

PŘÍLOHA II

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ
O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH
PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRNUÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU LOSEC A SOUVISEJÍCÍCH NÁZVŮ (VIZ PŘÍLOHA I)

Přípravek Losec (omeprazol) byl zařazen do seznamu přípravků pro harmonizaci souhrnů údajů o přípravku a byl zahájen postup předložení záležitosti k posouzení s cílem vyřešit rozdíly mezi vnitrostátně schválenými souhrny údajů o přípravku a harmonizovat jejich znění v celé Evropě. Držitel rozhodnutí o registraci využil také příležitosti sjednotit modul 3. Předložení záležitosti k posouzení zahrnovalo všechny licence, jak přípravky dostupné pouze na lékařský předpis, tak přípravky, které nepodléhají omezení výdeje na lékařský předpis (volně prodejné léky). Na trhu jsou v současnosti 4 samostatné lékové formy přípravku Losec: enterosolventní tablety, tobolky, prášek pro přípravu infuzního roztoku a prášek pro přípravu injekčního roztoku. Jako volně prodejný je rovněž k dispozici přípravek Losec MUPS (z angl. multiple unit pellet system) ve formě tablet. Držitel rozhodnutí o registraci navrhl 5 samostatných souhrnů údajů o přípravku: jeden pro 10mg, 20mg a 40mg tobolky, jeden pro 10mg, 20mg a 40mg tablety, jeden pro 40mg prášek pro přípravu infuzního roztoku, jeden pro 40mg prášek pro přípravu injekčního roztoku a jeden pro 10mg a 20mg volně prodejné tablety. Podle tohoto návrhu budou mít tablety a tobolky dostupné pouze na lékařský předpis stejné indikace pro všechny síly (bioekvivalence mezi tabletami a tobolkami stejné síly byla prokázána), stejně jako infuzní a injekční roztoky. Souhrn údajů o přípravku pro volně prodejné přípravky se bude lišit zejména v indikacích, dávkování a v oddílech obsahujících upozornění.

Omeprazol je substituovaný benzimidazol, který patří do terapeutické skupiny inhibitorů protonové pumpy (PPI). Podává se jako proléčivo, které specificky a úměrně dávce inhibuje žaludeční H⁺/K⁺-ATPázu (protonovou pumpu), čímž zabraňuje přesunu iontů H⁺ do žaludečního lumen. V parietálních buňkách žaludku způsobuje tento přesun iontů vylučování kyseliny.

VARIANTY BALENÍ POUZE NA LÉKAŘSKÝ PŘEDPIS

Oddíl 4.1 – Terapeutické indikace u dospělých – tobolky a tablety

Výbor CHMP zhodnotil návrh držitele rozhodnutí o registraci, přičemž vzal v úvahu stávající vnitrostátní souhrny údajů o přípravku a vědecké poznatky, a projednal indikace pro každé jednotlivé onemocnění. Jednalo se také o profylaktickém použití přípravku Losec, které se liší od terapeutických indikací, a toto použití bylo odůvodněno.

a) „Léčba symptomatické refluxní choroby jícnu (RCHJ)“

Držitel rozhodnutí o registraci navrhoval, aby byly duodenální i žaludeční vředy uvedeny v samostatných indikacích odděleně od indikace RCHJ. Zatímco se definice toho, co přesně je podstatou typického refluxu, mohou lišit, refluxní choroba jícnu se všeobecně vzato týká pacientů s příznaky, které sice svědčí pro reflux nebo jeho komplikace, avšak nemusí nutně znamenat zánět jícnu. Hlavní příznaky spojené s RCHJ jsou pálení žáhy a regurgitace. Podle posledních doporučení jsou příznaky nejdůležitější částí diagnostiky RCHJ. Nejběžnější a nejúčinnější léčba peptické ezofagitidy nebo symptomatické RCHJ spočívá v omezení sekrece žaludeční kyseliny, buď pomocí blokátorů H₂ receptorů nebo inhibitorů protonové pumpy, a výbor CHMP tedy dospěl k názoru, že je přijatelné tuto indikaci schválit.

b) „Léčba refluxní ezofagitidy“ a „Dlouhodobá léčba a prevence u pacientů se zhojenou refluxní ezofagitidou“

