

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКАТА  
ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ОЗНАЧЕНИЯТА ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И  
ЛИСТОВКАТА, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕМЕА**

## НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

### ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА НА LOSEC И СРОДНИ ИМЕНА (ВЖ. ПРИЛОЖЕНИЕ I)

Losec (*omeprazole*) е включен в списъка с продукти за хармонизиране на КХП и е започната процедура по сезиране с оглед изясняване на различията и хармонизиране на КХП, одобрени на национално ниво в Европа. Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) се възползва също от възможността да хармонизира модул 3. Обхватът на сезирането включва всички разрешения, както за лекарства, отпускани по лекарско предписание, така и за лекарства, отпускани без лекарско предписание. Понастоящем се предлагат 4 различни форми на Losec: стомашно-устойчиви таблетки, капсули, прах за инфузионен разтвор и прах за инжекционен разтвор. Losec MUPS (система от множество гранули) таблетки също се отпускат без лекарско предписание. ПРУ предлага 5 отделни КХП: една за 10 mg, 20 mg и 40 mg капсули; една за 10 mg, 20 mg и 40 mg таблетки, една за 40 mg прах за инфузионен разтвор, една за 40 mg прах за инжекционен разтвор и една за 10 mg и 20 mg таблетки, отпускани без лекарско предписание. С това предложение, таблетките и капсулите, отпускани по лекарско предписание, ще имат едни и същи показания за всички дози (демонстрирана е биоеквивалентността между таблетките и капсулите с едно и също количество в дозова единица), както и инфузионните и инжекционните разтвори. КХП за лекарствените форми, отпускани без лекарско предписание, ще се отличават най-видимо в точките за показанията, дозировката и предупрежденията.

Омепразол е заместен бензимидазол, принадлежащ към терапевтичната група на инхибиторите на протонната помпа. Той се въвежда като предлекарство, което специфично и дозо-пропорционално инхибира стомашната Н<sup>+</sup>/К<sup>+</sup>-АТФ (протонна помпа) и съответно инхибира трансфера на водородни йони в стомашния лумен, който е отговорен за секреция на киселина от париеталните клетки на стомаха.

#### ЛЕКАРСТВЕНИ ФОРМИ, ОТПУСКАНИ ПО ЛЕКАРСКО ПРЕДПИСАНИЕ

##### **Точка 4.1 – Терапевтични показания при възрастни – капсули и таблетки**

СНМР разглежда предложението на ПРУ, като взема предвид сегашните национални КХП и научните познания и обсъжда показания за всяко отделно медицинско състояние. Също така се обсъжда и приема за обоснована профилактичната употреба на Losec като различаваща се от лечебните показания.

##### *а) „Лечение на симптоматична гастроезофагеална рефлуксна болест“*

ПРУ предлага язвите на стомаха и на дванадесетопръстника да бъдат представени като индивидуални показания, отделени от показанието гастроезофагеална рефлуксна болест. Въпреки че определението за това какво представлява типичната рефлуксна болест може да се различава, в общи линии, гастроезофагеална рефлуксна болест се диагностицира при болни със симптоми, които предполагат рефлукс или съответните усложнения, но не задължително с възпаление на хранопровода. Главните симптоми, свързани с гастроезофагеална рефлуксна болест, са наличието на киселини и регургитация. Най-новите насоки включват симптомите като най-важната част за диагностициране на гастроезофагеална рефлуксна болест. Най-честото и ефективно лечение на пептичен езофагит или симптоматична гастроезофагеална рефлуксна болест е намалението на секрецията на стомашна киселина с Н<sub>2</sub> блокери или инхибитори на протонната помпа и поради това СНМР смята това показание за приемливо.

