 mg kerran vuorokaudessa, ja parantuminen tapahtuu yleensä kahdeksassa viikossa. Suositeltava annos parantuneen ruokatorven refluksitulehduksen pitkäaikaisessa ylläpito-hoidossa on 10 mg kerran vuorokaudessa.

Suosittelava annos pohjukaissuolihaavojen hoidossa on 20 mg kerran vuorokaudessa. Useimmat potilaat parantuvat kahdessa viikossa. Jos pohjukaissuolihaavan hoitovaste on heikko, suositeltava annos on 40 mg kerran vuorokaudessa, ja parantuminen tapahtuu yleensä neljässä viikossa. Pohjukaissuolihaavojen uusiutumisen ehkäisyssä suositeltava annos on 20 mg kerran vuorokaudessa *H. pylori* -negatiivisilla potilailla ja potilailta, joilla helikobakteerin häätöhoito ei ole mahdollista.

Suosittelava annos mahahaavojen hoidossa on 20 mg kerran vuorokaudessa. Useimmat potilaat parantuvat neljässä viikossa. Jos mahahaavan hoitovaste on heikko, suositeltava annos on 40 mg kerran vuorokaudessa, ja parantuminen tapahtuu yleensä kahdeksassa viikossa. Uusiutumisen ehkäisyssä suositeltava annos on 20 mg kerran vuorokaudessa, jos mahahaavan hoitovaste on heikko.

Suosittelava annos NSAID-lääkkeiden käyttöön liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen hoidossa on 20 mg kerran vuorokaudessa. Useimmat potilaat parantuvat neljässä viikossa. NSAID-lääkkeiden käyttöön liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen ehkäisyssä riskiryhmän potilailta (yli 60-vuotiaat, joilla on aiemmin esiintynyt maha- ja pohjukaissuolihaavoja tai ylempään maha-suolikanavan verenvuotoa) suositeltava annos on 20 mg kerran vuorokaudessa.

Helikobakteerin (*H. pylori*) häätöön ulkustaudissa ehdotetaan useita kolmen lääkevalmisteen yhdistelmiä (Losec ja kaksi antibioottia). Nämä yhdistelmät perustuvat yleisesti hyväksytyyn tietoon. Ne ovat osoittautuneet tehokkaimmiksi ja sallivat hoitovaihtoehdon valinnan paikallisten tarpeiden ja kliinisten käytäntöjen mukaan. Antibioottien valinnassa on huomioitava potilaan yksilöllinen lääkkeen sietokyky, ja kansallisia, alueellisia ja paikallisia resistenssimalleja ja hoito-ohjeita on noudatettava. Lääkevalmistekomitea katsoi, että kahden lääkevalmisteen yhdistelmät eivät ole yhtä tehokkaita kuin kolmen, mutta niiden käyttöä voidaan harkita, jos potilaan todettu yliherkkyys estää kolmen lääkevalmisteen yhdistelmäkäytön.

Zollinger-Ellisonin oireyhtymän hoidossa annos on mukautettava yksilöllisesti ja hoitoa on jatkettava niin kauan kuin se on kliinisesti tarpeen. Suositeltava annos on 60 mg vuorokaudessa. Kun vuorokausiannos oli 20–120 mg, sairaus saatiin hallintaan kaikilla vakavasti sairailta potilailta, joilla ei ollut saatu riittävä vastetta muilla hoidoilla, ja ylläpito onnistui yli 90 prosentilla näistä potilaista. Jos vuorokausiannos on yli 80 mg, annos on puolitettava ja annettava kahdesti vuorokaudessa.

#### **Annostus lapsilla: kapseli ja tabletti**

Lääkevalmistekomitea hyväksyi lapsipotilaiden kullekin käyttöaiheelle annosta ja hoidon kestoja koskevat suositukset, joissa huomioidaan potilaan ikä ( $\geq 1$ -vuotiaat,  $\geq 2$ -vuotiaat ja yli 4-vuotiaat lapset ja nuoret) ja paino. Soveltuvan yhdistelmähoidon valinnassa yli 4-vuotiaiden lasten ja nuorten *H. pylori* -bakteerin aiheuttamien pohjukaissuolihaavojen hoitoon on huomioitava viralliset kansalliset, alueelliset ja paikalliset ohjeet bakteeriresistenssistä, hoidon kestosta ja bakteerilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä.

