

PRÍLOHA II

**VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNENÍ V SÚHRNE
CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENÍ NA OBALE A PÍ SOMNEJ
INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV PREDLOŽENÉ AGENTÚROU EMEA**

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA LIEKU LOSEC A SÚVISIACE NÁZVY (POZRI PRÍLOHU I)

Liek Losec (omeprazol) bol zaradený do zoznamu liekov pre harmonizáciu súhrnu charakteristických vlastností lieku a začalo sa konanie, aby sa vyriešili rozdiely medzi vnútroštátne schválenými súhrnmi charakteristických vlastností lieku a harmonizovalo ich znenie v celej Európe. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh tiež využil príležitosť harmonizovať modul 3. Konanie zahŕňalo všetky povolenia buď pre lieky, ktorých výdaj je viazaný na lekárske predpis (POM/Rx) alebo pre lieky, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis (voľnopredajné lieky). V súčasnosti sú na trhu 4 samostatné formy lieku Losec: gastrorezistentné tablety, kapsuly, prášok na infúzny roztok a prášok na injekčný roztok. Liek Losec MUPS (tabletový systém obsahujúci viac jednotiek) tablety je tiež dostupný ako voľnopredajný liek. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh navrhol päť samostatných súhrnov charakteristických vlastností lieku: jeden pre 10 mg, 20 mg a 40 mg kapsuly; jeden pre 10 mg, 20 mg a 40 mg tablety, jeden pre 40 mg prášok na infúziu, jeden pre 40 mg prášok na injekciu a jeden pre 10 mg a 20 mg tablety na použitie ako voľnopredajný liek. V rámci tohto návrhu budú mať tablety a kapsuly viazané na lekárske predpis pre všetky sily rovnaké indikácie (dokázala sa bioekvivalencia medzi tabletami a kapsulami rovnakej sily), čo sa týka aj indikácií pre infúzny a injekčný roztok. Súhrn charakteristických vlastností pre voľnopredajný liek sa bude najviac odlišovať v častiach týkajúcich sa indikácií, dávkovania a upozornení.

Omeprazol je substituovaný benzimidazol patriaci do terapeutickú skupinu inhibítorov protónovej pumpy (ďalej len „inhibitor PPI“). Podáva sa ako prekurzor a špecificky inhibuje žalúdočnú H⁺/K⁺-ATPázu (protónová pumpa) v závislosti od dávky, čím inhibuje prenos iónov H⁺ do lúmenu žalúdka, ktorý zodpovedá za vylučovanie kyseliny do parietálnych buniek žalúdka.

LIEKY, KTORÝCH VÝDAJ JE VIAZANÝ NA LEKÁRSKY PREDPIS

Časť 4.1 - Terapeutické indikácie v prípade dospelých – kapsuly a tablety

Výbor CHMP posúdil návrh držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh, pričom zohľadnil súčasné vnútroštátne súhrny charakteristických vlastností lieku a vedecké poznatky, a diskutoval o indikáciách pre každé jednotlivé ochorenie. Diskutovalo sa aj o profylaktickom použití lieku Losec, keďže je odlišné od terapeutických indikácií, a toto použitie bolo odôvodnené.

a) „Liečba symptomatického gastroezofágového refluxu (GERD)“

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh navrhol, aby dvanástnikový a žalúdočný vred boli v jednotlivých indikáciách uvedené oddelene od indikácie GERD. Hoci definícia toho, čo je podstatou typického refluxného ochorenia, sa môže líšiť, ochorenie GERD sa zvyčajne vzťahuje na pacientov so symptómami refluxu alebo s komplikáciami, ale nie nevyhnutne so zápalom pažeráka. K hlavným symptómom spojeným s ochorením GERD patrí pálenie záhy a regurgitácia. V najnovších usmerneniach sa uvádzajú symptómy ako najdôležitejšia súčasť diagnostiky ochorenia GERD. Najčastejšia a účinná liečba peptickej ezofagitídy alebo symptomatického ochorenia GERD zahŕňa zníženie vylučovania žalúdočnej kyseliny, a to buď pomocou blokátorov H₂, alebo pomocou inhibítora PPI, a preto výbor CHMP považoval túto indikáciu za vhodnú na schválenie.

b) „Liečba refluxnej ezofagitídy“ a „dlhodobá starostlivosť o pacientov s vyliečenou refluxnou ezofagitídou“