##### *б) „Лечение на рефлукс езофагит“ и „Дълготрайно лечение на пациенти с излекуван рефлукс езофагит“*

Рефлукс езофагит се получава при комбинация от прекален гастроезофагеален рефлукс на стомашен сок и нарушено изчистване на хранопровода от върнатите материи. Вероятността за развитие на симптоми на рефлукс или нараняване на епитела на хранопровода е функция от

броя на рефлуксните епизоди и/или киселинното излагане на хранопровода. Лечението на рефлукс езофагит включва понижаване на киселинността и инхибиторите на протонната помпа понастоящем се смятат за най-ефективното лечение за рефлукс езофагит и поради това СНМР смята това показание за приемливо.

в) *„Лечение на язви на дванадесетопръстника“ и „Превенция на рецидиви на язви на дванадесетопръстника“*

Показанието при язви, при които няма инфекция с *H. Pylori*, е отделено от показанието при наличие на съпътстваща инфекция с *H. pylori*. По отношение на превенцията на рецидиви на язви на дванадесетопръстника, при които няма инфекция с *H. Pylori*, е разгледана наличната литература. При така наречените „идиопатични язви“ са показани показанията превенция на рецидив на язва на дванадесетопръстника без инфекция с *H. pylori* и язва на стомаха. Превенцията на рецидив е приемлив начин на действие, тъй като подобни язви са трудни за лечение и са свързани с по-чести и по-сериозни усложнения. СНМР счита, че превенцията на рецидив на язви на дванадесетопръстника без инфекция с *H. pylori* е демонстрирана в достатъчна степен и смята тези показания за приемливи.

г) *„Лечение на язви на стомаха“ и „Превенция на рецидиви на язви на стомаха“*

Показанията за язва на стомаха са отделени от показанията за язва на дванадесетопръстника, както и от язви, свързани с нестероидни противовъзпалителни средства, и съпътстваща инфекция с *H. pylori*. Язвите на стомаха при пациенти в напреднала възраст могат да се намират по-проксимално в стомаха, отколкото при по-млади пациенти. Проксималните язви на стомаха много често са големи, имат склонност да оздравяват по-бавно и могат да са по-предразположени към рецидиви. Такива язви също така са свързани с висока честота на потенциално смъртоносни усложнения. Поради това превенцията на рецидиви на стомашни язви е приемлив начин на действие. СНМР счита, че превенцията на рецидив на язви на стомаха без инфекция с *H. pylori* е демонстрирана в достатъчна степен и смята тези показания за приемливи.

д) *„Лечение на язви на стомаха и на дванадесетопръстника, свързани с нестероидни противовъзпалителни средства“ и „Превенция на язви на стомаха и на дванадесетопръстника, свързани с нестероидни противовъзпалителни средства, при рискови пациенти“*

По отношение на превенцията на язви на стомаха, свързани с нестероидни противовъзпалителни средства, язви на дванадесетопръстника или гастродуоденални ерозии при рискови пациенти, превенцията на развитието на язви при рискови пациенти, приемащи нестероидни противовъзпалителни средства, е приемлив начин на действие, поради високата им и увеличаваща се честота. Превенцията на язви понастоящем се започва стандартно при голям брой пациенти, приемащи нестероидни противовъзпалителни средства, и е демонстрирана превишаващата ефикасност на инхибитори на протонната помпа над  $H_2$  антагонисти при лечение на гастродуоденални язви, свързани с нестероидни противовъзпалителни средства, когато нестероидни противовъзпалителни средства не могат да бъдат спрени. Инхибиторите на протонната помпа също са ефективни при първична превенция на язви, свързани с нестероидни противовъзпалителни средства. СНМР счита, че превенцията на язви, свързани с нестероидни противовъзпалителни средства, е демонстрирана в достатъчна степен и смята тези показания за приемливи. Въпреки това язвите и ерозиите са различни клинични единици. Язвите са свързани с увеличен риск от усложнения в горната част на стомашно-чревния тракт, като кървене, но същото може да не бъде вярно и за повърхностни ерозии, които се наблюдават често при лечение с нестероидни противовъзпалителни средства. СНМР счита, че наличните данни не позволяват да се направи заключение по отношение на това дали само пациенти с ерозии ще имат полза от лечението с инхибитори на протонната помпа. Споменаването на ерозии съответно е премахнато от показанието.