#### **Infuusiokuiva-aine ja injektiokuiva-aine**

Lääkevalmistekomitea katsoi, että laskimonsisäisesti annettavia valmisteita voidaan käyttää suun kautta annettavien valmisteiden sijasta, kun suun kautta annettavat lääkevalmisteet eivät sovellu potilaalle. Useimpien käyttöaiheiden osalta suositeltava annos on 40 mg vuorokaudessa, mutta Zollinger-Ellisonin oireyhtymän hoidossa suositeltava aloitusannos on 60 mg vuorokaudessa. Valmisteyhteenveto sisältää myös ohjeet annoksen mukauttamisesta ja käytännön ohjeet valmisteiden annosta. Losecin laskimonsisäisestä käytöstä lapsipotilailta on rajoitetusti kokemusta, mutta sen ei oleteta aiheuttavan erityisiä turvallisuusongelmia.

#### **Erityispotilasryhmät: kaikki valmisteet**

Annoksen mukauttaminen ei ole tarpeen erityispotilasryhmiin kuuluvilla potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, sillä omepratsoli metaboloituu lähes täydellisesti CYP450-entsyymien vaikutuksesta eikä munuaisten vajaatoiminta vaikuta sen farmakokinetiikkaan. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 10–20 mg:n vuorokausiannos voi kuitenkin olla riittävä. Annoksen mukauttaminen ei ole tarpeen iäkkäillä potilailla (yli 65-vuotiailla).

#### Kohta 4.3: Vasta-aiheet

Omepratsolin ja tiettyjen retroviruslääkkeiden yhteisvaikutuksista on ilmoitettu. Omepratsolihoidon aikana kohonnut mahan pH voi vaikuttaa imeytymiseen, ja muut mahdolliset yhteisvaikutusmekanismit ovat CYP2C19-entsyymivälitteisiä. Niinpä lääkevalmistekomitea toteaa, ettei atatsanaviirin ja nelfinaviirin yhteiskäyttö protonipumpun estäjien kanssa ole suositeltavaa, mutta jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, huolellinen kliininen seuranta ja retroviruslääkkeiden annoksen nostaminen on suositeltavaa, sillä samanaikainen omepratsolihoito laskee nelfinaviirin ja atatsanaviirin pitoisuutta plasmassa. Nelfinaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista eikä atatsanaviirin samanaikaista käyttöä suositella.

Vaikka tutkimuskirjallisuus viittaa vahvasti siihen, ettei substituoitujen bentsimidatsolien välillä ole ristireaktiivisuutta, epäilystä ristireaktiivisuudesta on viitteitä. Koska potilaille koituva riski voi olla suuri, lääkevalmistekomitea hyväksyi lausekkeen, jonka mukaan valmisteen käyttö on vasta-aiheista potilailla, jotka ovat yliherkkiä omepratsolille, substituoiduille bentsimidatsoleille tai apuaineille.

#### Kohta 4.4: Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Valmisteyhteenvetoon lisättiin varoitus, että ennen hoidon aloittamista on selvitettävä, onko potilaalla *H. pylori* -bakteeri. Endoskopian ja/tai röntgenkuvauksen ei enää nykyään katsota olevan tarpeen happamuuteen liittyvien haavojen diagnosoinnissa, joten maininta kyseisistä menetelmistä poistettiin valmisteyhteenvedosta. Valmisteyhteenvetoon lisättiin lauseke, jonka mukaan mahansisäisen happamuuden väheneminen voi tehostaa tai heikentää niiden vaikuttavien aineiden imeytymistä, joiden imeytymiseen mahan pH vaikuttaa. Valmisteyhteenvedossa mainitaan myös, että omepratsolihoidon hyöty-riskisuhdetta ylläpito-hoidossa on arvioitava jatkuvasti ja että potilaiden tilaa on seurattava säännöllisesti varsinkin, jos hoito kestää yli vuoden.

Lääkevalmistekomitean mukaan valmisteyhteenvedossa on aiheellista mainita, että mahan happamuuden väheneminen lisää tavallisesti maha-suolikanavan bakteeritulehdusten esiintymistiheyttä. *Salmonella* ja *kampylobakteeri* mainitaan, mutta maininta *C. difficile* -infektioista poistettiin, sillä käytettävissä olevat tiedot eivät osoittaneet syy-seuraussuhdetta *C. difficile* -infektion ja protonipumpun estäjien käytön välillä.

