

## **ANEXO II**

### **CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO APRESENTADOS PELA EMEA**

## CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

### RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DO LOSEC E NOMES ASSOCIADOS (VER ANEXO I)

O Losec (omeprazol) foi incluído na lista de medicamentos para harmonização dos RCM, tendo sido iniciado um procedimento de consulta com o objectivo de resolver divergências e harmonizar os RCM autorizados a nível nacional na Europa. O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) aproveitou também a oportunidade para harmonizar o Módulo 3. O âmbito do procedimento de consulta incluiu todas as licenças dos medicamentos, sujeitos a receita médica ou não (medicamentos de venda livre). Actualmente, existem 4 formulações diferentes do Losec à venda no mercado: comprimidos gastrorresistentes, cápsulas, pó para solução para perfusão e pó para solução injectável. A forma MUPS (*multiple unit pellet system* – sistema de péletes de unidades múltiplas) de Losec comprimidos está também disponível como medicamento de venda livre. O Titular da AIM propôs cinco RCM diferentes: um primeiro para as cápsulas de 10 mg, 20 mg e 40 mg; um segundo para os comprimidos de 10 mg, 20 mg e 40 mg, um terceiro para o pó para perfusão 40 mg, um quarto para o pó para solução injectável 40 mg e um quinto para os comprimidos de 10 mg e 20 mg de venda livre. Com esta proposta, os comprimidos e as cápsulas sujeitos a receita médica terão as mesmas indicações para todas as dosagens (foi demonstrada a bioequivalência entre os comprimidos e as cápsulas da mesma dosagem), tal como as soluções para perfusão e para injectável. O RCM do medicamento de venda livre divergirá sobretudo a nível das secções de indicações, posologia e advertências.

O omeprazol é um benzimidazol substituído pertencente ao grupo farmacoterapêutico dos inibidores da bomba de protões (IBP). É administrado como um pró-fármaco e, de forma específica e proporcional à dose, inibe a H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase gástrica (bomba de protões) e, conseqüentemente, inibe a transferência de iões H<sup>+</sup> para o lúmen gástrico, os quais são responsáveis pela secreção ácida nas células parietais do estômago.

#### APRESENTAÇÕES SUJEITAS A RECEITA MÉDICA

##### **Secção 4.1 – Indicações terapêuticas em adultos - cápsulas e comprimidos**

O CHMP avaliou a proposta do Titular da AIM, tendo em conta os actuais RCM nacionais e conhecimentos científicos e discutiu as indicações para cada patologia individual. Procedeu-se também à discussão e justificação do uso profiláctico do Losec, diferente das indicações do tratamento.

##### *a) “Tratamento da doença sintomática de refluxo gastroesofágico (DRGE)”*

O Titular da AIM propôs que as úlceras duodenais e as úlceras gástricas fossem apresentadas em indicações individuais, separadas da indicação de DRGE. Ainda que a definição do que constitui uma típica doença de refluxo possa variar, a DRGE aplica-se, em termos gerais, aos doentes com sintomas sugestivos de refluxo ou complicações do mesmo, mas não necessariamente com inflamação esofágica. A azia e a regurgitação são os sintomas principais associados à DRGE. As mais recentes normas orientadoras incluem os sintomas como o elemento mais importante para o diagnóstico da DRGE. O tratamento mais habitual e eficaz da esofagite péptica ou DRGE sintomática consiste em reduzir a secreção ácida gástrica com antagonistas dos receptores H<sub>2</sub> ou um IBP e, conseqüentemente, o CHMP considerou que esta indicação pode ser aprovada.