Refluxná ezofagitída vzniká kombináciou nadmerného gastroezofágového refluxu žalúdočnej šťavy a narušeného ezofágového klirensu refluxátu. Pravdepodobnosť vzniku symptómov refluxu alebo poškodenia epitelu pažeráka je funkciou kvantitatívnej abnormality počtu refluxných udalostí a/alebo vystavenia pažeráka kyseline. Liečba refluxnej ezofagitídy zahŕňa zníženie vylučovania kyseliny a za najúčinnnejšiu liečbu refluxnej ezofagitídy sa v súčasnosti považujú inhibítory PPI a výbor CHMP preto považoval za vhodné schváliť túto indikáciu.

c) „*Liečba dvanástnikových vredov*“ a „*prevencia relapsu dvanástnikových vredov*“

Indikácia dvanástnikových vredov nesúvisiacich s mikroorganizmom *H. pylori* sa oddelila od indikácie súbežnej infekcie mikroorganizmom *H. pylori*. Preskúmala sa dostupná literatúra o prevencii relapsu dvanástnikových vredov nesúvisiacich s mikroorganizmom *H. pylori*. Prevencia relapsu dvanástnikových a žalúdočných vredov nesúvisiacich s mikroorganizmom *H. pylori* je indikovaná v prípade takzvaných idiopatických vredov. Keďže takéto vredy sa ťažko liečia a súvisia s častejšími a závažnejšími komplikáciami, prevencia relapsu je odôvodnená. Výbor CHMP usúdil, že prevencia relapsu dvanástnikových vredov nesúvisiacich s mikroorganizmom *H. pylori* je dostatočne dokázaná a tieto indikácie považoval za vhodné na schválenie.

d) „*Liečba žalúdočných vredov*“ a „*prevencia relapsu žalúdočných vredov*“

Indikácie žalúdočných vredov sa oddelili od indikácií dvanástnikových vredov, ako aj od vredov súvisiacich s mikroorganizmom *H. pylori* a s užívaním nesteroidných protizápalových liekov. Žalúdočné vredy v prípade starších pacientov môžu byť v žalúdku lokalizované proximálnejšie ako v prípade mladších pacientov. Proximálne žalúdočné vredy sú často rozsiahle, zvyčajne sa pomaly hoja a môžu sa vracat'. Takéto vredy tiež súvisia s vysokou frekvenciou potenciálne smrteľných komplikácií. Prevencia relapsu žalúdočných vredov je preto odôvodnená. Výbor CHMP usúdil, že prevencia relapsu žalúdočných vredov nesúvisiacich s mikroorganizmom *H. pylori* je dostatočne dokázaná a tieto indikácie považoval za vhodné na schválenie.

e) „*Liečba žalúdočných a dvanástnikových vredov spojených s nesteroidnými protizápalovými liekmi*“ a „*prevencia žalúdočných a dvanástnikových vredov spojených s nesteroidnými protizápalovými liekmi v prípade rizikových pacientov*“

Pokiaľ ide o prevenciu žalúdočných vredov súvisiacich s nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAID), dvanástnikových vredov alebo žalúdočno-dvanástnikových erózií v prípade rizikových pacientov, o prevenciu tvorby vredov v prípade rizikových používateľov nesteroidných protizápalových liekov, je odôvodnená vzhľadom na vysoký a stúpajúci výskyt. Prevencia vredov sa v súčasnosti začína pravidelne v prípade značného počtu pacientov užívajúcich nesteroidné protizápalové lieky a pri hojení žalúdočno-dvanástnikových vredov súvisiacich s nesteroidnými protizápalovými liekmi, keď sa tieto lieky nemôžu prestať užívať, sa dokázala lepšia účinnosť inhibítorov PPI v porovnaní s antagonistami H₂. Inhibítory PPI sú účinné aj pri primárnej prevencii vredov súvisiacich s nesteroidnými protizápalovými liekmi. Výbor CHMP usúdil, že prevencia vredov súvisiacich s nesteroidnými protizápalovými liekmi sa dostatočne dokázala, a tieto indikácie považoval za vhodné na schválenie. Peptické vredy a erózie majú však odlišnú klinickú podstatu. Peptické vredy sú spojené so zvýšeným rizikom komplikácií v hornej časti gastrointestinálneho traktu, ako je napríklad krvácanie, ale nemusí to platiť pre povrchové erózie, ktoré sa bežne vyskytujú počas liečby nesteroidnými protizápalovými liekmi. Výbor CHMP usúdil, že dostupné údaje neumožňujú vyvodit' záver o tom, či je pre pacientov so samotnými eróziami prínosom liečba pomocou inhibítorov PPI. Poznámka o eróziách sa preto z indikácie vypustila.

f) „*Likvidácia mikroorganizmu Helicobacter pylori (H. pylori) v kombinácii s príslušnými antibiotikami v prípade peptických vredov*“

