

## **DODATEK II**

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH  
ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODILA ZA UPORABO, KI JIH JE  
PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

## ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

### SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA LOSEC IN Z NJIM POVEZANIH IMEN (GLEJTE DODATEK I)

Zdravilo Losec (omeprazol) je bilo vključeno na seznam zdravil za usklajevanje povzetkov glavnih značilnosti zdravila, zato je bil sprožen napotitveni postopek, da bi se razrešile razlike med nacionalno odobrenimi povzetki glavnih značilnosti zdravila v Evropi in da bi se ti uskladili. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je ob tej priložnosti uskladil tudi 3. modul. Obseg napotitve je obsegal vse licence, tj. zdravila za izdajo na recept in zdravila za izdajo brez recepta. Trenutno so v prometu štiri različne formulacije zdravila Losec: gastrorezistentne tablete, kapsule, prašek za raztopino za infundiranje in prašek za raztopino za injiciranje. Kot zdravilo za izdajo brez recepta so na voljo tudi tablete Losec MUPS (večodmerni peletni sistem). Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal 5 ločenih povzetkov glavnih značilnosti zdravila: enega za kapsule 10 mg, 20 mg in 40 mg; enega za tablete 10 mg, 20 mg in 40 mg, enega za prašek za infundiranje 40 mg, enega za prašek za injiciranje 40 mg in enega za tablete 10 mg in 20 mg brez recepta. S tem predlogom bi tablete in kapsule na recept imele enake indikacije za vse jakosti (biološka enakovrednost med tabletami in kapsulami enake jakosti je bila dokazana) kot tudi raztopini za infundiranje in injiciranje. Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki se izdaja brez recepta, se bo najbolj razlikoval v indikacijah, odmerjanju in opozorilih.

Omeprazol je substituiran benzimidazol, ki spada v terapevtsko skupino zaviralcev protonske črpalke. Daje se kot predzdravilo. Omeprazol specifično in v odvisnosti od odmerka zavira želodčno H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPazo (protonsko črpalko) in s tem zavira prenos H<sup>+</sup> ionov v želodčno svetlino, ki je odgovorna za izločanje kisline v parietalnih celicah želodca.

#### OBLIKE NA RECEPT

#### **Poglavje 4.1 – Terapevtske indikacije pri odraslih – kapsule in tablete**

CHMP je ovrednotil predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ob upoštevanju trenutnih nacionalnih povzetkov glavnih značilnosti zdravila ter strokovnega znanja. Razpravljal je o indikacijah za vsako posamezno zdravstveno stanje. Razpravljal in utemeljeval je tudi profilaktično uporabo zdravila Losec, ki se razlikuje od terapevtskih indikacij.

##### *a) „Zdravljenje simptomatske gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB)“*

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal, da sta razjedi na dvanajstniku in želodcu prisotni pri posameznih indikacijah, ločeno od indikacije GERB. Čeprav se definicije, kaj predstavlja tipično refluksno bolezen, razlikujejo, na splošno GERB velja za bolnike s simptomi, ki nakazujejo refluks ali njegove zaplete, vendar ne nujno z vnetjem požiralnika. Glavna simptoma, povezana z GERB, sta zgaga in regurgitacija. Zadnje smernice kot najpomembnejšo komponento za diagnozo GERB navajajo simptome. Najpogostejše in najučinkovitejše zdravljenje peptičnega ezofagitisa ali simptomatske GERB je zmanjšanje izločanja želodčne kisline bodisi z blokatorji H<sub>2</sub> bodisi z zaviralci protonske črpalke, zato je CHMP menil, da je to indikacijo možno odobriti.

##### *b) „Zdravljenje refluksnega ezofagitisa“ in „Dolgotrajno obvladovanje pri bolnikih z ozdravljenim refluksnim ezofagitisom“*

Refluksni ezofagitis nastane zaradi kombinacije čezmernega gastroezofagealnega refluksa želodčnega soka in okvarjenega ezofagealnega očistka refluksata. Verjetnost pojava simptomov refluksa ali poškodb ezofagealnega epitela je funkcija kvantitativne nenormalnosti števila refluksnih dogodkov in/ali ezofagealni izpostavitvi kislini. Zdravljenje refluksnega ezofagitisa obsega zmanjšanje izločanja kisline in zaviralci protonske črpalke se trenutno štejejo za najučinkovitejše zdravljenje te bolezni. Zato je CHMP menil, da je to indikacijo možno odobriti.