е) „В комбинация с подходящи антибиотици, за ерадикация на *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) при язвена болест“

СНМР счита, че според почти всички налични ръководства, всички пациенти с ерозии или язви, свързани с инфекция с *H. Pylori*, трябва да бъдат лекувани за ерадикация на инфекцията. Тази препоръка е основана на множеството данни, които показват, че излекуването на инфекцията с *H. pylori* намалява рецидивите на язви и усложнения като кървене. В точка 4.2 е дадена допълнителна информация относно препоръчаните антибиотични комбинации. СНМР смята това показание за приемливо.

ж) Диспепсия, причинена от киселина

СНМР отбелязва, че киселините не са включени в определението за диспепсия, прието от международен комитет от клинични изследователи (Комитет Рим III). В допълнение, антагонистите на  $H_2$  рецепторите имат по-бърз ефект. Въз основа на европейските насоки и литература и поради липсата на проучвания, свързани с това показание, от които да е възможно да се изведат заключения, това показание и свързаните дозировки се премахват от предложената хармонизирана КХП.

з) „Лечение на синдром на Zollinger-Ellison“

Показанието за лечение на синдрома на Zollinger-Ellison вече е хармонизирано в рамките на ЕС и СНМР смята това показание за приемливо.

и) Пациенти, за които се смята, че са с повишен риск за аспирация на стомашно съдържимо по време на обща анестезия/Профилактика на аспирация на киселина

СНМР счита, че това показание е подобно на химическа пневмония (заедно с другите, причинени от аспирация на стомашна киселина). Това показание не е общоприето и употребата на инхибитори на протонната помпа при лечението на химическа пневмония не е подкрепено в ръководството за лечение/превенция на тази пневмония. Данните, представени от ПРУ, не подкрепят в достатъчна степен исканото показание и въпреки че от тези проучвания не изникват неочаквани или нови опасения за безопасността, СНМР счита, че това показание е неприемливо поради това, че не е демонстрирана ефикасност. Показанието и свързаните дозировки се премахват от хармонизираната КХП.

#### **Точка 4.1 – Терапевтични показания при педиатрични пациенти – капсули и таблетки**

СНМР се съгласява със следните показания при педиатрични пациенти, в съответствие с резултата от оценката на педиатричните данни, в резултат на обмен в рамките на ЕС.

При деца на възраст над 1 година и  $\geq 10$  kg

- Лечение на рефлукс езофагит
- Симптоматично лечение на киселини и кисела регургитация при гастроезофагеална рефлуксна болест

При деца и подрастващи на възраст над 4 години

- В комбинация с антибиотици при лечение на язва на дванадесетопръстника, причинена от *H. pylori*

#### **Точка 4.1 – Терапевтични показания при възрастни – прах за инжекционен и инфузионен разтвор**

Интравенозните показания вече са хармонизирани в по-голямата си част. След като обсъжда различните съществуващи текстове в националните КХП и отбелязва, че опитът с интравенозните форми на Losec при педиатрични пациенти е ограничен, СНМР приема следните хармонизирани показания при възрастни за Losec за интравенозна употреба като алтернатива на пероралната терапия:

- Лечение на язви на дванадесетопръстника

- Превенция на рецидиви на язви на дванадесетопръстника
- Лечение на язви на стомаха
- Превенция на рецидиви на язви на стомаха
- В комбинация с подходящи антибиотици, за ерадикация на *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) при язвена болест
- Лечение на язви на стомаха и на дванадесетопръстника, свързани с употреба на нестероидни противовъзпалителни средства
- Превенция на язви на стомаха и на дванадесетопръстника, свързани с употреба на нестероидни противовъзпалителни средства, при рискови пациенти
- Лечение на рефлукс езофагит
- Дългосрочно лечение на пациенти с излекуван рефлукс езофагит
- Лечение на симптоматична гастроезофагеална рефлуксна болест
- Лечение на синдром на Zollinger-Ellison“