##### *b) “Tratamento da esofagite de refluxo” e “Controlo a longo prazo dos doentes com esofagite de refluxo curada”*

A esofagite de refluxo resulta da combinação entre o refluxo gastroesofágico excessivo de suco gástrico e uma eliminação esofágica insuficiente do produto desse refluxo. A probabilidade de desenvolvimento de sintomas de refluxo ou lesão epitelial esofágica depende de uma anomalia quantitativa no que se refere ao número de episódios de refluxo e/ou exposição do esófago ao ácido. O tratamento da esofagite de refluxo inclui a redução de ácido e, actualmente, os IBP constituem o

tratamento mais eficaz da esofagite de refluxo. Por conseguinte, o CHMP considerou que esta indicação pode ser aprovada.

c) *“Tratamento das úlceras duodenais” e “Prevenção da recidiva das úlceras duodenais”*

A indicação relativa a úlceras sem infecção por *H. pylori* foi separada da indicação com infecção concomitante pelo *H. pylori*. Quanto à prevenção da recidiva das úlceras duodenais sem infecção por *H. pylori*, a literatura disponível foi revista. É nas chamadas “úlceras idiopáticas” que as indicações de prevenção da recidiva das úlceras duodenais e gástricas sem infecção por *H. pylori* são consideradas adequadas. Uma vez que essas úlceras são difíceis de tratar e estão associadas a complicações mais frequentes e mais graves, a prevenção da recidiva constitui uma medida razoável. O CHMP considerou que a prevenção da recidiva das úlceras duodenais sem infecção por *H. pylori* está suficientemente demonstrada e considerou que estas indicações podem ser aprovadas.

d) *“Tratamento das úlceras gástricas” e “Prevenção da recidiva das úlceras gástricas”*

As indicações de úlcera gástrica foram distinguidas das indicações de úlcera duodenal, bem como das úlceras relacionadas com os AINE e com infecção por *H. pylori*. As úlceras gástricas nos doentes idosos podem situar-se numa posição mais proximal no estômago do que nos doentes mais jovens. É frequente as úlceras gástricas proximais serem grandes, tendem a cicatrizar de forma lenta e apresentam uma maior predisposição para a recorrência. Tais úlceras estão igualmente associadas a uma elevada frequência de complicações potencialmente fatais. Por conseguinte, a prevenção da recidiva das úlceras gástricas constitui uma medida razoável. O CHMP constatou que a prevenção da recidiva das úlceras gástricas sem infecção por *H. pylori* está suficientemente demonstrada e considerou que estas indicações podem ser aprovadas.

e) *“Tratamento das úlceras gástricas e duodenais associadas aos AINE” e “Prevenção das úlceras gástricas e duodenais associadas aos AINE nos doentes em risco”*

Relativamente à prevenção das úlceras gástricas, úlceras duodenais ou erosões gastroduodenais associadas aos medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINE) em doentes em risco, a prevenção da formação de úlceras em utilizadores de AINE em risco constitui uma medida razoável, considerando a incidência elevada e crescente. Actualmente, a prevenção das úlceras é iniciada com regularidade num número considerável de doentes que utilizam AINE, tendo sido demonstrada a eficácia superior dos IBP relativamente aos antagonistas dos receptores H<sub>2</sub> na cicatrização das úlceras gastroduodenais associadas aos AINE, quando a toma dos AINE não pode ser suspensa. Os IBP são igualmente eficazes na prevenção primária das úlceras associadas aos AINE. O CHMP constatou que a prevenção das úlceras associadas aos AINE está suficientemente demonstrada e considerou que estas indicações podem ser aprovadas. Contudo, as erosões e úlceras pépticas são entidades clínicas diferentes. As úlceras pépticas estão associadas a um risco acrescido de complicações do tracto gastrointestinal superior, como hemorragias, mas o mesmo pode não ser verdade para as erosões superficiais habitualmente observadas durante o tratamento com AINE. O CHMP considerou que os dados disponíveis não permitem chegar a conclusões quanto à possibilidade de os doentes apenas com erosões beneficiarem do tratamento com IBP. Deste modo, a menção de erosões foi eliminada da indicação.

f) *“Em associação com antibióticos adequados, erradicação do Helicobacter pylori (H. pylori) na doença da úlcera péptica”*