##### *c) „Zdravljenje razjed dvanajstnika“ in „Preprečevanje ponovitve razjed dvanajstnika“*

Indikacijo za razjede, negativne za *H. pylori*, so ločili od indikacije za sočasno okužbo s *H. pylori*. Pregledali so razpoložljivo literaturo v zvezi s preprečevanjem ponovitve razjede dvanajstnika,

negativne za *H. pylori*. Preprečevanje ponovitve za *H. pylori* negativne razjede dvanajstnika in razjede želodca je indicirano pri tako imenovanih „idiopatskih razjedah“. Ker je takšne razjede težko zdraviti in ker so povezane s pogostejšimi in resnejšimi zapleti, je preprečevanje ponovitve utemeljen ukrep. CHMP je štel, da je preprečevanje ponovitve razjed dvanajstnika, negativnih za *H. pylori*, zadostno dokazano, zato je menil, da je te indikacije možno odobriti.

d) „Zdravljenje razjed želodca“ in „Preprečevanje ponovitve razjed želodca“

Indikacije razjed želodca so ločili od indikacij razjed dvanajstnika ter od razjed zaradi nesteroidnih protivnetnih zdravil in za *H. pylori* pozitivnih razjed. Razjede želodca se lahko pri starostnikih nahajajo v bolj proksimalnem delu želodca kot pri mlajših bolnikih. Proksimalne razjede želodca so pogosto večje, se počasneje zdravijo in so bolj nagnjene k ponovitvam. Takšne razjede so tudi povezane z večjo pogostostjo možnih zapletov s smrtnim izidom. Zato je preprečevanje ponovitve razjed želodca utemeljen ukrep. CHMP je menil, da je preprečevanje ponovitve razjed želodca, negativnih za *H. pylori*, zadostno dokazano, zato je menil, da je te indikacije možno odobriti.

e) „Zdravljenje razjed želodca in dvanajstnika, povezanih z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili“, in „Preprečevanje razjed želodca in dvanajstnika, povezanih z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, pri bolnikih s tveganjem“

V zvezi s preprečevanjem razjed želodca in dvanajstnika ter gastroduodenalnih erozij, povezanih z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili pri bolnikih s tveganjem, je preprečevanje nastanka razjede pri uporabnikih nesteroidnih protivnetnih zdravil, ki so izpostavljeni tveganju, utemeljen ukrep glede na visoko pojavnost, ki še narašča. Preprečevanje razjed se trenutno redno začneja pri številnih bolnikih, ki jemljejo nesteroidna protivnetna zdravila. Dokazano je bilo, da so zaviralci protonske črpalke učinkovitejši od antagonistov  $H_2$  v smislu ozdravitve gastroduodenalne razjede v povezavi z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, če zdravljenja z njimi ni mogoče prekiniti. Zaviralci protonske črpalke so učinkoviti tudi za primarno preprečevanje razjed, povezanih z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili. CHMP je menil, da je preprečevanje razjed zaradi nesteroidnih protivnetnih zdravil zadostno dokazano, zato je menil, da je te indikacije možno odobriti. Vendar sta peptična razjeda in erozija drugačna klinična pojava. Peptične razjede so povezane z večjim tveganjem zapletov v zgornjih prebavilih, kot so krvavitve, vendar to ne velja za površinske erozije, ki jih pogosto opazimo med zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili. CHMP je menil, da na podlagi razpoložljivih podatkov ni mogoče zaključiti, ali je zdravljenje z zaviralci protonske črpalke koristno za bolnike, ki imajo samo erozije. Omembo erozije so zato izbrisali iz indikacije.

f) „Eradikacija *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) pri bolnikih s peptičnimi razjedami v kombinaciji z ustreznimi antibiotiki“