Výbor CHMP usúdil, že podľa takmer všetkých existujúcich usmernení by všetci pacienti s eróziami alebo vredmi súvisiacimi s infekciou mikroorganizmom *H. pylori* mali podstúpiť liečbu na likvidáciu tohto organizmu. Toto odporúčanie je založené na presvedčivých údajoch, ktoré dokazujú, že liečba infekcií zapríčinených mikroorganizmom *H. pylori* znižuje návrat vredov a komplikácie, napríklad krvácanie. Ďalšie informácie o odporúčaných kombináciách antibiotík sa nachádzajú v časti 4.2. Výbor CHMP túto indikáciu považoval za vhodnú na schválenie.

g) *Dyspepsia spojená s kyselinou*

Výbor CHMP poznamenal, že pálenie záhy nie je zahrnuté do definície dyspepsie, ktorú schválil medzinárodný výbor klinických výskumných pracovníkov (výbor Rím III). Antagonisty receptora H₂ majú tiež rýchlejší účinok. Táto indikácia a súvisiace dávkovanie sa z navrhnutého harmonizovaného súhrnu charakteristických vlastností lieku odstránili na základe európskych usmernení a vedeckej literatúry, ako aj z dôvodu nedostatku presvedčivých štúdií relevantných pre túto indikáciu.

h) „Liečba Zollingerovho-Ellisonovho syndrómu”

Indikácia pre liečbu Zollingerovho-Ellisonovho syndrómu je už harmonizovaná v celej EÚ a výbor CHMP túto indikáciu považoval za vhodnú na schválenie.

i) Pacienti s rizikom vdýchnutia obsahu žalúdka počas celkovej anestézie/prevenia vdýchnutia kyseliny

Výbor CHMP usúdil, že táto indikácia je podobná ako chemická pneumónia (okrem iného spôsobená vdýchnutím žalúdočnej kyseliny). Táto indikácia nie je celkovo prijatá a použitie inhibítorov PPI pri liečbe chemickej pneumónie nepodporujú žiadne usmernenia pre liečbu/preveniu takejto pneumónie. Údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh, dostatočne nepodporili nárokovanú indikáciu, a hoci z týchto štúdií nevyplynuli žiadne neočakávané alebo nové výhrady týkajúce sa bezpečnosti, výbor CHMP túto indikáciu považoval za neprijateľnú vzhľadom na nedokázanú účinnosť. Táto indikácia a súvisiace dávkovanie sa odstránili z harmonizovaného súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Časť 4.1 - Terapeutické indikácie v prípade pediatrických pacientov - kapsuly a tablety

Výbor CHMP schválil tieto indikácie v prípade pediatrických pacientov v súlade s výsledkom spoločného hodnotenia pediatrických údajov z EÚ:

V prípade detí starších ako 1 rok s hmotnosťou ≥ 10 kg

- *liečba refluxnej ezofagitídy,*
- *symptomatická liečba pálenia záhy a kyslej regurgitácie pri gastroezofágovom refluxe,*

V prípade detí starších ako 4 roky a dospievajúcich

- *v kombinácii s antibiotikami pri liečbe dvanástnikového vredu zapríčineného mikroorganizmom *H. pylori*.*

Časť 4.1 - Terapeutické indikácie v prípade dospelých – prášok na injekciu a prášok na infúziu

Intravenózne indikácie sa už vo veľkej miere harmonizovali. Výbor CHMP po diskusii o rôznych existujúcich textoch vo vnútroštátnych súhrnoch charakteristických vlastností lieku a po pripomenutí, že skúsenosti s použitím intravenózných zmesí lieku Losec v prípade pediatrických pacientov sú obmedzené, prijal nasledujúce harmonizované indikácie lieku Losec v prípade dospelých na intravenózne použitie ako alternatívu perorálnej liečby:

- *liečba dvanástnikových vredov,*
- *prevencia relapsu dvanástnikových vredov,*
- *liečba žalúdočných vredov,*
- *prevencia relapsu žalúdočných vredov,*
- *likvidácia mikroorganizmu *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) v prípade peptických vredov v kombinácii s príslušnými antibiotikami,*
- *liečba žalúdočných a dvanástnikových vredov spojených s nesteroidnými protizápalovými liekmi,*
- *prevencia žalúdočných a dvanástnikových vredov spojených s nesteroidnými protizápalovými liekmi v prípade rizikových pacientov,*
- *liečba refluxnej ezofagitídy,*
- *dlhodobá starostlivosť o pacientov s vyliečenou refluxnou ezofagitídou,*
- *liečba symptomatického gastroezofágového refluxu,*
- *liečba Zollingerovho-Ellisonovho syndrómu.*