Refluxní ezofagitida je následkem kombinace přílišného gastroezofageálního refluxu žaludeční šťávy a porušené schopnosti jícnu očistit se od tohoto refluxátu. Pravděpodobnost rozvoje příznaků refluxu nebo epiteliálního poškození jícnu je funkcí kvantitativní abnormality počtu událostí refluxu a/nebo expozice jícnu kyselině. Léčba refluxní ezofagitidy zahrnuje snížení kyselosti, přičemž inhibitory PPI se v současnosti považují za nejúčinnější léčbu refluxní ezofagitidy, a výbor CHMP tudíž dospěl k názoru, že je přijatelné tuto indikaci schválit.

c) „Léčba duodenálních vředů“ a „Prevence relapsu duodenálních vředů“

Indikace u vředů bez prokázané infekce *H. pylori* byla oddělena od indikace s průvodní infekcí *H. pylori*. Byla přezkoumána dostupná literatura s ohledem na prevenci relapsu u vředů bez prokázané infekce *H. pylori*. Prevence relapsu duodenálních a žaludečních vředů bez prokázané infekce *H. pylori* jsou indikovány u takzvaných „idiopatických vředů“. Protože jsou tyto vředy obtížně léčitelné a jsou spojeny s častějšími a závažnějšími komplikacemi, je prevence relapsu rozumným postupem. Výbor CHMP dospěl k názoru, že prevence relapsu duodenálních vředů bez prokázané infekce *H. pylori* je dostatečně prokázána a že je přijatelné tyto indikace schválit.

d) „Léčba žaludečních vředů“ a „Prevence relapsu žaludečních vředů“

Indikace u žaludečních vředů byla oddělena od indikací u duodenálních vředů a také od vředů vzniklých v souvislosti s užíváním nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID) i vředů s pozitivním průkazem *H. pylori*. Žaludeční vředy u starších pacientů mohou být v žaludku lokalizovány proximálněji než u pacientů mladších. Proximální žaludeční vředy jsou obvykle větší, zpravidla se pomaleji hojí a mohou se častěji vracet. Tyto vředy jsou také spojeny s vysokou frekvencí možných fatálních komplikací. Prevence relapsu žaludečních vředů je tudíž rozumným postupem. Výbor CHMP dospěl k názoru, že prevence relapsu žaludečních vředů bez prokázané infekce *H. pylori* je dostatečně prokázána a je přijatelné tyto indikace schválit.

e) „Léčba žaludečních a duodenálních vředů vzniklých v souvislosti s užíváním NSAID“ a „Prevence žaludečních a duodenálních vředů vzniklých v souvislosti s užíváním NSAID u rizikových pacientů“

Co se týče prevence žaludečních a duodenálních vředů či gastroduodenálních erozí vzniklých v souvislosti s užíváním nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID) u rizikových pacientů, je prevence tvorby vředů u pacientů užívajících NSAID vzhledem k jejich vysoké a stále rostoucí incidenci rozumným postupem. Prevence vředů se v současnosti standardně zahajuje u značného počtu pacientů užívajících NSAID a již bylo prokázáno, že pokud nelze léčbu NSAID vysadit, jsou inhibitory PPI při hojení gastroduodenálních vředů spojených s užíváním NSAID účinnější než antagonisté H_2 -receptorů. Inhibitory PPI jsou také účinnější v primární prevenci vředů vzniklých v souvislosti s užíváním NSAID. Výbor CHMP dospěl k názoru, že prevence vředů souvisejících s užíváním NSAID byla dostatečně prokázána a že je přijatelné tyto indikace schválit. Peptické vředy a eroze jsou však rozdílné klinické jednotky. Peptické vředy jsou spojeny se zvýšeným rizikem komplikací v oblasti horního gastrointestinálního traktu, jako je například krvácení, totéž však nemusí platit pro povrchové eroze běžně pozorované v průběhu léčby NSAID. Výbor CHMP dospěl k názoru, že dostupné údaje neumožňují rozhodnout, zda z léčby inhibitory PPI mají prospěch pacienti trpící pouze erozemi. Zmínka o erozích byla tedy z této indikace odstraněna.