CHMP je menil, da bi morali v skladu s skoraj vsemi obstoječimi smernicami pri vseh bolnikih z erozijami ali razjedami, ki so povezane z okužbo s *H. pylori*, opraviti eradikacijo tega organizma. To priporočilo temelji na obsežnih podatkih, ki kažejo, da ozdravitev okužb s *H. pylori* zmanjša ponovitev razjede in zaplete, kot je krvavitev. Dodatni podatki o priporočenih kombinacijah antibiotikov so navedeni v poglavju 4.2. CHMP je menil, da je to indikacijo možno odobriti.

g) *Dispepsija, povezana s kislino*

CHMP je ugotovil, da zgaga ni bila vključena v definicijo dispepsije, kakor jo je opredelil mednarodni odbor kliničnih raziskovalcev (Rimski odbor III). Poleg tega imajo antagonisti receptorjev  $H_2$  hitrejši učinek. Na osnovi evropskih smernic in literature ter zaradi pomanjkanja študij z jasnimi zaključki, ki bi bile pomembne za to indikacijo, sta bili ta indikacija ter z njo povezano odmerjanje izbrisani iz predlaganega usklajenega povzetka glavnih značilnosti zdravila.

h) „Zdravljenje Zollinger-Ellisonovega sindroma“

Indikacija za zdravljenje Zollinger-Ellisonovega sindroma je že usklajena v EU, zato je CHMP menil, da je to indikacijo možno odobriti.

i) *Bolniki, ki so v tveganju za aspiracijo želodčne vsebine med splošno anestezijo/profilaksa aspiracije kisline*

CHMP je menil, da je ta indikacija podobna kemijski pljučnici (ki jo med drugim povzroči aspiracija želodčne kisline). Ta indikacija na splošno ni sprejeta in različne smernice o zdravljenju/preprečevanju

kemijske pljučnice ne priporočajo uporabe zaviralcev protonске črpalke za zdravljenje te pljučnice. Podatki, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom niso zadostno podprli predlagane indikacije in čeprav v teh študijah ni bilo nepričakovanih ali novih varnostnih zadržkov, je CHMP menil, da je ta indikacija nesprejemljiva zaradi nedokazane učinkovitosti. Iz usklajenega povzetka glavnih značilnosti zdravila so umaknili indikacijo in z njo povezano odmerjanje.

#### **Poglavje 4.1 – Terapevtske indikacije pri otrocih – kapsule in tablete**

CHMP se je strinjal z naslednjimi indikacijami za otroke v skladu z izidom izmenjave vrednotenj pediatričnih podatkov v EU:

*Otroci, starejši od 1 leta in s telesno maso  $\geq 10$  kg*

- *zdravljenje refluksnega ezofagitisa;*
- *simptomatsko zdravljenje zgage in regurgitacije kisline pri gastroezofagealni refluksni bolezni.*

*Otroci, starejši od 4 let, in mladostniki;*

- *zdravljenje razjede dvanajstnika zaradi *H. pylori* v kombinaciji z antibiotiki.*

#### **Poglavje 4.1 – Terapevtske indikacije pri odraslih – prašek za injiciranje in prašek za infundiranje**

Indikacije za intravensko uporabo so bile že v večji meri usklajene. Po razpravi o različnih obstoječih besedilih v nacionalnih povzetkih glavnih značilnosti zdravila in ugotovitvi, da je izkušen z uporabo intravenskih formulacij zdravila Losec pri otrocih malo, je CHMP kot alternativo peroralnemu zdravljenju sprejel naslednje usklajene indikacije za intravensko uporabo zdravila Losec pri odraslih bolnikih:

- *zdravljenje razjed dvanajstnika,*
- *preprečevanje ponovitev razjed dvanajstnika,*
- *zdravljenje razjed želodca,*
- *preprečevanje ponovitev razjed želodca,*
- *eradikacija *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) pri bolnikih s peptičnimi razjedami v kombinaciji z ustreznimi antibiotiki,*
- *zdravljenje razjed želodca in dvanajstnika, ki so povezane z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili,*
- *preprečevanje razjed želodca in dvanajstnika, ki so povezane z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, pri bolnikih s tveganjem,*
- *zdravljenje refluksnega ezofagitisa,*
- *dolgotrajno obvladovanje pri bolnikih z ozdravljenim refluksnim ezofagitisom,*
- *zdravljenje simptomatske gastroezofagealne refluksne bolezni,*
- *zdravljenje Zollinger-Ellisonovega sindroma.*