#### **Точка 4.2 - Дозировка и начин на приложение**

По отношение на начина на приложение на капсулите и таблетките при пациенти със затруднения при гълтане СНМР се съгласява, че капсулите могат да бъдат отваряни и съдържанието им да се гълта въз основа на *in-vivo* (биоеквивалентност) и *in-vitro* проучвания на приема като диспергирани/разтворени таблетки/гранули на пероралните фармацевтични форми. Освен това, пациентите могат да смучат капсулите и да гълтат гранулите с вода. СНМР се съгласява, че наличните данни относно приложението на MUPS таблетки веднага след закуска с високо съдържание на мазнини показва забавена и понижена абсорбция на омепразол. Въпреки че това взаимодействие с храната вероятно няма клинично значение, то оправдава препоръката, че Losec трябва по възможност да се приема без храна.

Дозировка при възрастни: капсули и таблетки

Препоръчителната доза за лечението на симптоматична гастроезофагеална рефлуксна болест е 20 mg дневно. Пациентите могат да се повлияят в достатъчна степен от и от 10 mg дневно и следователно трябва да се имат предвид индивидуални корекции на дозата. Препоръчва се позадълбочено изследване, ако не е постигнат контрол над симптомите след четириседмично лечение с 20 mg дневно.

Препоръчителната доза за лечението на рефлукс езофагит е 20 mg, веднъж дневно. Повечето пациенти се излекуват в рамките на четири седмици. При пациенти с тежък езофагит се препоръчва 40 mg веднъж дневно и обикновено се излекуват в рамките на осем седмици. Препоръчителната доза за дългосрочно лечение на пациенти с излекуван рефлукс езофагит е 10 mg веднъж дневно.

Препоръчителната доза за лечението на язви на дванадесетопръстника е 20 mg веднъж дневно. Повечето пациенти се излекуват в рамките на две седмици. При пациенти с неповлияващи се язви на дванадесетопръстника се препоръчва 40 mg веднъж дневно и обикновено се излекуват в рамките на четири седмици. За превенция на рецидив на язва на дванадесетопръстника при пациенти без инфекция с *H. pylori* или когато ерадикацията на *H. pylori* не е възможна, препоръчителната доза е 20 mg веднъж дневно.

Препоръчителната доза за лечението на язви на стомаха е 20 mg веднъж дневно. Повечето пациенти се излекуват в рамките на четири седмици. При пациенти с неповлияващи се язви на стомаха се препоръчва 40 mg веднъж дневно и обикновено се излекуват в рамките на осем седмици. За превенция на рецидив при пациенти с неповлияващи се язви на стомаха, препоръчителната доза е 20 mg веднъж дневно.

Препоръчителната доза за лечението на язви на стомаха и на дванадесетопръстника, свързани с употреба на нестероидни противовъзпалителни средства, е 20 mg веднъж дневно. Повечето пациенти се излекуват в рамките на четири седмици. За превенция на язви на стомаха или на дванадесетопръстника, свързани с употреба на нестероидни противовъзпалителни средства, при рискови пациенти (възраст над 60 години, предишни случаи на язви на стомаха и на дванадесетопръстника или кървене от горната част на стомашно-чревния тракт), препоръчителната доза е 20 mg веднъж дневно.

За ерадикацията на *H. pylori* при язвена болест се предлагат множество тройни терапии (Losec плюс два антибиотика). Те са основани на установени данни и понастоящем са потвърдени като най-ефикасните комбинации, имайки за цел да дадат алтернативи за лечение според местните нужди и клиничната практика. Изборът на антибиотик трябва да взема под внимание индивидуалната поносимост на пациента и трябва да се извършва в съответствие с националните, регионалните и местните модели на резистентност и насоки за лечение. СНМР счита, че двойните терапии са по-малко ефективни от тройните, но те могат да се имат предвид в случаи, когато наличната свръхактивност възпрепятства приложението на тройна комбинация.