*f) „Eradikace *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) u onemocnění peptickými vředy v kombinaci s vhodnými antibiotiky“*

Výbor CHMP dospěl k názoru, že v souladu s téměř všemi existujícími doporučeními by všichni pacienti s erozemi či vředy, které jsou spojené s infekcí *H. pylori*, měli podstoupit léčbu k eradikaci tohoto organismu. Toto doporučení vychází z přesvědčivých údajů prokazujících, že léčba infekcí *H. pylori* snižuje procento recidivy vředů a komplikací, jako je například krvácení. Další informace o tom, které kombinace antibiotik se doporučují, jsou uvedeny v oddílu 4.2. Výbor CHMP dospěl k názoru, že tuto indikaci je možné schválit.

g) Dyspepsie související s kyselým refluxem

Výbor CHMP poznamenal, že pálení žáhy nepatří do definice dyspepsie, na které se shodl mezinárodní výbor klinických výzkumných pracovníků (Římský výbor III). Antagonisté H_2 -receptorů navíc mají rychlejší účinek. Na základě evropských doporučení a literatury a kvůli nedostatku přesvědčivých studií, které by pro tuto indikaci byly relevantní, byla daná indikace a s ní související dávkování odstraněna z navrženého harmonizovaného souhrnu údajů o přípravku.

h) „Léčba Zollinger-Ellisonova syndromu“

Indikace pro léčbu Zollinger-Ellisonova syndromu již byla v celé EU harmonizována a výbor CHMP dospěl k názoru, že tuto indikaci je možné schválit.

i) *Pacienti považovaní za rizikové pro aspiraci žaludečního obsahu v průběhu celkové anestézie/Profylaxe kyselé aspirace*

Výbor CHMP dospěl k názoru, že tato indikace je podobná chemické pneumonii (mimo jiné způsobené aspirací žaludeční kyseliny). Tato indikace není všeobecně schválena a použití inhibitorů PPI v rámci léčby chemické pneumonie není v různých doporučeních týkajících se léčby/prevence této pneumonie obhajována. Údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci dostatečně nepodporují danou indikaci, a ačkoliv z těchto studií nevzešly žádné neočekávané nebo nové bezpečnostní obavy, výbor CHMP považuje tuto indikaci vzhledem k neprokázané účinnosti za nepřijatelnou. Indikace a s ní související dávkování byly z harmonizovaného souhrnu údajů o přípravku odstraněny.

Oddíl 4.1 – Terapeutické indikace u pediatrických pacientů – tobolky a tablety

V souladu s výsledky společného hodnocení pediatrických údajů v EU schválil výbor CHMP u pediatrických pacientů následující indikace:

U dětí nad 1 rok věku a s hmotností ≥ 10 kg

- *Léčba refluxní ezofagitidy*
- *Symptomatická léčba pálení žáhy a kyselé regurgitace u refluxní choroby jícnu*
U dětí a dospívajících nad 4 roky věku
- *V kombinaci s antibiotiky k léčbě duodenálních vředů způsobených *H. pylori**

Oddíl 4.1 – Terapeutické indikace u dospělých – prášek pro přípravu injekčního roztoku a prášek pro přípravu infuzního roztoku

Intravenózní indikace již byly převážně harmonizovány. Poté, co výbor CHMP projednal různé existující texty ve vnitrostátních souhrnech údajů o přípravku a poznamenal, že zkušenosti s použitím intravenózních lékových forem přípravku Losec u pediatrických pacientů jsou omezené, přijal výbor CHMP pro přípravek Losec k intravenóznímu použití následující harmonizované indikace u dospělých, a to jako alternativu perorální léčby:

- *Léčba duodenálních vředů*
- *Prevence relapsu duodenálních vředů*
- *Léčba žaludečních vředů*
- *Prevence relapsu žaludečních vředů*
- *Eradikace *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) u onemocnění peptickými vředy v kombinaci s vhodnými antibiotiky*
- *Léčba žaludečních a duodenálních vředů vzniklých v souvislosti s užíváním NSAID*
- *Prevence žaludečních a duodenálních vředů souvisejících s užíváním NSAID u rizikových pacientů*
- *Léčba refluxní ezofagitidy*
- *Dlouhodobá léčba a prevence u pacientů se zhojenou refluxní ezofagitidou*
- *Léčba symptomatické refluxní choroby jícnu*
- *Léčba Zollinger-Ellisonova syndromu*