#### **Poglavje 4.2 – Odmerjanje in način uporabe**

V zvezi z načinom uporabe kapsul in tablet pri bolnikih s težavami pri požiranju se je CHMP na osnovi študij in vivo (biološka enakovrednost) in študij in vitro o vnosu dispergiranih/suspendiranih tablet/zrn peroralnih farmacevtskih oblik strinjal, da lahko kapsule odpremo in vsebino pogoltne. Drugače pa lahko bolniki kapsulo sesajo in pelete pogoltnejo z vodo. CHMP se je strinjal, da razpoložljivi podatki o uporabi tablet MUPS neposredno po zajtrku z visoko vsebnostjo maščob kažejo zakasnjeno ali zmanjšano absorpcijo omeprazola. Čeprav ta interakcija s hrano verjetno nima kliničnega pomena, je utemeljeno priporočilo, da je bolje, če se zdravilo Losec vzame brez hrane.

Odmerjanje pri odraslih bolnikih: kapsula ali tableta

Priporočeni odmerek za zdravljenje simptomatske gastroezofagealne refluksne bolezni je 20 mg na dan. Bolniki se lahko zadostno odzovejo na odmerek 10 mg na dan, zato je morda treba individualno

prilagajati odmerek. Če v štirih tednih zdravljenja z 20 mg dnevno ne pride do obvladanja simptomov, so potrebne dodatne preiskave.

Priporočeni odmerek za zdravljenje refluksnega ezofagitisa je 20 mg enkrat na dan. Pri večini bolnikov do ozdravitve pride v štirih tednih. Pri bolnikih s hudim ezofagitisom je priporočeni odmerek 40 mg enkrat na dan. Ozdravitev ponavadi dosežemo v osmih tednih. Priporočeni odmerek za dolgotrajno obvladovanje pri bolnikih z ozdravljenim refluksnim ezofagitisom je 10 mg enkrat na dan.

Priporočeni odmerek za zdravljenje razjed dvanajstnika je 20 mg enkrat na dan. Pri večini bolnikov pride do ozdravitve v dveh tednih. Pri bolnikih s slabim odzivom razjede dvanajstnika je priporočeni odmerek 40 mg enkrat na dan. Ozdravitev ponavadi dosežemo v štirih tednih. Priporočeni odmerek za preprečevanje ponovitve razjede dvanajstnika pri bolnikih, ki so negativni za *H. pylori*, ali ko eradikacija *H. pylori* ni možna, je 20 mg enkrat dnevno.

Priporočeni odmerek za zdravljenje razjed želodca je 20 mg enkrat na dan. Pri večini bolnikov do ozdravitve pride v štirih tednih. Pri bolnikih s slabim odzivom razjede želodca je priporočeni odmerek 40 mg enkrat na dan. Ozdravitev ponavadi dosežemo v osmih tednih. Priporočeni odmerek za preprečevanje ponovitve pri bolnikih s slabim odzivom razjede želodca je 20 mg enkrat na dan.

Priporočeni odmerek za zdravljenje razjed želodca in dvanajstnika, ki so povezane z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, je 20 mg enkrat na dan. Pri večini bolnikov do ozdravitve pride v štirih tednih. Priporočeni odmerek za zdravljenje razjed želodca in dvanajstnika, ki so povezane z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, pri bolnikih v tveganju (starost > 60, anamneza razjed želodca in dvanajstnika ali krvavitev v zgornjih prebavilih), je 20 mg enkrat na dan.

V zvezi z eradikacijo *H. pylori* pri bolnikih s peptičnimi razjedami so bila predlagana številna tritirna zdravljenja (zdravilo Losec in dva antibiotika). Ta temeljijo na uveljavljenih podatkih in so trenutno potrjena kot najbolj učinkovite kombinacije. Omogočajo različne možnosti zdravljenja glede na lokalne potrebe in klinično prakso. Pri izbiri antibiotikov je treba upoštevati bolnikovo prenašanje zdravila ter nacionalne, regionalne ter lokalne vzorce odpornosti in smernice za zdravljenje. CHMP meni, da so dvotirna zdravljenja manj učinkovita kot tritirna zdravljenja, vendar so možna izbira v primerih, ko znana preobčutljivost izključuje uporabo vseh tritirnih kombinacij.