За лечението на синдром на Zollinger-Ellison дозата трябва да се коригира индивидуално, а лечението да продължава толкова дълго, колкото е клинично показано. Препоръчителната първоначална доза е 60 mg дневно. Всички пациенти с тежко заболяване и недостатъчно повлияване от други терапии са ефективно контролирани и повече от 90% от пациентите остават на дози от 20-120 mg дневно. Когато дозата надхвърли 80 mg дневно, тя трябва да се раздели и да се даде на два пъти.

**Дозировка при педиатрични пациенти: капсули и таблетки**

СНМР приема специфични препоръки за дозировката и продължителността на лечение за всяко отделно показание при педиатрични пациенти, като взема предвид възрастта (възраст  $\geq 1$  година, възраст  $\geq 2$  години и деца и подрастващи на възраст над 4 години) и теглото на пациентите. При деца и подрастващи на възраст над 4 години, лекувани за язви на дванадесетопръстника, причинени от *H. pylori*, при избора на подходяща терапевтична комбинация трябва да се имат предвид официалните национални, регионални и местни ръководства за бактериалната резистентност, продължителността на лечението и подходящата употреба на антибактериални средства.

**Прах за инфузионен разтвор и прах за инжекционен разтвор**

СНМР приема интравенозните форми за алтернатива на пероралната терапия при възрастни пациенти, когато употребата на перорални лекарствени продукти не е подходяща. За повечето показания се препоръчва дневна доза от 40 mg, въпреки че при пациентите със синдром на Zollinger-Ellison първоначалната препоръчителна доза е 60 mg дневно. КХП също предоставя ръководство за дозовите изменения и практични съвети за приложението на различните форми. Опитът от приложението на интравенозни форми на Losec при деца е ограничен, въпреки това не се предвиждат особени проблеми с безопасността.

**Специални групи пациенти: всички лекарствени форми**

По отношение на специалните групи пациенти не се налагат дозови изменения при пациенти с нарушена бъбречна функция, тъй като омепразол се метаболизира почти изцяло от CYP450, поради това бъбречното увреждане не влияе на фармакокинетиката. Въпреки това при пациенти с нарушена чернодробна функция дневна доза от 10–20 mg може да бъде достатъчна. За възрастни пациенти (>65-годишна възраст) не се налагат изменения на дозата.

### **Точка 4.3 - Противопоказания**

Докладвано е, че омепразол взаимодейства с някои антиретровирусни лекарства. Увеличеното

pH в стомаха по време на лечение с омепразол може да наруши абсорбцията, докато някои други механизми на възможни взаимодействия са чрез CYP2C19. Поради това в КХП се заявява, че не се препоръчва едновременното приложение на атазанавир и нелфинавир с инхибитори на протонната помпа и че ако едновременното приложение се приеме за неизбежно, то се препоръчва строго клинично наблюдение заедно с повишение на дозата на антиретровирусното лекарство, тъй като серумните нива на нелфинавир и атазанавир са понижени в случаи на съвместно приложение с омепразол. Съвместно приложение с нелфинавир е противопоказано, а едновременно приложение с атазанавир не е препоръчително.

Докато литературните данни показват липсата на кръстосана реактивност между различните заместени бензимидазоли, има данни, които показват предполагаема кръстосана реактивност. Поради високия потенциален риск за пациентите, СНМР приема текст за противопоказание на употребата при пациенти, свръхчувствителни към омепразол, заместени бензимидазоли или някое от помощните вещества.

#### **Раздел 4.4 - Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

В КХП е включено предупреждение, че трябва да се определи дали има инфекция с *H. pylori*, преди да започне лечението. Според съвременната практика вече не е необходимо използването на ендоскопско и/или рентгеново изследване в случаи на язви, причинени от киселина и съответно тези методи не са включени. Включен е текст относно потенциалното увеличение или намаление на абсорбцията на активни вещества с абсорбция, зависеща от pH на стомаха, поради понижената стомашна киселинност. В КХП също е отбелязано, че съотношението полза/риск за лечението с омепразол в условия на поддържаща терапия трябва непрекъснато да се преоценява и пациентите трябва да са под редовно наблюдение, особено когато лечението превишава една година.