Oddíl 4.2 – Dávkování a způsob podání

Co se týče způsobu podání tobolek a tablet s ohledem na pacienty s polykacími obtížemi, výbor CHMP se shodl na tom, že na základě in-vivo studií (bioekvivalence) i in-vitro studií příjmu léčiva v podobě rozpuštěných/suspendovaných tablet/granulí perorálních farmaceutických forem je možné tobolku otevřít a spolknout její obsah. Pacienti mohou tobolku také cucat a peletky zapít vodou. Výbor CHMP se shodl na tom, že dostupné údaje o podání dražé MUPS ihned po snídani s vysokým obsahem tuku prokazují zpožděnou a sníženou absorpci omeprazolu. Ačkoli tato interakce s jídlem pravděpodobně nemá žádný klinický význam, odůvodňuje doporučení, aby byl přípravek Losec užíván raději na lačno.

Dávkování u dospělých: tobolky a tablety

Pro léčbu symptomatické refluxní choroby jícnu je doporučená dávka 20 mg denně. Pacienti mohou adekvátně reagovat i na dávku 10 mg denně, a mělo by se proto zvážit individuální nastavení dávky. Jestliže nedojde k regulaci příznaků ani po čtyřech týdnech léčby dávkou 20 mg denně, doporučuje se provést další vyšetření.

Pro léčbu refluxní ezofagitidy je doporučená dávka 20 mg jednou denně. U většiny pacientů dojde ke zhojení do čtyř týdnů. U pacientů se závažnou ezofagitidou je doporučená dávka 40 mg jednou denně a zhojení je obvykle dosaženo do osmi týdnů. Pro dlouhodobou léčbu a prevenci u pacientů se zhojenou ezofagitidou je doporučená dávka 10 mg jednou denně.

Pro léčbu duodenálních vředů je doporučená dávka 20 mg jednou denně. U většiny pacientů dojde ke zhojení do dvou týdnů. U pacientů s duodenálními vředy, které velmi špatně odpovídají na léčbu, se doporučuje dávka 40 mg jednou denně a zhojení je obvykle dosaženo do čtyř týdnů. Pro prevenci relapsu duodenálních vředů u pacientů, u nichž byl průkaz *H. pylori* negativní nebo u kterých není eradikace *H. pylori* možná, je doporučená dávka 20 mg jednou denně.

Pro léčbu žaludečních vředů je doporučená dávka 20 mg jednou denně. U většiny pacientů dojde ke zhojení do čtyř týdnů. U pacientů se žaludečními vředy se slabou reakcí na léčbu je doporučená dávka 40 mg jednou denně a zhojení je obvykle dosaženo do osmi týdnů. Pro prevenci relapsu u pacientů s žaludečními vředy se slabou reakcí na léčbu je doporučená dávka 20 mg jednou denně.

Pro léčbu žaludečních a duodenálních vředů vzniklých v souvislosti s užíváním NSAID je doporučená dávka 20 mg jednou denně. U většiny pacientů dojde ke zhojení do čtyř týdnů. Pro prevenci žaludečních nebo duodenálních vředů souvisejících s užíváním NSAID u rizikových pacientů (věk nad 60 let, předchozí anamnéza žaludečních a duodenálních vředů nebo krvácení v horní části gastrointestinálního traktu) je doporučená dávka 20 mg jednou denně.

Co se týče eradikace *H. pylori* při onemocnění peptickou vředovou chorobou, je navrženo mnoho různých trojkombinačních terapií (přípravek Losec plus dvě různá antibiotika). Vycházejí z uznávaných údajů a jsou v současnosti potvrzeny jako nejúčinnější kombinace. Měly by umožnit použití různých léčebných alternativ podle místních potřeb a klinické praxe. Při výběru antibiotik je třeba zvážit, jak jednotliví pacienti snášejí dané léčivé přípravky, a výběr by měl vycházet z vnitrostátních, regionálních a místních profilů rezistence a léčebných doporučení. Výbor CHMP dospěl k názoru, že dvojkombinace jsou méně účinné než trojkombinace, ale že je možné zvážit jejich použití v případech, kdy známá hypersenzitivita předem vylučuje použití jakékoliv trojkombinace.