Lääkevalmistekomitean mielestä pitkittynyt happamuuden ehkäisy protonipumpun estäjillä voi aiheuttaa B12-vitamiinin imeytymishäiriöitä, joten se lisäsi varoituksen, jonka mukaan B12-vitamiinin imeytymisen mahdollinen heikentyminen on huomioitava pitkäaikaista omepratsolihoitoa saavilla potilailla.

Lääkevalmistekomitea arvioi omepratsolin ja klopidoogreelin mahdollista vuorovaikutusta ja katsoi varoituksen aiheelliseksi havaittujen haittavaikutusten mahdollisen vakavuuden vuoksi. Kuultuaan tehokkuustyöryhmän alaista kardiovaskulaarista ryhmää lääkevalmistekomitea vahvasti, että CYP2C19-estäjien ja klopidoogreelin välillä on havaittu farmakokineettistä ja -dynaamista vuorovaikutusta, vaikkakaan tämän havainnon kliinisiä seurauksia ei tunneta. Tämän vuoksi lääkevalmistekomitea toteaa, että omepratsoli on CYP2C19-estäjä ja että havainnoivista ja kliinisistä tutkimuksista, jotka käsittelevät farmakokineettisen ja -dynaamisen vuorovaikutuksen kliinisiä vaikutuksia, on saatu epäyteneviä tietoja. Niinpä omepratsolin ja klopidoogreelin samanaikaista käyttöä ei suositella.

#### Kohta 4.5: Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset – kaikki valmisteet

Tätä osiota selkeytettiin ryhmittelemällä mahdolliset vuorovaikutukset, lisäämällä vakavimpien kliinisten vaikutusten näkyvyyttä ja ilmoittamalla vuorovaikutusten suuruusluokka. Takrolimuusin ja fenytoiinin vuorovaikutus säilytettiin ja seurantaa suositellaan, mutta vuorovaikutusta metotreksaatin kanssa ei pidetty aiheellisena. Samanaikaista käyttöä posakonatsolin ja erlotinibin kanssa tulisi välttää.

#### Kohta 4.6: Raskaus ja imetys – kaikki valmisteet

Lääkevalmistekomitea katsoi, että käytöstä ihmisillä on riittävästi kokemusta, jotta voidaan todeta, että omepratsolin erityis äidinmaitoon on vähäistä eikä lääke todennäköisesti vaikuta lapseen. Losecin käyttöä raskauden aikana käsittelevien epidemiologisten tutkimusten tiedot eivät viittaa haittavaikutuksiin, ja lääkevalmistekomitean mielipide on, että omepratsolia voidaan käyttää raskauden aikana.

#### Kohta 4.7: Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn – kaikki valmisteet

Lääkevalmistekomitea pani merkille, että vaikka Losec ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn, Losecin käytön yhteydessä on havaittu huimausta ja näköhäiriöitä, ja totesi, että näistä haittavaikutuksista kärsivien potilaiden ei tule ajaa tai käyttää koneita.

#### Kohta 4.8: Haittavaikutukset

Tässä osiossa on lueteltu todetut ja epäillyt haittavaikutukset. Mitkään niistä eivät olleet annossidonnaisia, ja haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan. Valmisteyhteenvedossa todetaan tablettien ja kapseleiden turvallisuudesta kliinisissä kokeissa saatujen kokemusten osoittavan, että 16-vuotiaiden ja sitä nuorempien lasten haittavaikutusprofiili lyhyt- ja pitkäaikaisessa hoidossa on pääosin vastaava kuin aikuisten ja että vaikutuksista murrosikään ja kasvuun ei ole pitkäaikaisia tietoja.

#### Kohta 4.9: Yliannostus

Omepratsolin yliannostuksen vakavista seurauksista ei ole ilmoitettu, joten mikään erityinen hoito ei ole ollut tarpeen eikä sellaista voida suositella. Ilmaus "oireenmukainen hoito" antaa lääkärille jotain viitettä yliannostuksen hoitoon. Infuusio- ja injektiovalmisteiden osalta tehtiin lisäys, jonka mukaan liian suuret annokset eivät ole kliinisten kokeiden mukaan aiheuttaneet annossidonnaisia haittavaikutuksia.