O CHMP considerou que, de acordo com praticamente todas as directrizes existentes, todos os doentes com erosões ou úlceras associadas à infecção pelo *H. pylori* devem ser submetidos a terapêutica para erradicação daquele microorganismo. Esta recomendação baseia-se em dados incontestáveis que mostram que a cura das infecções pelo *H. pylori* reduz a recorrência de úlceras e complicações como hemorragias. A Secção 4.2 apresenta informações adicionais sobre as associações de antibióticos recomendadas. O CHMP considerou que esta indicação pode ser aprovada.

g) *Dispepsia relacionada com a acidez*

O CHMP teve em linha de conta que a azia não foi incluída na definição de dispepsia acordada por um comité internacional de investigadores clínicos (Comité Roma III). Além disso, os antagonistas dos receptores H<sub>2</sub> têm um efeito mais imediato. Com base nas normas orientadoras europeias e na

literatura, e devido à falta de estudos conclusivos relevantes para esta indicação, esta última e a posologia associada foram removidas do RCM harmonizado proposto.

#### *h) “Tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison”*

A indicação para o tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison já se encontra harmonizada na UE e o CHMP considerou que esta indicação pode ser aprovada.

#### *i) Doentes considerados em situação de risco de aspiração do conteúdo gástrico durante uma anestesia geral/profilaxia da aspiração ácida*

O CHMP considerou que esta indicação é semelhante à pneumonia química (causada, entre outros factores, pela aspiração do ácido gástrico). De um modo geral, esta indicação não é aceite e não se defende a utilização de IBP no tratamento da pneumonia química nas diversas directrizes relativas ao tratamento/prevenção desta pneumonia. Os dados submetidos pelo Titular da AIM não fundamentaram de forma suficiente a indicação reivindicada e, ainda que não tenham emergido destes estudos preocupações de segurança inesperadas ou novas, o CHMP considerou a indicação inaceitável devido ao facto de a eficácia não ter sido demonstrada. A indicação e a posologia associada foram removidas do RCM harmonizado.

### **Secção 4.1 – Indicações terapêuticas em doentes pediátricos - cápsulas e comprimidos**

Em consonância com o resultado da avaliação de partilha de informações na UE relativa a dados pediátricos, o CHMP fixou as seguintes indicações para doentes pediátricos:

*Em crianças com idade superior a 1 ano e peso  $\geq 10$  kg*

- *Tratamento da esofagite de refluxo*
- *Tratamento sintomático da azia e da regurgitação ácida na doença de refluxo gastroesofágico*

*Em crianças e adolescentes com idade superior a 4 anos*

- *Em associação com antibióticos no tratamento da úlcera duodenal causada pelo *H. pylori**

### **Secção 4.1 - Indicações terapêuticas em adultos – pó para injectável e pó para perfusão**

As indicações intravenosas já se encontravam em grande medida harmonizadas. Depois de discutir os diversos textos existentes nos RCM nacionais e de registar que é limitada a experiência com a utilização de formulações intravenosas do Losec em doentes pediátricos, o CHMP adoptou as seguintes indicações harmonizadas em adultos para o Losec por via intravenosa, como uma alternativa à terapêutica oral:

- *Tratamento das úlceras duodenais*
- *Prevenção da recidiva das úlceras duodenais*
- *Tratamento das úlceras gástricas*
- *Prevenção da recidiva das úlceras gástricas*
- *Em associação com antibióticos adequados, erradicação do *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) na doença da úlcera péptica*
- *Tratamento das úlceras gástricas e duodenais associadas aos AINE*
- *Prevenção das úlceras gástricas e duodenais associadas aos AINE em doentes em risco*
- *Tratamento da esofagite de refluxo*
- *Controlo a longo prazo dos doentes com esofagite de refluxo curada*
- *Tratamento da doença sintomática de refluxo gastroesofágico*
- *Tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison*