Odmerek za zdravljenje Zollinger-Ellisonovega sindroma je treba prilagoditi posameznemu bolniku. Zdravljenje naj traja, dokler je klinično indicirano. Priporočeni začetni odmerek je 60 mg na dan. Hudo bolezen z neustreznim odzivom na druga zdravljenja so učinkovito obvladovali pri vseh bolnikih in pri več kot 90 % bolnikov so ohranili odmerke 20–120 mg na dan. Če odmerek preseže 80 mg na dan, ga je treba razdeliti in vzeti dvakrat na dan.

Odmerjanje pri otrocih: kapsula ali tableta

CHMP se je strinjal s specifičnimi priporočili o odmerjanju in trajanju zdravljenja za vsako posamezno indikacijo pri otrocih, pri čemer se upošteva starost (starost  $\geq$  1 leto, starost  $\geq$  2 leti ter otroci, starejši od 4 let, in mladostniki) in telesna masa bolnika. Pri otrocih, starejših od 4 let, in mladostnikih, ki se zdravijo zaradi razjede dvanajstnika zaradi *H. pylori*, je treba pri izbiri ustrezne kombinirane terapije upoštevati uradne nacionalne, regionalne in lokalne smernice o odpornosti bakterij, trajanju zdravljenja in ustrezni uporabi protibakterijskih zdravil.

Prašek za infundiranje in prašek za injiciranje

CHMP je menil, da so i.v. formulacije alternative peroralnemu zdravljenju pri odraslih bolnikih, pri katerih je uporaba peroralnih zdravil neprimerna. Za večino indikacij se priporoča 40 mg odmerek, vendar je pri bolnikih z *Zollinger-Ellisonovim* sindromom priporočeni začetni odmerek 60 mg na dan. V povzetku glavnih značilnosti zdravila so tudi priporočila o prilagoditvah odmerka ter praktični nasveti o uporabi formulacij. Izkušnje z uporabo intravenskih formulacij zdravila Losec pri otrocih so omejene, vendar se ne napovedujejo specifični varnostni zadržki.

**Posebne skupine bolnikov: vse formulacije**

V zvezi s posebnimi populacijami bolnikov prilagajanje odmerka ni potrebno pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, saj CYP450 skoraj popolnoma presnovi omeprazol in zato okvarjeno delovanje ledvic ne vpliva na farmakokinetiko. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter pa lahko zadostuje dnevni odmerek 10–20 mg. Pri starostnikih (>65 let) prilagajanje odmerka ni potrebno.

### ***Poglavje 4.3 – Kontraindikacije***

Poročali so o interakcijah omeprazola z nekaterimi protiretrovirusnimi zdravili. Zvišan želodčni pH med zdravljenjem z omeprazolom morda vpliva na absorpcijo, drugi možni mehanizmi interakcije pa so prek CYP2C19. V povzetku glavnih značilnosti zdravila je zato navedeno, da sočasna uporaba atazanavirja in nelfinavirja z zaviralci protonske črpalke ni priporočljiva in da je v primeru, ko se sočasna uporaba šteje za neizogibno, priporočljivo skrbno klinično spremljanje skupaj s povečanjem odmerka protiretrovirusnega zdravila, saj se ravni nelfinavirja in atazanavirja med sočasno uporabo z omeprazolom znižajo. Sočasna uporaba nelfinavirja je kontraindicirana, sočasna uporaba atazanavirja pa ni priporočljiva.

Čeprav podatki iz literature jasno kažejo, da ni navzkrižne reaktivnosti med različnimi substituiranimi benzimidazoli, obstajajo tudi podatki, ki kažejo sum navzkrižne reaktivnosti. Zaradi velike možnosti tveganja za bolnike je CHMP sprejel izjavo o kontraindikaciji uporabe pri bolnikih, ki so preobčutljivi za omeprazol, substituirane benzimidazole ali katero koli pomožno snov.