Časť 4.2 – Dávkovanie a spôsob podávania

Pokiaľ ide o spôsob podávania kapsúl a tabliet v prípade pacientov, ktorí majú problémy s prehĺtaním, výbor CHMP súhlasil s tým, že kapsula sa môže otvoriť a jej obsah prehltnúť, a to na základe štúdií (bioekvivalencie) in vivo a tiež štúdií in vitro skúmajúcich užívanie dispergovaných/suspendovaných tabliet/granúl perorálnych liekových foriem. Pacienti môžu kapsulu tiež cmúľať a tablety prehltnúť a zapiť vodou. Výbor CHMP súhlasil s tým, že dostupné údaje o podávaní tablety MUPS ihneď po raňajkách s vysokým obsahom tuku dokazujú oneskorenú a zníženú absorpciu omeprazolu. Hoci táto potravinová interakcia pravdepodobne nemá nijaký klinický význam, odporúčanie, aby sa liek Losec prednostne užíval bez jedla, je odôvodnené.

Dávkovanie v prípade dospelých: kapsula a tableta

Odporúčaná dávka na liečbu symptomatického gastroezofágového refluxu je 20 mg denne. Pacienti môžu adekvátne reagovať aj na dávku 10 mg denne, a preto treba zväžiť individuálnu úpravu dávky. Ak sa kontrola symptómov nedosiahla po štyroch týždňoch liečby pri dávke 20 mg denne, odporúča sa skúšať ďalej.

Odporúčaná dávka na liečbu refluxnej ezofagitídy je 20 mg raz denne. Uzdravenie sa v prípade väčšiny pacientov pozoruje do štyroch týždňov. V prípade pacientov so závažnou ezofagitídou sa odporúča dávka 40 mg raz denne a uzdravenie sa zvyčajne dosiahne do ôsmich týždňov. Odporúčaná dávka pre dlhodobú starostlivosť o pacientov s vylicenou refluxnou ezofagitídou je 10 mg raz denne.

Odporúčaná dávka na liečbu dvanástnikových vredov je 20 mg raz denne. Uzdravenie sa v prípade väčšiny pacientov pozoruje do dvoch týždňov. V prípade pacientov s dvanástnikovými vredmi, ktorí dostatočne nereagujú na liečbu, sa odporúča dávka 40 mg raz denne a uzdravenie sa zvyčajne dosiahne do štyroch týždňov. Odporúčaná dávka na prevenciu relapsu dvanástnikového vredu v prípade pacientov s ochorením nesúvisiacim s mikroorganizmom *H. pylori* alebo v prípade, že likvidácia *H. pylori* nie je možná, je 20 mg raz denne.

Odporúčaná dávka na liečbu žalúdočných vredov je 20 mg raz denne. Uzdravenie sa v prípade väčšiny pacientov pozoruje do štyroch týždňov. V prípade pacientov so žalúdočným vredom, ktorí nedostatočne reagujú na liečbu, sa odporúča dávka 40 mg raz denne a uzdravenie sa zvyčajne dosiahne do ôsmich týždňov. Odporúčaná dávka na prevenciu relapsu v prípade pacientov so žalúdočným vredom, ktorí dostatočne nereagujú na liečbu, je 20 mg raz denne.

Odporúčaná dávka na liečbu žalúdočných a dvanástnikových vredov spojených s nesteroidnými protizápalovými liekmi je 20 mg raz denne. Uzdravenie sa v prípade väčšiny pacientov pozoruje do štyroch týždňov. Odporúčaná dávka na prevenciu žalúdočných alebo dvanástnikových vredov súvisiacich s nesteroidnými protizápalovými liekmi v prípade rizikových pacientov (vek > 60, predchádzajúca anamnéza žalúdočných a dvanástnikových vredov alebo krvácanie v hornej časti gastrointestinálneho traktu) je 20 mg raz denne.

Pokiaľ ide o likvidáciu *H. pylori* v prípade peptických vredov, navrhuje sa niekoľko terapií zahŕňajúcich trojitý režim (Losec plus dve antibiotiká). Tieto terapie sú založené na uznávaných údajoch a v súčasnosti sú potvrdené ako najúčinnjšie kombinácie umožňujúce liečebné alternatívy podľa miestnych potrieb a klinickej praxe. Pri voľbe antibiotík by sa mala zväžiť tolerancia lieku v prípade jednotlivých pacientov, a to v súlade s vnútroštátnymi, regionálnymi a miestnymi vzorcami rezistencie a usmerneniami týkajúcimi sa liečby. Výbor CHMP usúdil, že dvojité terapie sú menej účinné ako trojité terapie, ale dvojité terapie by sa mali zväžiť v prípadoch, keď známa precitlivosť vylučuje použitie akejkoľvek trojkombinácie.