### **Secção 4.2 – Posologia e modo de administração**

Relativamente ao modo de administração das cápsulas e comprimidos, no que se refere aos doentes com dificuldades de deglutição, o CHMP concordou que a cápsula pode ser aberta e o conteúdo engolido, com base em estudos tanto *in vivo* (bioequivalência), como *in vitro* sobre a ingestão das

formas farmacêuticas orais em comprimidos/granulado dispersos/em suspensão. Como alternativa, os doentes podem chupar a cápsula e engolir os péletes com água. O CHMP concordou que os dados disponíveis relativos à administração do comprimido MUPS imediatamente após um pequeno-almoço com elevado teor de gorduras revelam um atraso e uma diminuição da absorção do omeprazol. Apesar de não ser provável que tenha alguma relevância clínica, esta interação com alimentos fundamenta a recomendação de que o Losec deve, de preferência, ser tomado sem alimentos.

Posologia para adultos: cápsula e comprimido

Para o tratamento da doença sintomática de refluxo gastroesofágico, a dose recomendada é de 20 mg por dia. Os doentes podem responder de forma adequada a 10 mg por dia e, por conseguinte, deve ponderar-se um ajuste de dose individual. Caso não se obtenha um controlo dos sintomas após quatro semanas de tratamento com 20 mg por dia, recomenda-se investigação adicional.

Para o tratamento da esofagite de refluxo, a dose recomendada é de 20 mg uma vez por dia. Na maior parte dos doentes, a cura ocorre no espaço de quatro semanas. Nos doentes com esofagite grave, aconselha-se a administração de 40 mg uma vez por dia e a cura é geralmente alcançada no espaço de oito semanas. Para o controlo a longo prazo dos doentes com esofagite de refluxo curada, a dose recomendada é de 10 mg uma vez por dia.

Para o tratamento das úlceras duodenais, a dose recomendada é de 20 mg uma vez por dia. Na maior parte dos doentes, a cura ocorre no espaço de duas semanas. Nos doentes com úlcera duodenal com resposta reduzida, aconselha-se a administração de 40 mg uma vez por dia e a cura é geralmente alcançada no espaço de quatro semanas. Para a prevenção da recidiva da úlcera duodenal nos doentes sem infecção por *H. pylori* ou quando não é possível a erradicação do *H. pylori*, a dose recomendada é de 20 mg uma vez por dia.

Para o tratamento das úlceras gástricas, a dose recomendada é de 20 mg uma vez por dia. Na maior parte dos doentes, a cura ocorre no espaço de quatro semanas. Nos doentes com úlcera gástrica com resposta reduzida, aconselha-se a administração de 40 mg uma vez por dia e a cura é geralmente alcançada no espaço de oito semanas. Para a prevenção da recidiva nos doentes com úlcera gástrica com resposta reduzida, a dose recomendada é de 20 mg uma vez por dia.

Para o tratamento das úlceras gástricas e duodenais associadas aos AINE, a dose recomendada é de 20 mg uma vez por dia. Na maior parte dos doentes, a cura ocorre no espaço de quatro semanas. Para a prevenção das úlceras gástricas e duodenais associadas aos AINE nos doentes em risco (idade > 60, história prévia de úlceras gástricas e duodenais ou hemorragias do tracto gastrointestinal superior), a dose recomendada é de 20 mg uma vez por dia.

Quanto à erradicação do *H. pylori* na doença da úlcera péptica, são propostas diversas terapêuticas de regime triplo (Losec mais dois antibióticos). Estas baseiam-se em dados comprovados e, actualmente, foram confirmadas como as associações mais eficazes, que se destinam a permitir alternativas de tratamento de acordo com a prática clínica e as necessidades locais. A selecção de antibióticos deve ter em conta a tolerância farmacológica individual do doente e deve ser levada a cabo de acordo com os padrões de resistência e normas orientadoras de tratamento nacionais, regionais e locais. O CHMP considerou que as terapêuticas duplas são menos eficazes do que as terapêuticas triplas, embora possam ser tidas em conta nos casos em que a hipersensibilidade conhecida impede o uso de qualquer associação tripla.