Při léčbě Zollinger-Ellisonova syndromu je třeba dávku individuálně upravit a pokračovat v léčbě tak dlouho, dokud je klinicky indikována. Doporučená počáteční dávka je 60 mg denně. Při dávkách 20–120 mg denně byly příznaky zvládnuty u všech pacientů se závažným onemocněním a nedostatečnou odpovědí na jiné druhy léčby a u více než 90 % těchto pacientů se dařilo kontrolu příznaků také udržet. Jestliže dávka přesahuje 80 mg denně, měla by být rozdělena a podávána dvakrát denně.

Dávkování u dětí: tobolky a tablety

Výbor CHMP se shodl na specifických doporučeních dávkování a délky trvání pro každou jednotlivou indikaci u pediatrických pacientů, přičemž vzal v úvahu věk pacientů (≥ 1 rok věku, ≥ 2 roky věku a děti a dospívající nad 4 roky věku) a jejich hmotnost. Při léčbě dětí a dospívajících nad 4 roky věku s duodenálními vředy způsobenými *H. pylori* by měly být při výběru vhodné kombinační terapie brány v úvahu oficiální vnitrostátní, regionální a místní doporučení týkající se bakteriální rezistence, délky trvání léčby a vhodného použití antibakteriálních látek.

Prášek pro přípravu infuzního roztoku a prášek pro přípravu injekčního roztoku

Výbor CHMP dospěl k názoru, že intravenózní lékové formy jsou alternativou perorální terapie u dospělých pacientů, u nichž je použití perorálních léčivých přípravků nevhodné. U většiny indikací je doporučená dávka 40 mg denně, kromě pacientů se Zollinger-Ellisonovým syndromem, kde je doporučená počáteční dávka 60 mg denně. Souhrn údajů o přípravku také uvádí pokyny, jak upravovat

dávky, a praktický návod, jak tyto lékové formy podávat. Zkušenosti s použitím intravenózních lékových forem přípravku Losec u pediatrických pacientů jsou omezené, nepředpokládají se však žádné zvláštní bezpečnostní problémy.

Zvláštní skupiny pacientů: všechny lékové formy

Pokud jde o zvláštní skupiny pacientů, u pacientů s poruchou funkce ledvin není upravení dávky nutné, protože omeprazol je téměř kompletně metabolizován enzymatickým komplexem CYP450, a poškození ledvin proto neovlivňuje jeho farmakokinetiku. U pacientů s poruchou funkce jater však může být dostačující denní dávka 10–20 mg. U starších pacientů (>65 let věku) není potřeba dávkování upravovat.

Oddíl 4.3 – Kontraindikace

Bylo hlášeno, že omeprazol interaguje s některými antiretrovirovými léky. Zvýšené žaludeční pH v průběhu léčby omeprazolem může ovlivnit absorpci, zatímco další možné mechanismy interakce se uskutečňují přes CYP2C19. Souhrn údajů o přípravku proto uvádí, že současné podávání atazanaviru a nelfinaviru s inhibitory protonové pumpy se nedoporučuje a že pokud je jejich současné podávání považováno za nezbytné, doporučuje se pacienta pečlivě klinicky sledovat a současně navýšit dávku antiretrovirového léku, protože hladiny nelfinaviru a atazanaviru v plazmě jsou v případě současného podávání omeprazolu sniženy. Současné podávání nelfinaviru je kontraindikováno, současné podávání atazanaviru se nedoporučuje.

Zatímco údaje z literatury silně nasvědčují tomu, že mezi různými substituovanými benzimidazoly neexistuje zkřížená reaktivita, existují i údaje, které zkříženou reaktivitu naznačují. Kvůli tomuto vysokému riziku pro pacienty výbor CHMP přijal sdělení kontraindikující použití u pacientů, kteří jsou hypersenzitivní na omeprazol, substituované benzimidazoly nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Oddíl 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Do souhrnu údajů o přípravku bylo zahrnuto upozornění, že pozitivita či negativita *H. pylori* by měla být stanovena před zahájením léčby. Použití endoskopie a/nebo rentgenového vyšetření u vředů spojených s kyselou sekrecí již v souladu se stávající praxí není nutné, a tyto techniky tedy byly vynechány. Bylo přidáno sdělení o možné zvýšené či snížené absorpci léčivých látek, jejichž absorpce je závislá na žaludečním pH, a to kvůli snížené kyselosti uvnitř žaludku. Souhrn údajů o přípravku také zmiňuje, že poměr přínosů a rizik udržovací léčby omeprazolem je třeba neustále přehodnocovat a že pacienti by měli být pravidelně sledováni, zejména přesahuje-li doba léčby 1 rok.