### ***Poglavje 4.4 – Posebna opozorila in previdnostni ukrepi***

V povzetek glavnih značilnosti zdravila je bilo dodano opozorilo, da je treba pred zdravljenjem določiti status *H. pylori*. V skladu s trenutno prakso uporaba endoskopije in/ali rentgenskega slikanja v primerih razjed, povezanih s kislino, ni več potrebna, zato je bila omemba teh tehnik izvzeta. Vstavljena je bila izjava o možnem povečanju ali zmanjšanju absorpcije zdravilnih učinkovin z absorpcijo, odvisno od želodčnega pH, zaradi zmanjšane kislosti v želodcu. V povzetku glavnih značilnosti zdravila je omenjeno, da je treba razmerje koristi in tveganja vzdrževalnega zdravljenja z omeprazolom stalno pregledovati in bolnike redno nadzorovati, zlasti če je zdravljenje daljše od enega leta.

CHMP je menil, da je treba v povzetku glavnih značilnosti zdravila omeniti povečano pojavnost bakterijskih želodčnih okužb zaradi zmanjšane kislosti v želodcu. Omenjena sta *Salmonella* in *Campylobacter*, izbrisana pa je bila omemba okužb s *C. difficile*, saj razpoložljivi podatki ne dokazujejo možne vzročnosti med okužbo s *C. difficile* in uporabo zaviralcev protonske črpalke.

CHMP je tudi menil, da lahko podaljšano zaviranje kisline z zaviralci protonske črpalke spodbudi malabsorpcijo vitamina B12, in vstavil opozorilo, da lahko omeprazol zmanjša absorpcijo vitamina B12 in da je treba to upoštevati pri bolnikih z dolgotrajnim zdravljenjem.

CHMP je ovrednotil možno interakcijo med omeprazolom in klopidogrelom ter menil, da je opozorilo utemeljeno glede na možno resnost opaženih neželenih učinkov. Po posvetovanju s kardiovaskularno podskupino pri delovni skupini za učinkovitost je CHMP potrdil, da je ugotovljena farmakokinetična in farmakodinamična interakcija med zaviralci CYP2C19 in klopidogrelom, čeprav klinična posledica tega odkritja ni jasna. V povzetku glavnih značilnosti zdravila je zato navedeno, da je omeprazol zaviralec CYP2C19 in da so podatki iz opazovalnih in kliničnih študij kliničnih posledic farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij v smislu glavnih srčno-žilnih dogodkov nedosledni. Sočasna uporaba omeprazola in klopidogrela se zato odsvetuje.

### ***Poglavje 4.5 – Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij – vse formulacije***

To poglavje je bilo na novo napisano v bralcu prijaznejšem slogu z razvrstitvijo možnih interakcij v skupine, s povečanjem vidnosti najhujših kliničnih posledic in prikazom pomembnosti učinkov interakcije. Interakcija med takrolimusom in fenitoinom je bila ohranjena s priporočilom spremljanja, interakcija z metotraksatom pa se je štela za neutemeljeno. Preprečiti je treba sočasno uporabo posakonazola in erlotiniba.

#### ***Poglavje 4.6: Nosečnost in dojenje – vse formulacije***

CHMP je menil, da obstajajo zadostni podatki o izkušnjah pri človeku za navedbo, da je izločanje omeprazola v materinem mleku majhno in malo verjetno vpliva na otroka. Podatki iz epidemioloških študij uporabe zdravila Losec med nosečnostjo ne kažejo neželenih učinkov, zato je CHMP menil, da se omeprazol lahko uporabi med nosečnostjo.

#### ***Poglavje 4.7: Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji – vse formulacije***

CHMP je ugotovil, da čeprav zdravilo Losec verjetno ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, so zaradi opažene omotice in motnje vida pri uporabi tega zdravila navedli, da bolniki s temi neželenimi reakcijam ne smejo voziti ali upravljati s stroji.

#### ***Poglavje 4.8 – Neželeni učinki***

V tem poglavju so navedene ugotovljene neželene reakcije in sumi nanje. Za noben neželeni učinek ni bilo ugotovljeno, da bi bil odvisen od odmerka. Reakcije so razvrščene po pogostnosti. V povzetku glavnih značilnosti zdravila je navedeno, da so za tablete in kapsule v kliničnem preskušanju varnosti ugotovili, da je profil neželenih učinkov pri otrocih do 16 leta starosti na splošno enak kot pri odraslih na kratkotrajnem in dolgotrajnem zdravljenju ter da ni dolgoročnih podatkov o učinkih na puberteto in rast.