Para o tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison, a dose deve ser ajustada individualmente e o tratamento mantido enquanto for clinicamente indicado. A dose inicial recomendada é de 60 mg por dia. Todos os doentes com doença grave e resposta inadequada a outras terapêuticas foram controlados de forma eficaz e mais de 90 % dos doentes foram mantidos com doses de 20-120 mg diariamente. Quando excede 80 mg por dia, a dose deve ser dividida e administrada duas vezes ao dia.

Posologia pediátrica: cápsula e comprimido

O CHMP chegou a um acordo quanto às recomendações específicas de dosagem e duração do tratamento para cada indicação individual para doentes pediátricos, tendo em conta o peso e a idade dos doentes ( $\geq 1$  ano de idade,  $\geq 2$  anos de idade e crianças e adolescentes com mais de 4 anos de idade). No caso das crianças e adolescentes com mais de 4 anos de idade tratados devido a úlceras duodenais causadas pelo *H. pylori*, a selecção da terapêutica de associação adequada deve ter em conta as directrizes oficiais a nível nacional, regional e local em termos de resistência bacteriana, duração do tratamento e utilização adequada de agentes antibacterianos.

Pó para perfusão e pó para injectável

O CHMP considerou que as formulações intravenosas constituem alternativas à terapêutica oral nos doentes adultos nos quais a utilização de medicamentos orais não é adequada. Na maior parte das indicações, é aconselhável uma dose diária de 40 mg ainda que, nos doentes com síndrome de Zollinger-Ellison, a dose inicial recomendada seja de 60 mg por dia. O RCM também inclui directrizes relativas aos ajustes de dose e conselhos práticos acerca da administração das formulações. A experiência com o uso de formulações intravenosas do Losec nos doentes pediátricos é limitada. Porém, não estão previstos problemas específicos de segurança.

### **Populações especiais: todas as formulações**

Quanto às populações especiais, não é necessário ajuste de dose em doentes com insuficiência renal, na medida em que o omeprazol é praticamente todo metabolizado pelo CYP450. Como tal, a insuficiência renal não influencia a farmacocinética. Porém, nos doentes com insuficiência hepática, pode ser suficiente uma dose diária de 10 a 20 mg. Nos idosos ( $> 65$  anos de idade), não é necessário qualquer ajuste de dose.

### **Secção 4.3 - Contra-indicações**

Foi referido que o omeprazol interage com alguns medicamentos anti-retrovirais. O aumento do pH gástrico durante o tratamento com o omeprazol pode afectar a absorção, ao passo que outros mecanismos possíveis de interacção ocorrem via CYP2C19. Por conseguinte, o RCM refere que a administração concomitante do atazanavir e do nelfinavir com os inibidores da bomba de prótons não é recomendada e que, no caso de a administração concomitante ser considerada inevitável, é aconselhável uma monitorização clínica apertada, juntamente com um aumento da dose do medicamento anti-retroviral, na medida em que os níveis plasmáticos do nelfinavir e do atazanavir diminuem na administração concomitante com o omeprazol. A administração concomitante do nelfinavir está contra-indicada, a administração concomitante do atazanavir não é recomendada.

Ainda que os dados da literatura apontem fortemente para a inexistência de reactividade cruzada entre os diversos benzimidazóis substituídos, existem dados que apontam para uma suspeita de reactividade cruzada. Devido ao elevado risco potencial para os doentes, o CHMP adoptou uma declaração que contra-indica a utilização nos doentes com hipersensibilidade ao omeprazol, benzimidazóis substituídos ou qualquer um dos excipientes.

### **Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização**

Foi incluída no RCM uma advertência de que a possível infecção por *H. pylori* deve ser determinada antes do tratamento. De acordo com a prática actual, deixou de ser necessário o uso de endoscopia e/ou raios X em casos de úlceras relacionadas com a acidez e, por este motivo, estas técnicas são omitidas. Foi introduzida uma declaração acerca do potencial aumento ou diminuição da absorção de substâncias activas com uma absorção dependente do pH gástrico, devido a uma redução da acidez intragástrica. O RCM também refere que o perfil de benefício-risco do tratamento com o omeprazol num quadro de manutenção deve ser continuamente reavaliado e que os doentes devem ser mantidos sob vigilância regular, sobretudo quando o período de tratamento exceder um ano.