Pokiaľ ide o liečbu Zollingerovho-Ellisonovho syndrómu, dávku treba individuálne upraviť a liečba má pokračovať, kým je klinicky indikovaná. Odporúčaná úvodná dávka je 60 mg denne. Všetci pacienti so závažným ochorením a s neadekvátnou reakciou na iné terapie boli efektívne kontrolovaní, pričom viac ako 90 % pacientov pokračovalo v užívaní dávok 20 – 120 mg denne. Keď dávka prekročí 80 mg denne, mala by sa rozdeliť a podávať dvakrát denne.

Dávkovanie v prípade detí: kapsula a tableta

Výbor CHMP schválil špecifické dávkovanie a odporúčania pre dĺžku liečby pre jednotlivé indikácie pre pediatrických pacientov, pričom sa zohľadnil vek pacientov (≥ 1 rok, ≥ 2 roky a deti staršie ako 4 roky a dospievajúci) a ich hmotnosť. V prípade detí starších ako 4 roky a dospievajúcich liečených na dvanástnikové vredy zapríčinené mikroorganizmom *H. pylori* by sa pri voľbe vhodnej kombinovanej liečby malo zohľadniť oficiálne vnútroštatne, regionálne a miestne usmernenie týkajúce sa bakteriálnej rezistencie, dĺžky liečby a náležitého používania antibakteriálnych liekov.

Prášok na infúziu a prášok na injekciu

Výbor CHMP považoval intravenózne zmesi za alternatívy perorálnej liečby pre dospelých pacientov, keď použitie perorálnych liekov nie je vhodné. Pre väčšinu indikácií sa odporúča dávka 40 mg denne, hoci v prípade pacientov so Zollingerovým-Ellisonovým syndrómom je odporúčaná úvodná dávka 60 mg denne. Súhrn charakteristických vlastností lieku tiež poskytuje usmernenie pre úpravy dávok a praktické rady o podávaní týchto zmesí. Skúsenosti s použitím intravenózných zmesí lieku Losec v prípade pediatrických pacientov sú obmedzené, ale nepredpokladajú sa žiadne konkrétne problémy spojené s bezpečnosťou.

Osobitné skupiny pacientov: všetky zmesi

Pokiaľ ide o osobitné skupiny pacientov, úprava dávky nie je v prípade pacientov s narušenou funkciou obličiek potrebná, pretože omeprazol sa takmer úplne metabolizuje prostredníctvom CYP450, a preto narušená funkcia obličiek neovplyvňuje farmakokinetiku. V prípade pacientov s narušenou funkciou pečene však denná dávka 10 – 20 mg môže byť dostatočná. V prípade starších pacientov (> 65 rokov) nie je potrebné upravovať dávku.

Časť 4.3 - Kontraindikácie

Bolo hlásené, že omeprazol vytvára interakcie s niektorými antiretrovírusovými liekmi. Zvýšené pH žalúdka počas liečby omeprazolom môže ovplyvniť absorpciu, kým na iných možných interakčných mechanizmoch sa podieľa CYP2C19. V súhrne charakteristických vlastností lieku sa preto uvádza, že súbežné podávanie atazanaviru a nelfinaviru s inhibítormi protónovej pumpy sa neodporúča a ak sa súbežné podávanie považuje za nevyhnutné, odporúča sa pozorné klinické sledovanie spolu so zvýšením dávky antiretrovírusového lieku, lebo v prípade súbežného podávania s omeprazolom sa znižujú plazmatické hladiny nelfinaviru a atazanaviru. Súbežné podávanie nelfinaviru je kontraindikované a súbežné podávanie atazanaviru sa neodporúča.

Hoci údaje z literatúry jasne naznačujú, že medzi rôznymi substituovanými benzimidazolmi nevzniká skrížená reaktivita, existujú údaje, z ktorých vyplýva podozrenie na skríženú reaktivitu. Výbor CHMP vzhľadom na vysoké potenciálne riziko pre pacientov prijal výrok o kontraindikovanom použití v prípade pacientov precitlivených na omeprazol, substituované benzimidazoly alebo na niektorú z pomocných látok lieku.