СНМР счита, че в КХП трябва да се спомене увеличената честота на гастроинтестинални бактериални инфекции поради понижената стомашна киселинност. Споменати са *Salmonella* и *Campylobacter*; въпреки това текстът за инфекции с *C. difficile* е премахнат, тъй като наличните данни не установяват възможна причинно-следствена връзка между инфекции с *C. difficile* и употребата на инхибитори на протонната помпа.

СНМР счита, че продължителното понижаване на киселинността от инхибиторите на протонната помпа може да предизвика малабсорбция на витамин В12 и въвежда текст за предупреждение, в който заявява, че омепразол може да понижи абсорбцията на витамин В12 и това трябва да се има предвид при пациенти на дългосрочна терапия.

СНМР оценява възможното взаимодействие омепразол-клопидогрел и счита, че е оправдано наличието на предупреждение поради потенциалната тежест на наблюдаваните нежелани събития. След консултация с подгрупата по сърдечносъдови заболявания на Работната група по ефикасността, СНМР потвърждава, че се наблюдава фармакокинетично и фармакодинамично взаимодействие между инхибиторите на CYP2C19 и клопидогрел, въпреки че клиничните последиствия от това откритие не са ясни. Поради това в КХП е заявено, че омепразол е инхибитор на CYP2C19 и са докладвани противоречиви данни от наблюдателни и клинични проучвания върху клиничните последиствия от фармакокинетичните/фармакодинамичните взаимодействия по отношение сериозни сърдечно-съдови събития. По тази причина съвместното приложение на омепразол и клопидогрел не се подкрепя.

#### ***Точка 4.5 – Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие – всички лекарствени форми***

Тази точка е пренаписана в по-лесносмилаем стил, като възможните взаимодействия са разделени в групи и така е увеличена видимостта на най-тежките клинични последствия и са указани размерите на ефектите от взаимодействието. Взаимодействията с такролимус и фенитоин са запазени и е препоръчано наблюдение на пациентите, но взаимодействието с метотрексат е прието за неоснователно. Съвместното приложение с посаконазол и ерлотиниб трябва да се избягва.

#### ***Точка 4.6: Бременност и кърмене – всички лекарствени форми***

СНМР счита, че има достатъчно информация, свързана с опита от употребата при хора, за да се твърди, че екскрецията на омепразол в кърмата е ниска и не е вероятно да окаже влияние върху детето. Данните от епидемиологични проучвания за употребата на Losec по време на бременност не показват нежелани реакции и СНМР счита, че омепразол може да се прилага по време на бременност.

#### ***Точка 4.7: Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини – всички лекарствени форми***

СНМР отбелязва, че въпреки че не е вероятно Losec да окаже влияние върху способността за шофиране или работа с машини, по време на употребата на Losec са наблюдавани замаяност и нарушено зрение и заявява, че пациенти, при които тези нежелани лекарствени реакции се проявяват, не трябва да шофират или работят с машини.

#### ***Точка 4.8 – Нежелани лекарствени реакции***

В тази точка са изброени идентифицирани или предполагаеми нежелани лекарствени реакции. Нито една нежелана лекарствена реакция не е дозозависима и реакциите са класифицирани според честотата им. В КХП се заявява, че за таблетни и капсулни лекарствени форми, опитът от клиничните проучвания, свързан с безопасността, показва, че профилът на нежеланите събития при деца на възраст до 16 години е общо взето същият като за възрастни както при краткосрочно, така и при дългосрочно лечение, и няма дългосрочни данни за ефектите върху пубертета и растежа.