O CHMP considerou que deve ser referido no RCM o aumento da ocorrência de infecções

gastrointestinais bacterianas devido a uma diminuição da acidez gástrica. A *Salmonella* e a *Campylobacter* são mencionadas; porém, foi retirada a referência às infecções por *C. difficile*, dado que os dados disponíveis não estabelecem uma possível relação causal entre a infecção por *C. difficile* e a utilização de IBP.

O CHMP considerou que a inibição ácida prolongada pelos IBP pode promover a má absorção da vitamina B12 e introduziu uma advertência, onde declara que o omeprazol pode reduzir a absorção da vitamina B12 e que este facto deve ser tido em conta nos doentes submetidos a uma terapêutica a longo prazo.

O CHMP avaliou a potencial interacção omeprazol-clopidogrel e considerou ser necessário introduzir uma advertência, dada a potencial gravidade das reacções adversas observadas. Após consulta do subgrupo Cardiovascular do Grupo de Trabalho “Eficácia”, o CHMP confirmou que se observa uma interacção farmacocinética e farmacodinâmica entre os inibidores do CYP2C19 e o clopidogrel, apesar de não ser clara a implicação clínica deste achado. Por conseguinte, o RCM refere que o omeprazol é um inibidor do CYP2C19 e que foram apresentados dados inconsistentes decorrentes de estudos de observação e estudos clínicos sobre as implicações clínicas da interacção farmacocinética/farmacodinâmica em termos de principais eventos cardiovasculares. Como tal, é desencorajada a utilização concomitante do omeprazol e do clopidogrel.

#### **Secção 4.5 – Interacções medicamentosas e outras formas de interacção – todas as formulações**

Esta secção foi reescrita de acordo com um estilo mais fácil para o leitor, agrupando as possíveis interacções, aumentando a visibilidade das consequências clínicas mais graves e indicando a grandeza dos efeitos das interacções. Foi retida a interacção com o tacrolímus e a fenitoína e a monitorização é recomendada, mas uma interacção com o metotrexato não foi considerada comprovada. É de evitar uma utilização concomitante com o posaconazol e o erlotinib.

#### **Secção 4.6: Gravidez e aleitamento – todas as formulações**

O CHMP considerou que existem informações suficientes acerca da experiência em seres humanos que tornam possível afirmar que a excreção do omeprazol no leite materno é reduzida e que é improvável que influencie o bebé. Os dados de estudos epidemiológicos sobre a utilização do Losec durante a gravidez apontam para a inexistência de efeitos adversos, tendo o CHMP considerado que o omeprazol pode ser utilizado durante a gravidez.

#### **Secção 4.7: Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas – todas as formulações**

O CHMP constatou que, ainda que não seja provável que o Losec afecte a capacidade de conduzir e utilizar máquinas, observou-se a ocorrência de tonturas e perturbações visuais com o uso do Losec, tendo declarado que os doentes que apresentam reacções farmacológicas adversas não devem conduzir nem utilizar máquinas.

#### **Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis**

As reacções farmacológicas adversas identificadas ou suspeitas são enumeradas nesta secção. Nenhuma foi considerada como estando relacionada com a dose e são classificadas em função da frequência. O RCM indica que, no caso das formulações em comprimidos e cápsulas, a experiência em matéria de segurança relativa aos ensaios clínicos revela que o perfil de eventos adversos nas crianças até aos 16 anos de idade é, de um modo geral, idêntico ao dos adultos, no tratamento tanto a curto como a longo prazo, e que não existem dados de longo prazo sobre os efeitos a nível da puberdade e do crescimento.