Výbor CHMP dospěl k názoru, že v souhrnu údajů o přípravku by měl být zmíněn zvýšený výskyt gastrointestinálních bakteriálních infekcí v důsledku snížené žaludeční kyselosti. Jsou zmíněny bakterie rodu *Salmonella* a *Campylobacter*, zatímco zmínka o infekcích bakterií *C. difficile* byla odstraněna, protože dostupné údaje neprokázaly možný kauzální vztah mezi infekcí bakterií *C. difficile* a používáním inhibitorů PPI.

Výbor CHMP byl toho názoru, že prodloužená inhibice sekrece kyseliny pomocí inhibitorů PPI může působit malabsorpci vitamínu B12, a přidal upozornění, že omeprazol může snižovat absorpci vitamínu B12 a že by tato skutečnost měla být brána v úvahu u pacientů na dlouhodobé léčbě.

Výbor CHMP zhodnotil možnou interakci mezi omeprazolem a klopidoogrelem a dospěl k názoru, že se doporučuje přidat upozornění vzhledem k možné závažnosti pozorovaných nežádoucích účinků. Po konzultaci s kardiovaskulární podskupinou pracovní skupiny pro farmakokinetiku výbor CHMP potvrdil, že FK a FD interakce mezi inhibitory CYP 2C19 a klopidoogrelem se vyskytují, i když klinický význam tohoto zjištění není jasný. Souhrn údajů o přípravku proto uvádí, že omeprazol je inhibitor CYP2C19 a že v observačních a klinických studiích, které měly objasnit klinické důsledky těchto FK/FD interakcí na závažné kardiovaskulární příhody, byly zaznamenány rozporuplné údaje. Současné použití omeprazolu a klopidoogrelu se proto nedoporučuje.

Oddíl 4.5 – Interakce s jinými léčivými přípravky a další formy interakce – všechny lékové formy

Tento oddíl byl přepsán stylem, který je čtenářsky přijatelnější; seskupuje možné interakce, zdůrazňuje nejzávažnější klinické následky a stanoví závažnost těchto interakčních účinků. Byly zachovány interakce s takrolimem a fenytoinem a bylo doporučeno jejich sledování, avšak byl vysloven názor, že interakce s metotrexátem je nejistá. Mělo by se zabránit současnému užívání posakonazolu a erlotinibu.

Oddíl 4.6: Těhotenství a kojení – všechny lékové formy

Výbor CHMP dospěl k názoru, že neexistuje dostatek informací o zkušenostech u lidí, aby bylo možné uvádět, že vylučování omeprazolu do mléka je nízké a pravděpodobně neovlivňuje dítě. Údaje z epidemiologických studií o použití přípravku Losec v průběhu těhotenství nenaznačují žádné nežádoucí účinky, a výbor CHMP tedy dospěl k názoru, že omeprazol lze v průběhu těhotenství užívat.

Oddíl 4.7: Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje – všechny lékové formy

Výbor CHMP poznamenal, že ačkoli přípravek Losec pravděpodobně neovlivňuje schopnost řídit či obsluhovat stroje, při užívání přípravku Losec byly pozorovány závratě a poruchy zraku, a výbor tedy uvedl, že pacienti, u kterých se tyto nežádoucí účinky léku vyskytnou, by neměli řídit ani obsluhovat stroje.

Oddíl 4.8 – Nežádoucí účinky

V těchto oddílech jsou uvedeny zaznamenané nebo suspektní nežádoucí účinky. Nebylo zjištěno, že by některý z nich byl závislý na podané dávce, a nežádoucí účinky jsou seřazeny podle četnosti. Souhrn údajů o přípravku uvádí, že pro tabletové a tobolkové lékové formy ukazují zkušenosti z klinických studií bezpečnosti, že profil nežádoucích účinků u dětí do 16 let věku je obecně shodný s profilem u dospělých při krátkodobé i dlouhodobé léčbě a že neexistují dlouhodobé údaje o účincích na pubertu a růst.