Časť 4.4 – Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Do súhrnu charakteristických vlastností lieku bolo zahrnuté upozornenie, že pred liečbou by sa mal určiť stav *H. pylori*. Použitie endoskopie a/alebo röntgenu v prípade vredov spojených s kyselinou už nie je potrebné vzhľadom na súčasnú prax a zmienka o týchto technikách sa preto vypustila. Pridal sa výrok o potenciálne zvýšenej alebo zníženej absorpcii účinných látok a absorpcii závislej od pH žalúdka v dôsledku zníženej vnútrožalúdočnej kyslosti. V súhrne charakteristických vlastností lieku sa tiež uvádza, že pomer prínosu a rizika liečby omeprazolom v podmienkach udržiavacej liečby by sa mal neustále prehodnocovať a že pacienti by mali byť pod pravidelným dohľadom, najmä keď sa prekročí doba liečby 1 rok.

Výbor CHMP usúdil, že v súhrne charakteristických vlastností lieku by sa mal spomenúť zvýšený

výskyt gastrointestinálnych bakteriálnych infekcií zapríčinených zníženou kyslosťou žalúdka. Uvádza sa salmonela a kampylobakter; zmienka o infekciách zapríčinených mikroorganizmom *C. difficile* sa však odstránila, pretože z dostupných údajov sa neurčil možný príčinný vzťah medzi infekciou zapríčinenou mikroorganizmom *C. difficile* a používaním inhibítorov PPI.

Výbor CHMP bol toho názoru, že dlhodobá inhibícia kyseliny pomocou inhibítorov PPI môže podporovať malabsorpciu vitamínu B12 a pridal upozornenie, že omeprazol môže znížiť absorpciu vitamínu B12, čo treba v prípade dlhodobo liečených pacientov zohľadniť.

Výbor CHMP vyhodnotil potenciálnu interakciu omeprazolu-klopidogrelu a usúdil, že upozornenie je opodstatnené vzhľadom na potenciálnu závažnosť pozorovaných nežiaducich udalostí. Výbor CHMP po porade s kardiovaskulárnou podskupinou Pracovnej skupiny pre účinnosť potvrdil, že medzi inhibítormi CYP2C19 a klopidogrelom sa pozoruje farmakokinetická a farmakodynamická interakcia, hoci klinický dôsledok tohto zistenia nie je jasný. V súhrne charakteristických vlastností lieku sa preto uvádza, že omeprazol je inhibítorom CYP2C19 a že z výskumných a klinických štúdií boli hlásené nezhodné údaje o klinických dôsledkoch farmakokinetickej a farmakodynamickej interakcie v súvislosti so závažnými kardiovaskulárnymi udalosťami. Súbežné použitie omeprazolu a klopidogrelu sa preto neodporúča.

Časť 4.5 – Liekové a iné interakcie – všetky zmesi

Táto časť bola prepísaná, aby bola čitateľnejšia, pričom možné interakcie sa zoradili do skupín, čo zvýšilo viditeľnosť najzávažnejších klinických dôsledkov a naznačilo rozsah účinkov interakcií. Interakcia s takrolimom a fenytoínom sa zachovala a odporučilo sa sledovanie, ale interakcia s metotrexátom sa považovala za neodôvodnenú. Treba sa vyhýbať súbežnému používaniu s posakonazolom a erlotinibom.

Časť 4.6: Gravidita a laktácia – všetky zmesi

Výbor CHMP usúdil, že informácie o skúsenostiach ľudí sú dostatočné na to, aby sa uviedlo, že vylučovanie omeprazolu do mlieka je nepatrné a dieťa pravdepodobne neovplyvní. Z údajov epidemiologických štúdií o použití lieku Losec počas gravidity nevyplývajú žiadne nežiaduce účinky a výbor CHMP usúdil, že omeprazol sa môže používať počas gravidity.

Časť 4.7: Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje – všetky zmesi

Výbor CHMP poznamenal, že hoci liek Losec pravdepodobne neovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, pri užívaní lieku Losec sa pozorovali závraty a poruchy zraku, a uviedol, že pacienti, ktorí majú tieto nežiaduce reakcie na liek, by nemali viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

Časť 4.8 – Nežiaduce účinky

V tejto časti sa uvádzajú zistené nežiaduce reakcie na liek alebo podozrenie na takéto reakcie. Pri žiadnej z týchto reakcií sa nepreukázala súvislosť s dávkou a tieto reakcie sa klasifikujú podľa frekvencie. V súhrne charakteristických vlastností lieku sa uvádza, že skúsenosti s bezpečnosťou v rámci klinických skúšok skúmajúcich tablety a kapsuly dokazujú, že profil nežiaducich udalostí v prípade detí do 16 rokov je zvyčajne rovnaký ako v prípade dospelých, ktorí boli liečení krátkodobo aj dlhodobo, a že nie sú dostupné dlhodobé údaje o účinkoch lieku na dospievanie a rast.