#### Kohta 5.1: Farmakodynamiikka

Lääkevalmistekomitea käsittelee omepratsolin ja iäkkäiden potilaiden luunmurtumien ja lonkkamurtumien välistä yhteyttä etenkin osteoporoosia sairastavien potilaiden ryhmässä. Lääkevalmistekomitea katsoi, että nykyiset tiedot eivät tue varoituksen lisäämistä valmisteyhteenvedoon, mutta julki tuotujen huolien vuoksi myyntiluvan haltijalle ehdotetun kaatumis- ja murtumariskiä käsittelevän epidemiologisen tutkimuksen tulokset arvioidaan, jotta niiden vaikutus Losecin valmisteyhteenvedoon voidaan määrittää.

#### Kohta 5.2: Farmakokinetiikka

Lääkevalmistekomitea totesi, että tietojen mukaan omepratsoli ei lisää haittavaikutusten esiintyvyyttä tai vakavuutta hitaasti metaboloivassa potilasryhmässä, ja katsoi, että vaikka AUC-keskiarvo oli hitaasti metaboloivilla potilailla 5–10 kertaa suurempi kuin potilailla, joilla oli toimiva CYP2C19-entsyymi, ei ole todisteita siitä, että suositellut omepratsoliannokset lisääisivät hitaiden metaboloijien riskiä.

#### **ITSEHOITOVALMISTEET: 10 JA 20 MG:N LOSEC-TABLETIT**

Gastroesofageaalisen refluksitaudin aloitushoidossa noudatetaan oireperusteista lähestymistapaa. Empiiristä koetta happamuuden estämisestä voidaan hyödyntää. Gastroesofageaalinen refluksitauti

voidaan diagnosoida, jos oireet vastaavat riittävästi happamuutta hillitsevään hoitoon ja palaavat hoidon loputtua. Lääkevalmistekomitea katsoi, että saatavana olevat tieteelliset tiedot riittävät osoittamaan omepratsolin tehon lumelääkkeeseen verrattuna närästyksen ja happamien röyhtäysten hoidossa, etenkin kun itsehoitovalmistetta käytetään lyhytaikaisesti ja vuorokausiannos on 20 mg. Lääkevalmistekomitea katsoi myös, että tutkimuskirjallisuus ja pitkä markkinoille tulon jälkeinen kokemus osoittavat, että omepratsolin 20 mg:n vuorokausiannos on turvallinen 14 vuorokauden ajan käytettynä. Losecin aseman "ilman lääkemääräystä saatavana lääkkeenä" katsottiin olevan ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden luovutusluokittelun muuttamisesta annetun EY:n ohjeistuksen mukainen. Omepratsolin todettu turvallisuusprofiili vahvistaa, että se ei aiheuta suoraa tai välillistä vaaraa ihmisen terveydelle, ja käyttöajan rajoittamista kahteen viikkoon pidettiin hyväksyttävänä varotoimena. Lääkevalmistekomitea tuli siihen tulokseen, että omepratsoli soveltuu käytettäväksi itsehoitovalmisteena närästyksen ja happamien röyhtäysten hoitoon, kunhan potilas noudattaa valmisteyhteenvedossa ja potilaalle annettavissa tiedoissa suositeltua annostusta ja käyttötapaa.

### **Itsehoitovalmisteen valmisteyhteenvedon ja potilaalle annettavien tietojen yhtenäistäminen**

Itsehoitovalmisteen valmisteyhteenvedo ja potilaalle annettavat tiedot yhtenäistettiin reseptivalmisteiden vastaavien tietojen kanssa. Kohtaan 4.1 lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan yhtenäistetyn käyttöaiheen:

*"Losec-enterotabletit on tarkoitettu refluksoireiden (kuten närästyksen ja happamien röyhtäysten) hoitoon aikuisilla"*

Lääkevalmistekomitea pani merkille, että tutkimustietojen mukaan 20 mg kerran vuorokaudessa otettuna aiheuttaa korostuneempaa ja johdonmukaisempaa estoa kuin pienemmät annokset, joten hyväksytty vuorokauden enimmäisannos on 20 mg. Itsehoito on rajattava enintään 14 vuorokauteen, minkä jälkeen potilasta on kehotettava oireiden jatkuessa ottamaan yhteyttä lääkäriin. Munuaisten vajaatoiminnasta kärsiviä potilaita on kehotettava ottamaan yhteyttä lääkäriin ennen Losec-hoidon aloittamista. Oireiden lieveneminen protonipumpun estäjillä voi olla hidasta, joten lääkevalmistekomitea lisäsi lausekkeen, jonka mukaan oireiden lieveneminen voi kestää kahdesta kolmeen vuorokautta hoidon aloittamisesta. Käyttöaiheen mukaisesti valmistetta ei tule käyttää lapsilla.