#### **Secção 4.9 – Sobredosagem**

Não foram recebidas notificações relativas a eventos graves após a sobredosagem com o omeprazol e, como tal, não é necessário, nem se recomenda qualquer tratamento específico. A declaração “tratamento sintomático” proporciona alguma orientação ao médico sobre o que fazer no caso de uma sobredosagem. Foi introduzida uma declaração adicional para as formulações para perfusão e injeção onde se afirma que, com base nos ensaios clínicos, doses excessivas não conduziram a quaisquer reacções adversas relacionadas com a dose.

### **Secção 5.1: Propriedades farmacodinâmicas**

O CHMP discutiu a associação do omeprazol com a ocorrência de fractura óssea/fractura da anca nos idosos, sobretudo na população afectada por osteoporose. O CHMP considerou que as informações actualmente disponíveis não são suficientes para uma advertência no RCM. Porém, devido às questões levantadas, será avaliado o resultado do estudo epidemiológico proposto pelo Titular da AIM sobre o risco de quedas e fracturas com o intuito de determinar as implicações para o RCM do Losec.

### **Secção 5.2 – Propriedades farmacocinéticas**

O CHMP teve em conta dados que mostram que o omeprazol não aumenta a incidência nem a gravidade dos efeitos secundários na população com capacidade reduzida de metabolização e considerou que, ainda que os indivíduos com capacidade reduzida de metabolização apresentem uma AUC média 5 a 10 vezes mais alta do que os indivíduos com uma enzima CYP2C19 funcional, não existem provas de que os doentes que são metabolizadores fracos do CYP2C19 estejam numa situação de risco aumentado quando tratados com o omeprazol segundo as doses recomendadas.

### **APRESENTAÇÕES DE VENDA LIVRE: LOSEC 10 E 20 MG COMPRIMIDOS (NÃO SUJEITAS A RECEITA MÉDICA)**

O tratamento inicial da DRGE é assegurado por uma abordagem baseada nos sintomas; pode utilizar-se um ensaio empírico da supressão ácida. Os sintomas que respondem de forma adequada a um supressor ácido e que reaparecem após a suspensão do tratamento permitem um diagnóstico de DRGE. O CHMP considerou que as informações científicas disponíveis demonstram de forma suficiente a eficácia do omeprazol no tratamento da azia e refluxo ácido, bem como a sua superioridade em relação ao placebo, especialmente na utilização a curto prazo de 20 mg por dia da apresentação de venda livre. Do mesmo modo, o CHMP considerou que existem provas suficientes, decorrentes da literatura e da experiência pós-comercialização a longo prazo, que demonstram que o omeprazol 20 mg por dia constitui uma dosagem segura ao longo de 14 dias. O estatuto legal do Losec como “medicamento não sujeito a receita médica” foi considerado como estando em conformidade com a norma orientadora da Comissão Europeia sobre a “Alteração da classificação relativa ao fornecimento de medicamentos para uso humano”. O perfil de segurança conhecido do omeprazol vem confirmar a ausência de perigo directo ou indirecto para a saúde humana, tendo sido consideradas aceitáveis as medidas de precaução que restringem a utilização a um tratamento de duas semanas. O CHMP concluiu que o omeprazol é uma medicação adequada para o alívio da azia e da regurgitação ácida no quadro da apresentação de venda livre, desde que o doente respeite a dosagem recomendada e a utilização correcta indicadas pelo RCM e Folheto Informativo.

### **Harmonização do RCM e FI para o medicamento de venda livre**

De um modo geral, o RCM e o FI da apresentação de venda livre do Losec estão em consonância com os referentes aos medicamentos sujeitos a receita médica. No caso da Secção 4.1, o CHMP adoptou a seguinte indicação harmonizada:

*“Os comprimidos gastrorresistentes do Losec estão indicados no tratamento dos sintomas de refluxo (por exemplo, azia, regurgitação ácida) em adultos”*