#### ***Poglavje 4.9 – Preveliko odmerjanje***

Poročil o resnih izidih po prevelikem odmerjanju omeprazola ni, zato specifično zdravljenje ni bilo potrebno ali priporočeno. Izjava o „simptomatskem zdravljenju“ zdravnika do določene mere vodi pri obravnavi prevelikega odmerjanja. Vstavljena je bila dodatna izjava za formulaciji za infundiranje in injiciranje, da so v kliničnih preskušanjih ugotovili, da preveliki odmerki ne povzročijo neželenih reakcij, ki bi bile odvisne od odmerka.

#### ***Poglavje 5.1: Farmakodinamične lastnosti***

CHMP je razpravljal o povezavi omeprazola s pojavnostjo zloma kosti/zloma kolka pri starostnikih, zlasti v populaciji z osteoporozo. CHMP je menil, da trenutno razpoložljivi podatki ne zadostujejo za opozorilo v povzetku glavnih značilnosti zdravila, vendar se bo zaradi sproženih zadržkov ovrednotil rezultat epidemiološke študije tveganja padcev in zlomov, ki jo je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, da se ugotovijo posledice za povzetek glavnih značilnosti zdravila Losec.

#### ***Poglavje 5.2 – Farmakokinetične lastnosti***

CHMP je upošteval podatke, ki kažejo, da omeprazol ne zveča pojavnosti ali resnosti neželenih učinkov v populaciji s slabo presnovo, in razpravljal, da čeprav bolniki s slabo presnovo kažejo od 5- do 10-krat večjo povprečno vrednost AUC kot osebe s funkcionalnim encimom CYP2C19, ni

dokazov, da bi bili bolniki, ki slabo presnavljajo s CYP2C19, in so zdravljeni z omeprazolom v priporočenih odmerkih, zaradi tega izpostavljeni večjemu tveganju.

### **OBLIKE, NA VOLJO BREZ RECEPTA: LOSEC 10 IN 20 MG TABLETE (OTC)**

Začetno zdravljenje GERB se obravnava s pristopom na osnovi simptomov; lahko se uporabi empiričen poskus supresije kisline. Diagnozo GERB dokažemo s simptomi, ki se ustrezno odzovejo na zaviralca kisline in ponovijo po prekinitvi zdravljenja. CHMP je menil, da razpoložljivi znanstveni podatki zadostno dokazujejo učinkovitost omeprazola pri zdravljenju zgage in refluksa kisline v primerjavi s placebom, zlasti kratkotrajno zdravljenje z odmerkom 20 mg na dan oblike, ki je na voljo brez recepta. Podobno je CHMP menil, da literatura in izkušnje iz dolgega obdobja po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom zadostno dokazujejo, da je odmerek 20 mg na dan varen v obdobju 14 dni. Odbor je menil, da je pravni status zdravila Losec kot „zdravila, ki se izdaja brez recepta“ v skladu z Smernico ES o spremembi razvrstitve za oskrbo z zdravili za uporabo v humani medicini. Znani varnostni profil omeprazola potrjuje odsotnost neposredne ali posredne nevarnosti za zdravje človeka, zato se previdnostni ukrep omejitve uporabe na dva tedna zdravljenja šteje za sprejemljivega. CHMP je zaključil, da je omeprazol primerno zdravilo za lajšanje zgage in regurgitacije kisline v okviru izdaje zdravil brez recepta pod pogojem, da bolnik upošteva priporočeno odmerjanje in navodilo za pravilno uporabo, ki je navedeno v povzetku glavnih značilnosti zdravila in navodilu za uporabo.