#### ***Точка 4.9 - Предозиране***

Не са докладвани тежки последствия в резултат на предозиране с омепразол и поради това, не е необходимо и не може да се препоръча специфично лечение. Текстът „симптоматично лечение“ предоставя някои насоки за лекаря за това как да се справи в случай на предозиране. Добавен е допълнителен текст относно инжекционните и инфузионните лекарствени форми, който твърди, въз основа на клинични изпитвания, че прекалено високите дози не водят до дозозависими нежелани реакции.

#### ***Точка 5.1: Фармакодинамични свойства***

СНМР обсъжда връзката на омепразол с появата на костни фрактури/фрактури на бедрената кост при възрастни пациенти, особено при тези, засегнати от остеопороза. СНМР счита, че



понастоящем наличната информация не е достатъчна за поставяне на предупреждение в КХП, въпреки това, поради повдигнати опасения, резултатът от предложеното епидемиологично проучване, което трябва да се проведе от ПРУ, върху рисковете за падане и образуване на фрактури, ще бъде оценен, с оглед да се определят последствията за КХП на Losec.

### **Точка 5.2 – Фармакокинетични свойства**

СНМР взема предвид данни, които показват, че омепразол не увеличава честотата или тежестта на нежеланите реакции в популацията на лошите метаболитори и смята, че въпреки че лошите метаболитори показват 5 до 10 пъти по-висока средна AUC от индивиди с функциониращ CYP2C19 ензим, няма доказателства, че пациентите, които са лоши CYP2C19 метаболитори, са изложени на повишен риск, когато се лекуват с омепразол в рамките на препоръчителните дози.

### **ЛЕКАРСТВЕНИ ФОРМИ, ОТПУСКАНИ БЕЗ ЛЕКАРСКО ПРЕДПИСАНИЕ: LOSEC 10 и 20 MG ТАБЛЕТКИ (ОТПУСКАНИ БЕЗ ЛЕКАРСКО ПРЕДПИСАНИЕ)**

Първоначалното лечение на ГЕРБ се ръководи по подход, базиран на симптомите; може да се използва и емпиричен опит за потискане на киселинността. Симптомите, които се повлияват в достатъчна степен от лекарството за понижаване на киселинността и се възвръщат при прекъсването му, позволяват да се постави диагнозата гастроезофагеална рефлуксна болест. СНМР счита, че наличната научна информация демонстрира в достатъчна степен ефикасността на омепразол при лечението на киселини и киселинен рефлукс и неговото превъзходство над плацебо, в частност при краткосрочната употреба на 20 mg дневно, отпускан без лекарско предписание. Освен това СНМР счита, че има достатъчно доказателства от литературата и дългосрочния постмаркетингов опит, че омепразол 20 mg дневно е безопасна доза при приложение за повече от 14 дни. Официалният статус на Losec като „лекарствен продукт, отпускан без лекарско предписание“ се смята, че е в съответствие с Ръководството на ЕК за промяна на класификацията за разпространение на лекарствените продукти за хуманна употреба. Известните показатели за безопасност на омепразол потвърждават липсата на пряка заплаха за човешкото здраве и предпазните мерки, ограничаващи употребата до две седмици, се смятат за приемливи. СНМР заключава, че омепразол е подходящо лекарство за облекчаване на киселини и киселинна регургитация в режим на отпускане без лекарско предписание, при условие че пациентът спазва препоръчителната доза и правилния начин на употреба, както е указано в КПХ и листовката.