Oddíl 4.9 - Předávkování

Po předávkování omeprazolem nebyly hlášeny žádné závažné následky, a žádná specifická léčba tudíž není potřebná ani ji nelze doporučit. Formulace „symptomatická léčba“ je pro lékaře jakýmsi návodem, jak předávkování zvládnout. Pro infuzní a injekční lékové formy bylo přidáno ještě doplňující oznámení sdělující, že podle klinických studií nevedly nadměrné dávky k žádným nežádoucím účinkům závislým na dávce.

Oddíl 5.1: Farmakodynamické vlastnosti

Výbor CHMP projednal souvislost mezi užíváním omeprazolu a výskytem zlomeniny kostí / zlomeniny krčku u starších pacientů, zejména u pacientů s osteoporózou. Výbor CHMP dospěl k názoru, že v současnosti neexistuje dostatek dostupných informací, aby bylo nutné přidat do souhrnu údajů o přípravku upozornění, avšak kvůli těmto vzniklým obavám budou zhodnoceny závěry epidemiologické studie týkající se rizika pádů a zlomenin, kterou navrhl držitel rozhodnutí o registraci, a následně se určí důsledky pro souhrn údajů o přípravku Losec.

Oddíl 5.2 – Farmakokinetické vlastnosti

Výbor CHMP vzal v úvahu údaje prokazující, že omeprazol nezvyšuje incidenci ani závažnost nežádoucích účinků u populace pomalých metabolizátorů, a dospěl k názoru, že ačkoli je průměrná hodnota AUC u pomalých metabolizátorů 5 až 10krát vyšší než u subjektů, které mají funkční enzym CYP2C19, neexistuje žádný důkaz, že pacienti, kteří jsou pomalými metabolizátory CYP2C19, mají vyšší riziko, jsou-li léčeni omeprazolem v doporučených dávkách.

VARIANTY BALENÍ, KTERÉ NEPODLÉHAJÍ OMEZENÍ VÝDEJE NA LÉKAŘSKÝ PŘEDPIS: PŘÍPRAVEK LOSEC 10 A 20 MG TABLETY (VOLNĚ PRODEJNÉ)

Léčba RCHJ se zahajuje na základě přítomnosti příznaků; lze použít empirický test potlačení tvorby kyseliny. Přítomnost příznaků, které adekvátně odpovídají na potlačení tvorby kyseliny a které se vracejí po přerušení léčby, umožňuje stanovit diagnózu RCHJ. Výbor CHMP dospěl k názoru, že dostupné vědecké informace dostatečně prokazují účinnost omeprazolu v léčbě pálení žáhy a kyselého refluxu a jeho vyšší účinnost oproti placebo, zejména při krátkodobém podávání volně prodejných léků v dávce 20 mg denně. Výbor CHMP rovněž vyjádřil názor, že z literatury i ze zkušeností po uvedení přípravku na trh vyplývá dostatek důkazů, že omeprazol 20 mg denně je bezpečné dávkování po dobu 14 dní. Právní status přípravku Losec jako „léčivého přípravku, který nepodléhá omezení na lékařský předpis“ byl považován za odpovídající pokynům Evropské komise pro změnu klasifikace výdeje humánního léčivého přípravku. Známý bezpečnostní profil omeprazolu potvrzuje, že neexistují žádná přímá ani nepřímá nebezpečí pro lidské zdraví, a varování omezující použití na 2týdenní léčbu jsou považována za přijatelná. Výbor CHMP dospěl k závěru, že omeprazol je vhodným volně prodejným léčivem pro úlevu od pálení žáhy a kyselého regurgitace, pokud pacient dodrží doporučené dávkování a správné užívání, jak je uvedeno v souhrnu údajů o přípravku a v příbalové informaci pro pacienta.