Časť 4.9 - Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne závažné následky po predávkovaní omeprazolom, a preto nie je potrebná ani sa neodporúča žiadna konkrétna liečba. Výrok „symptomatická liečba“ predstavuje určité usmernenie pre lekára o tom, ako liečiť predávkovanie. Pre infúziu a injekčnú formu bolo pridané ďalšie znenie o tom, že nadmerné dávky podľa klinických štúdií nevedli k žiadnym nežiaducim reakciám súvisiacim s dávkou.

Časť 5.1: Farmakodynamické vlastnosti

Výbor CHMP diskutoval o súvislosti omeprazolu a výskytu fraktúry kostí/bedra v prípade starších pacientov, najmä v prípade pacientov postihnutých osteoporózou. Výbor CHMP usúdil, že informácie, ktoré sú v súčasnosti dostupné, nie sú dostatočné na uvedenie upozornenia v súhrne charakteristických vlastností lieku, ale v dôsledku vzniknutých výhrad sa vyhodnotí výsledok epidemiologickej štúdie o riziku pádu a fraktúr, ktorú navrhol držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh, aby sa určili dôsledky pre súhrn charakteristických vlastností lieku Losec.

Časť 5.2 – Farmakokinetické vlastnosti

Výbor CHMP zaregistroval údaje dokazujúce, že omeprazol nezvyšuje výskyt ani závažnosť vedľajších účinkov v prípade pacientov so slabým metabolizmom a usúdil, že hoci pacienti so slabým metabolizmom majú päť až desaťnásobne vyššiu priemernú AUC ako osoby s funkčným enzýmom CYP2C19, neexistuje žiadny dôkaz, že pacienti so slabým metabolizmom CYP2C19 majú zvýšené riziko pri liečbe omeprazolom v odporúčaných dávkach.

VOENOPREDAJNÉ LIEKY: LIEK LOSEC 10 A 20 MG TABLETY (VOENOPREDAJNÝ LIEK)

Pôvodná liečba ochorenia GERD sa riadi prístupom založeným na symptómoch; môže sa použiť empirická skúška potlačenia tvorby kyseliny. Diagnózu ochorenia GERD umožňujú symptómy, ktoré adekvátne reagujú na lieky potláčajúce tvorbu kyseliny a vracajú sa po prerušení liečby. Výbor CHMP usúdil, že dostupné vedecké informácie dostatočne dokazujú účinnosť omeprazolu pri liečbe pálenia záhy a refluxu kyseliny a jeho lepšiu účinnosť v porovnaní s placebom, najmä pri krátkodobom používaní voľnopredajného lieku v dávke 20 mg denne. Výbor CHMP tiež usúdil, že literatúra a dlhodobé skúsenosti z obdobia po uvedení lieku na trh poskytujú dostatočný dôkaz, že omeprazol v dávke 20 mg denne predstavuje bezpečné dávkovanie počas 14 dní. Právny status lieku Losec ako „lieku, výdaj ktorého nie je viazaný na lekársky predpis“ sa považoval za stav, ktorý je v súlade s usmerneniami EK pre zmeny klasifikácie pre dodávanie liekov na humánne použitie. Známy profil bezpečnosti omeprazolu potvrdzuje neprítomnosť priameho alebo nepriameho nebezpečenstva pre ľudské zdravie a bezpečnostné opatrenia obmedzujúce používanie lieku na liečbu trvajúcu 2 týždne sa považujú za prijateľné. Výbor CHMP dospel k záveru, že omeprazol je vhodný liek na zmiernenie pálenia záhy a kyslej regurgitácie v podmienkach voľnopredajného lieku za predpokladu, že pacient dodržiava odporúčané dávkovanie a liek používa správne, ako sa uvádza v súhrne charakteristických vlastností lieku a v písomnej informácii pre používateľov.

Harmonizácia súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľov pre voľnopredajný liek

Súhrn charakteristických vlastností lieku a písomná informácia pre používateľov lieku Losec ako voľnopredajného lieku sa harmonizovali so súhrnom charakteristických vlastností lieku a s písomnou informáciou pre používateľov pre lieky, výdaj ktorých je viazaný na lekársky predpis. Pokiaľ ide o časť 4.1, výbor CHMP prijal nasledujúcu harmonizovanú indikáciu:

„Liek Losec gastrorezistentné tablety je indikovaný na liečbu symptómov refluxu (napr. pálenie záhy, kyslá regurgitácia) v prípade dospelých“