Lääkevalmistekomitea lisäsi tiedon, että säännöllinen seuranta on tarpeen, jos hoito kestää yli vuoden, ja että potilaiden pitää käydä säännöllisesti lääkärissä, jos heillä on pitkään jatkuvia, toistuvia ruuansulatushäiriöitä tai närästystä. Tämä koskee erityisesti yli 55-vuotiaita, sillä ikääntyminen lisää mahasairauksien riskiä. Potilaita neuvotaan ottamaan yhteyttä lääkäriin myös silloin, jos heillä on aiemmin ollut mahahaava tai heille on tehty maha-suolikanavan leikkaus, heillä on keltaisuutta, maksan vajaatoimintaa tai maksasairaus tai he käyttävät jatkuvasti neljän viikon ajan tai sitä kauemmin oireenmukaista lääkitystä ruuansulatushäiriöihin tai närästykseen. Potilaille kerrotaan myös, ettei omepratsolia pidä käyttää ennalta ehkäisevänä lääkkeenä. Samoin kuin reseptivalmisteiden osalta potilaan on kerrottava klopidogreelin käytöstä lääkärille tai farmaseutille omepratsolin ja klopidogreelin välisen vuorovaikutuksen vuoksi.

### **LAATU – MODUULI 3**

Myyntiluvan haltija esitti laatumoduulin yhtenäistämistä. Ehdotetut yhtenäistämistoimet koskevat lähinnä lääkevalmistetta, ja myyntiluvan haltija toimitti tyydyttävät tiedot lääkeaineiden (omepratsolimagnesium MUPS-tabletteja varten, omepratsoli kapseleita varten ja omepratsolinatrium injektio- ja infuusiokuiva-ainetta varten) ulkoasusta, monimuotoisuudesta, määrittämisestä ja vakaudesta. Hakija toimitti myös tarvittavat lääkevalmisteen tiedot, jotka kattoivat fyysisen ulkoasun, valmistuksen, määritykset, vakauden, kestoajan ja säilytyksen. Kaikkien valmisteiden osalta pyydettiin kuitenkin useita selvityksiä, jotka liittyivät pääasiassa valmistukseen, lääkevalmisteen tarkastukseen,

pakkauksen sulkemistapaan ja säilyvyyteen. Koska myyntiluvan haltija sitoutui toimittamaan päivitetyn moduulin 3 toukokuussa 2010, lääkevalmistekomitea hyväksyi tietojen arvioinnin perusteella yhtenäistetyin moduulin 3.

## **PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON, MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE**

Myyntiluvan haltijan ehdotuksen ja vastausten arvioinnin sekä komiteassa käytyjen keskustelun perusteella lääkevalmistekomitea hyväksyi Losecin ja muiden kauppanimien eri pakkaustyyppien yhtenäistetyt tuotetietoasiakirjat, joissa huomioidaan lääke muodot ja jaottelu resepti- ja itsehoitovalmisteisiin. Erityisesti käyttöaiheet ja niihin liittyvät annostussuositukset yhtenäistettiin. Lisäksi hyväksyttiin yhtenäistetty moduuli 3. Myyntiluvan haltijan sovitut sitoumukset on lueteltu 14. joulukuuta 2009 päivätyssä sitoumuskirjeessä (Letter of Undertaking). Edellä mainittujen seikkojen perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että Losecin hyöty-riskisuhde on myönteinen ja että yhtenäistetyt tuotetietoasiakirjat ovat hyväksyttäviä.

Ottaen huomioon, että

– menettelyn kohteena oli valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen yhdenmukaistaminen

– myyntiluvan haltijoiden ehdottama valmisteyhteenvedo, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste on arvioitu esitettyjen asiakirjojen ja komiteassa käydyn tieteellisen keskustelun pohjalta

CHMP suositteli niiden myyntilupien muuttamista, joiden valmisteyhteenvedo, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste esitetään Losecia ja muita kauppanimiä (ks. liite I) koskevassa liitteessä III. Myyntilupien ehdot on esitetty liitteessä IV.