Harmonizace souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace pro volně prodejný přípravek

Souhrn údajů o přípravku a příbalová informace volně prodejných přípravků Losec jsou obecně řazeny stejně jako u přípravků vázaných na lékařský předpis. Pro oddíl 4.1 přijal výbor CHMP následující harmonizovanou indikaci:

„Losec enterosolventní tablety jsou určeny k léčbě příznaků refluxu (např. pálení žáhy, kyselá regurgitace) u dospělých“

Výbor CHMP vzal na vědomí, že údaje ze studií prokázaly, že dávka 20 mg jednou denně působí výraznější a trvalejší inhibici než nižší dávky, a proto schválil maximální denní dávku 20 mg. Léčba bez dohledu lékaře by měla trvat maximálně po dobu 14 dní a pacient by měl být poučen, aby vyhledal lékaře, pokud příznaky po této době přetrvávají. Pacienti s poruchou jaterních funkcí by se před začátkem užívání přípravku Losec měli poradit s lékařem. Úleva od příznaků po začátku léčby inhibitory PPI může vyžadovat čas, a proto bylo přidáno upozornění informující pacienty, že než pocítí zlepšení příznaků, může to trvat 2-3 dny. V souladu s indikací by tento přípravek neměly užívat děti.

Byly též doplněny informace o potřebě pravidelného sledování, jestliže doba léčby překročí jeden rok, a pacienti s dlouhodobými recidivujícími příznaky trávicích obtíží či pálení žáhy by měli pravidelně navštěvovat svého lékaře, zejména jde-li o pacienty nad 55 let věku, protože vyšší věk je rizikovým faktorem rozvoje onemocnění žaludku. Pacientům se rovněž doporučuje poradit se s lékařem, pokud již dříve prodělali žaludeční vřed nebo operaci gastrointestinálního traktu, v případě žloutenky, poškození nebo onemocnění jater a pokud užívají trvalou symptomatickou léčbu trávicích obtíží nebo pálení žáhy po 4 nebo více týdnů. Pacienti jsou také upozorněni, aby neužívali omeprazol jako preventivní lék. Pokud jde o interakci s klopidoogrelem, v souladu s doporučením k přípravku pouze na lékařský předpis by pacienti měli výslovně oznámit svému lékaři či lékárníkovi, že užívají klopidoogrel.

KVALITA – MODUL 3

Držitel rozhodnutí o registraci předložil návrh pro harmonizaci modulu kvality. Navrhované harmonizace se týkají hlavně léčivého přípravku a držitel rozhodnutí o registraci poskytl postačující informace o vzhledu, polymorfismech, specifikacích a stabilitě léčivých látek (omeprazol hořečnatý v tabletách MUPS, omeprazol v tobolkách a omeprazol sodný v lékových formách pro injekční a infuzní podání). Byly také poskytnuty příslušné informace o léčivém přípravku a byly zahrnuty též informace o vizuálním vzhledu, specifikaci, stabilitě, době použitelnosti a uchovávání. Pro všechny lékové formy však byla požadována řada dalších objasnění týkajících se oddílů Výroba, Kontrola léčivého přípravku, Systém uzávěru obalu a Stabilita. Výbor CHMP přehodnotil údaje, vzal v úvahu závazek držitele rozhodnutí o registraci předložit aktualizaci modulu 3 v květnu 2010 a přijal harmonizovaný modul 3.

ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH

Na základě zhodnocení návrhu a odpovědí držitele rozhodnutí o registraci a po diskusi v rámci výboru CHMP schválil harmonizované znění souboru dokumentů s informacemi o přípravku pro různé varianty balení přípravku Losec a souvisejících názvů, přičemž vzal v úvahu jednotlivé farmaceutické formy a rozlišoval mezi přípravky pouze na lékařský předpis a volně prodejnými přípravky. Harmonizovány byly zejména indikace a s nimi související doporučená dávkování. Byl přijat také harmonizovaný modul 3. Byly schváleny též závazky učiněné držitelem rozhodnutí o registraci, uvedené v písemném závazku ze dne 14. prosince 2009. Na základě výše uvedených skutečností se výbor CHMP domnívá, že poměr přínosů a rizik přípravku Losec je příznivý a že je možné schválit harmonizované znění dokumentů s informacemi o přípravku.

Vzhledem k tomu, že

– předmětem předložení záležitosti k posouzení byla harmonizace souhrnů údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací,

– souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace navržené držitelem rozhodnutí o registraci byly vyhodnoceny na základě předložené dokumentace a vědecké diskuse v rámci výboru,

výbor CHMP doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci přípravku Losec a souvisejících názvů (viz příloha I), a to prostřednictvím úprav příslušných odstavců v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informacích uvedených v příloze III. Podmínky rozhodnutí o registraci jsou uvedeny v příloze IV.