Výbor CHMP poznamenal, že údaje zo štúdie dokazujú, že dávka 20 mg raz denne vytvára silnejšiu a konzistentnejšiu inhibíciu ako nižšie dávky, a preto schválil maximálnu dennú dávku 20 mg. Samoliečba by sa mala obmedziť maximálne na dobu 14 dní a pacient by mal byť upozornený, aby v prípade pretrvávajúcich symptómov vyhľadal lekára. Pacienti s narušenou funkciou pečene by sa mali poradiť s lekárom skôr ako začnú užívať liek Losec. Zmiernenie symptómov po začatí liečby pomocou inhibítorov PPI môže nejaký čas trvať, a preto bol tiež pridaný výrok informujúci pacientov, že môže trvať 2 – 3 dni, kým sa symptómy zlepšia. Tento produkt sa v súlade s indikáciou nemá používať v prípade detí.

Bola pridaná informácia o potrebe pravidelného dohľadu pri prekročení doby liečby jeden rok a o tom, že pacienti s dlhodobými rekurentnými symptómami nedostatočného trávenia alebo pálenia záhy by mali pravidelne navštevovať lekára, najmä pacienti starší ako 55 rokov, pretože stúpajúci vek je rizikovým faktorom vzniku žalúdočných porúch. Pacienti sú tiež upozornení, aby sa poradili s lekárom, ak v mali minulosti žalúdočný vred alebo ak podstúpili gastrointestinálnu operáciu, v prípade žltacky, narušenej funkcie pečene alebo ochorenia pečene a ak sú najmenej 4 týždne nepretržite liečení na symptómy nedostatočného trávenia alebo pálenia záhy. Pacientom sa tiež odporúča, aby omeprazol neužívali preventívne. Pokiaľ ide o interakciu s klopidogrelom, ak pacienti užívajú klopidogrel, mali by o tom informovať svojho lekára alebo lekárnik v súlade s odporúčaním pre liek výlučne na lekárske predpis.

KVALITA – MODUL 3

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil návrh na harmonizáciu modulu kvality. Navrhnuté harmonizácie sa týkajú najmä liekového produktu a držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil uspokojivé informácie o vzhľade, polymorfizmoch, špecifikáciách a stabilite látok lieku (horečnatá soľ omeprazolu pre tablety MUPS, omeprazol pre kapsuly a sodná soľ omeprazolu pre injekciu a infúziu). Boli tiež predložené príslušné informácie o liekovom produkte, ktoré zahŕňali fyzický vzhľad, výrobu, špecifikáciu, stabilitu, čas použiteľnosti a uchovávanie. Bolo však potrebných niekoľko vysvetlení pre všetky zmesi, najmä v súvislosti s časťami týkajúcimi sa výroby, kontroly liekového produktu, uzatváracieho systému kontajnera a stability. Výbor CHMP po preskúmaní údajov prijal harmonizovaný modul 3 a zohľadnil záväzky držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh predložiť v máji 2010 aktualizáciu modulu 3.

ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNENÍ V SÚHRNE CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENÍ NA OBALE A PÍSOMNEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV

Výbor CHMP na základe vyhodnotenia návrhu a odpovedí držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh a na základe diskusií v rámci výboru prijal harmonizované súbory dokumentov obsahujúcich informácie o produkte pre rôzne formy lieku Losec a súvisiace názvy, pričom zohľadnil liekové formy a rozlišoval medzi liekmi, ktorých výdaj je viazaný na lekársky predpis, a liekmi, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis. Boli harmonizované najmä indikácie a s nimi súvisiace odporúčania týkajúce sa dávkovania. Bol tiež prijatý harmonizovaný modul 3. Schválili sa záväzky držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh uvedené v písomnom záväzku zo 14. decembra 2009. Výbor CHMP sa na základe uvedených skutočností domnieva, že pomer prínosu a rizika lieku Losec je priaznivý a harmonizované dokumenty obsahujúce informácie o produkte sú vhodné na schválenie.

Keďže

- dôvodom tohto konania bola harmonizácia súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia na obale a písomnej informácie pre používateľov,
- súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie na obale a písomná informácia pre používateľov, ktoré navrhli držiteľia povolenia na uvedenie lieku na trh, sa hodnotili na základe predloženej dokumentácie a vedeckej diskusie v rámci výboru,

Výbor CHMP odporučil zmeniť a doplniť povolenia na uvedenie lieku na trh, ktorých súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie na obale a písomná informácia pre používateľov sú uvedené v prílohe III pre liek Losec a súvisiace názvy (pozri prílohu I). Podmienky udelenia povolení na uvedenie lieku na trh sú uvedené v prílohe IV.