O CHMP constatou que os dados do estudo revelaram que a dose de 20 mg uma vez por dia causa uma inibição mais acentuada e consistente do que as doses mais baixas e, por conseguinte, fixou uma dose



diária máxima de 20 mg. A automedicação deve ser limitada a um período máximo de 14 dias e os doentes devem ser informados da necessidade de consultarem um médico se os sintomas persistirem. Os doentes com insuficiência hepática devem ser observados por um médico antes de tomarem o Losec. O alívio dos sintomas após o início do tratamento com IBP pode levar algum tempo. Por conseguinte, foi acrescentada uma declaração que informa os doentes de que podem ser necessários 2 a 3 dias antes de se constatar uma melhoria dos sintomas. Em conformidade com a indicação, este medicamento não deve ser utilizado em crianças.

Foram inseridas informações sobre a necessidade de supervisão regular quando se excede um período de tratamento de um ano, sendo que os doentes com sintomas de indigestão ou azia recorrentes a longo prazo devem consultar o seu médico a intervalos regulares, especialmente os doentes com mais de 55 anos, na medida em que o aumento da idade é um factor de risco para o desenvolvimento de perturbações gástricas. Os doentes são também instruídos no sentido de consultarem um médico se tiverem uma úlcera gástrica prévia ou se tiverem sido anteriormente submetidos a cirurgia gastrointestinal, no caso de icterícia, insuficiência hepática ou doença hepática ou se estiverem a receber tratamento sintomático contínuo para a indigestão ou azia durante quatro ou mais semanas. É também referido que os doentes não devem tomar o omeprazol como medicação preventiva. Quanto à interacção com o clopidogrel, em conformidade com a recomendação relativa aos medicamentos sujeitos a receita médica, os doentes devem informar o seu médico ou farmacêutico se estiverem a tomar clopidogrel.

### **QUALIDADE – MÓDULO 3**

O Titular da AIM submeteu uma proposta para a harmonização do módulo de Qualidade. As harmonizações propostas referem-se sobretudo ao medicamento, tendo o Titular da AIM fornecido informações satisfatórias sobre o aspecto, polimorfismos, especificações e estabilidade das substâncias activas dos fármacos (omeprazol-magnésio para os comprimidos MUPS, omeprazol para as cápsulas e omeprazol sódico para as formulações por via injectável e perfusão). Foram igualmente fornecidas informações adequadas sobre o medicamento e o aspecto físico, o fabrico, a especificação, a estabilidade, o prazo de validade e a conservação foram pontos cobertos. Contudo, foram solicitados alguns esclarecimentos, especialmente no que se refere às secções Fabrico, Controlo da substância activa, Sistema de fecho do recipiente e Estabilidade, relativas a todas as formulações. Com base na revisão dos dados e tendo em conta os compromissos assumidos pelo Titular da AIM quanto à apresentação de uma actualização do Módulo 3 em Maio de 2010, o CHMP adoptou um Módulo 3 harmonizado.

## **FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO**

Em conclusão, com base na avaliação da proposta e das respostas do Titular da AIM e após as discussões do comité, o CHMP adoptou conjuntos harmonizados de documentos de Informação sobre o Medicamento relativos às diferentes apresentações do Losec e nomes associados, tendo em conta as formas farmacêuticas e fazendo uma distinção entre as apresentações sujeitas a receita médica e as apresentações de venda livre. Mais especificamente, as indicações e as recomendações de posologia associadas foram harmonizadas. Também se adoptou um Módulo 3 harmonizado. Os compromissos feitos pelo Titular da AIM foram acordados, conforme enumerado na carta de compromisso datada de 14 de Dezembro de 2009. Com base no que foi previamente referido, o CHMP considera que o perfil de benefício/risco do Losec é favorável e que os documentos de Informação sobre o Medicamento harmonizados podem ser aprovados.

Considerando que,

- o âmbito da consulta foi a harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da rotulagem e do folheto informativo,

- o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo propostos pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,

o CHMP recomendou a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Losec e nomes associados (ver Anexo I). As condições das Autorizações de Introdução no Mercado são descritas no Anexo IV.