### **Хармонизация на КПХ и листовката на продукта, отпускан без лекарско предписание**

Като цяло КХП и листовката за лекарствените форми на Losec, отпускани без лекарско предписание, са приравнени с тези за формите, отпускани по лекарско предписание. Относно точка 4.1, СНМР приема следното хармонизирано показание:

*„Losec стомашно-устойчиви таблетки е показан за лечение на симптоми на рефлукс (напр. киселини, кисели регургитации) при възрастни“*

СНМР отбелязва, че данните от клинични проучвания показват, че 20 mg веднъж дневно водят до по-силно изразена и продължителна инхибиция на киселинната секреция, отколкото по-ниските дози и приема 20 mg за максимална дневна доза. Самолечението трябва да бъде ограничено до максимален период от 14 дни и пациентът трябва да бъде инструктиран да се консултира с лекар, в случай че симптомите продължават. Пациенти с увредена чернодробна функция трябва да бъдат консултирани от лекар, преди да започнат да приемат Losec. Облекчаването на симптомите след започване на лечение с инхибитори на протонната помпа може да отнеме време, поради това се добавя текст, който да информира пациентите, че може

да са необходими 2-3 дни, преди да усетят подобрене на симптомите. В съответствие с показанието този продукт не трябва да се прилага при деца.

Добавена е информацията относно необходимостта за редовно наблюдение, в случай че лечението превишава период от една година, и че пациентите с дълготрайни рецидивиращи симптоми на нарушено храносмилане и киселини трябва редовно да се консултират със своя лекар, особено пациентите на възраст над 55 години, тъй като напредналата възраст е рисков фактор за развитие на стомашни нарушения. Пациентите се инструктират да се консултират с лекар, в случай че вече са имали язва на стомаха или стомашно-чревна операция, в случай на жълтеница, чернодробно нарушение или чернодробно заболяване и ако са на непрекъснато симптоматично лечение за нарушено храносмилане и киселини в продължение на 4 или повече седмици. Пациентите също така се информират да не приемат омепразол като превантивно лечение. По отношение на взаимодействието с клопидогрел, в съответствие с препоръката за отпускане по лекарско предписание, пациентите трябва специално да информират своя лекар или фармацевт, ако приемат клопидогрел.

### **КАЧЕСТВО – МОДУЛ 3**

ПРУ подава предложение за хармонизиране на модула относно качеството. Предложените хармонизации се отнасят основно до лекарствения продукт и ПРУ предоставя задоволителна информация относно външния вид, полиморфизмите, спецификациите и стабилността на лекарствените вещества (омепразол магнезий за MUPS таблетки, омепразол за капсулите и омепразол натрий за инжекционните и инфузионните лекарствени форми). Също така е предоставена подходяща информация за лекарствения продукт, като са включени външният му вид, производството, спецификациите, стабилността, срокът на годност и условията на съхранение. Въпреки това са поискани някои разяснения, основно по отношение на производството, контрола на лекарствения продукт, системата за затваряне на контейнерите и точките за стабилността, за всички лекарствени форми. Въз основа на прегледа на данните и като се имат предвид обещанията, дадени от ПРУ, за подаване на актуализирани данни за модул 3 през месец май 2010 г., СНМР приема хармонизиран модул 3.

### **ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ОЗНАЧЕНИЯТА ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

В заключение, въз основа на оценката на предложението и отговорите на ПРУ и след обсъжданията в Комитета, СНМР приема хармонизирани пакети документи с информация за продукта за различните лекарствени форми на Losec и сродни имена, като има предвид фармацевтичните форми и като прави разграничение между формите, отпускани по лекарско предписание, и формите, отпускани без лекарско предписание. В частност са хармонизирани показанията и свързаните с тях препоръки за дозировка. Също така се приема хармонизиран модул 3. Ангажиментите от страна на ПРУ са приети, както са описани в писмо за предприемане на действия от 14 декември 2009 г. Въз основа на по-горното СНМР счита, че съотношението полза/риск за Losec е положително и хармонизираните документи с информацията за продукта са приемливи.

Като се има предвид, че

- целта на процедурата по сезиране е да се постигне хармонизиране на кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката.

- кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката, предложени от притежателите на разрешението за употреба, са оценени въз основа на представената документация и научната дискусия в рамките на Комитета,

СНМР препоръча изменение в разрешенията за употреба, за които кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката са посочени в приложение III за Losec и сродни имена (вж. Приложение I). Условиата за разрешенията за употреба са изброени в Приложение IV.