### **Uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo za zdravilo, ki se izdaja brez recepta**

Na splošno so povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo za zdravilo Losec za izdajo brez recepta uskladili z oblikami za izdajo na recept. V zvezi s poglavjem 4.1 je CHMP sprejel naslednjo usklajeno indikacijo:

*„Losec gastrorezistentne tablete so indicirane za zdravljenje simptomov refluksa (npr. zgage, regurgitacije kisline) pri odraslih.“*

CHMP je ugotovil, da podatki študije kažejo, da odmerek 20 mg enkrat na dan povzroči izrazitejšo in doslednejšo zaviranje kot manjši odmerki, zato se je strinjal, da je največji dnevni odmerek 20 mg. Samozdravljenje je treba omejiti na največ 14 dni in bolnika je treba poučiti, da se posvetuje z zdravnikom, če simptomi ne izzvenijo. Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter se morajo pred uporabo zdravila Losec posvetovati z zdravnikom. Do olajšanja simptomov lahko pride šele po določenem času po začetku jemanja zaviralcev protonske črpalke, zato je bila dodana izjava, ki bolnike pouči, da je za izboljšanje simptomov lahko potrebno 2–3 dni. V skladu z indikacijo se to zdravilo ne sme uporabljati za otroke.

Vstavljene so bile informacije o tem, da je potrebno redno spremljanje, če zdravljenje traja dlje kot eno leto, in da morajo bolniki z dolgotrajnimi ponavljajočimi se simptomi slabe prebave ali zgage redno obiskovati zdravnika, zlasti bolniki, starejši od 55 let, saj je starost dejavnik tveganja za pojav želodčnih bolezni. Bolnike se tudi pouči, da se posvetujejo z zdravnikom, če so v preteklosti imeli želodčno razjedo ali kirurški poseg na prebavilih, v primeru zlatenice, okvarjenega delovanja jeter ali bolezni jeter in če zdravijo slabo prebavo ali zgago simptomatsko neprekinjeno že 4 tedne ali dlje. Bolnike se tudi pouči, da ne smejo jemati omeprazola kot preventivno zdravilo. V zvezi z interakcijo s klopido-grelom in v skladu s priporočili za oblike, ki se izdajajo na recept, morajo bolniki zdravnika ali farmacevta obvestiti, da jemljejo klopido-grel.

### **KAKOVOST – MODUL 3**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil predlog uskladitve modula Kakovost. Predlagane uskladitve v glavnem zadevajo zdravilo, imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil zadovoljive podatke o videzu, polimorfizmih, specifikaciji in stabilnosti snovi v zdravilu (omeprazol magnezij za tablete MUPS, omeprazol za kapsule in omeprazol natrij za oblike za injiciranje in infundiranje). Predložene so bile tudi ustrezne informacije o zdravilu, ki so obsegale



videz, izdelavo, specifikacijo, obstojnost, rok uporabnosti in shranjevanje. Vendar so bila zahtevana številna pojasnila, zlasti v zvezi s poglavji o izdelavi, kontroli zdravila, sistemu zaporke vsebnika in obstojnosti za vse formulacije. CHMP je sprejel usklajen modul 3 na osnovi pregleda podatkov in upoštevanja obvez, ki jih je prevzel imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, da bo predložil posodobljen modul 3 do maja 2010.

### **PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODILA ZA UPORABO**

Na osnovi vrednotenja predloga in odgovorov imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ter razprave znotraj Odbora je CHMP sprejel usklajen nabor informacij o zdravilu za različne oblike zdravila Losec in z njim povezanih imen, pri čemer je upošteval farmacevtske oblike in razlikoval med oblikami, ki se izdajajo na recept in brez recepta. Predvsem so bile usklajene indikacije in z njimi povezana priporočila o odmerjanju. Sprejet je bil tudi usklajen modul 3. Dogovorjene so bile zaveze imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, ki so navedene v jamčevalnem pismu z dne 14. decembra 2009. CHMP na osnovi navedenega meni, da je razmerje koristi in tveganja za zdravilo Losec ugodno in da je mogoče usklajene dokumente z informacijami o zdravilu odobriti.

Ob upoštevanju naslednjega:

- Obseg napotitve je bil uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo.

- Povzetek glavnih značilnosti zdravil, označevanje in navodilo za uporabo, ki jih predlagal imetnik dovoljenja za promet, so bili ocenjeni na osnovi predložene dokumentacije in strokovne razprave v Odboru.

CHMP je priporočil dopolnitev dovoljenj za promet z zdravilom Losec in z njim povezanih ime (glejte Dodatek I), katerega povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo so navedeni v Dodatku III. Pogoji dovoljenja za promet so navedeni v Dodatku IV.