

**ALLEGATO II**

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE  
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO  
ILLUSTRATIVO PRESENTATI DALL'EMEA**

## CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

### SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI LOSEC E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (VEDERE ALLEGATO I)

Losec (omeprazolo) è stato incluso nell'elenco dei prodotti per cui è prevista l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, ed è stata avviata una procedura di deferimento con l'intento di trovare una soluzione alle divergenze e di armonizzare i riassunti delle caratteristiche del prodotto autorizzati a livello nazionale in tutta l'Europa. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha colto l'occasione per armonizzare anche il Modulo 3. L'ambito del deferimento comprendeva tutte le autorizzazioni, quelle per l'uso soggetto a prescrizione medica e non soggetto a prescrizione medica. Attualmente sono in commercio quattro formulazioni diverse di Losec: compresse gastroresistenti, capsule, polvere per soluzione per infusione e polvere per soluzione iniettabile. È anche disponibile Losec MUPS (sistema a unità multiple) compresse come farmaco da banco. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto cinque diversi riassunti delle caratteristiche del prodotto: uno per le capsule da 10 mg, 20 mg e 40 mg; uno per le compresse da 10 mg, 20 mg e 40 mg; uno per la polvere per soluzione per infusione da 40 mg; uno per la polvere per soluzione iniettabile da 40 mg; uno per le compresse da 10 mg e 20 mg per l'uso senza prescrizione. Con questa proposta, le compresse e le capsule soggette a prescrizione avranno le stesse indicazioni per tutti i dosaggi (è stata dimostrata la bioequivalenza tra le compresse e le capsule dello stesso dosaggio), e così sarà anche per le soluzioni per infusione e iniettabile. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale non soggetto a prescrizione medica si distinguerà fondamentalmente nei paragrafi relativi a indicazioni, posologia e avvertenze.

L'omeprazolo è un benzimidazolo sostituito appartenente al gruppo terapeutico degli inibitori della pompa protonica. Viene somministrato come profarmaco e inibisce in modo specifico e proporzionale al dosaggio la H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasi gastrica (pompa protonica), inibendo così il trasferimento degli ioni H<sup>+</sup> nel lume gastrico, che è responsabile della secrezione di acidi nelle cellule parietali dello stomaco.

#### VARIANTI SOGGETTE A PRESCRIZIONE

##### **Paragrafo 4.1 - Indicazioni terapeutiche negli adulti - capsule e compresse**

Il CHMP ha esaminato la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio tenendo conto degli attuali riassunti delle caratteristiche del prodotto nazionali e delle conoscenze scientifiche e ha discusso delle indicazioni riferite a ciascuna affezione medica. È stato inoltre discusso e giustificato l'uso profilattico di Losec, distinguendolo dalle indicazioni terapeutiche.

###### *a) "Trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo sintomatica"*

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto che sia le ulcere duodenali che quelle gastriche vengano presentate in singole indicazioni separate dall'indicazione della malattia da reflusso gastroesofageo. Mentre la definizione dei fattori che costituiscono la malattia da reflusso tipica può variare, in termini generali, la malattia da reflusso gastroesofageo si riferisce a quei pazienti con sintomi che suggeriscono il reflusso o le relative complicanze, ma che non hanno necessariamente un'infiammazione dell'esofago. I sintomi principali associati alla malattia da reflusso gastroesofageo sono il bruciore di stomaco e il rigurgito. Le più recenti linee guida includono i sintomi come la parte più importante per la diagnosi della malattia da reflusso gastroesofageo. Il trattamento più comune ed efficace dell'esofagite peptica o della malattia da reflusso gastroesofageo sintomatica è quello che riduce la secrezione degli acidi gastrici con gli antagonisti degli H<sub>2</sub> oppure con un inibitore della pompa protonica; il CHMP ha pertanto ritenuto approvabile questa indicazione.

###### *b) "Trattamento dell'esofagite da reflusso" e "trattamento di mantenimento a lungo termine di pazienti con esofagite da reflusso curata"*

L'esofagite da reflusso dipende dalla combinazione dell'eccessivo reflusso gastroesofageo di succhi gastrici e di problemi di eliminazione da parte dell'esofago del materiale refluito. La probabilità di sviluppare i sintomi del reflusso o una lesione dell'epitelio esofageo dipende da un'anomalia

quantitativa del numero di eventi di reflusso e/o di esposizione dell'esofago agli acidi. Il trattamento dell'esofagite da reflusso prevede la riduzione degli acidi, e gli inibitori della pompa protonica sono attualmente considerati il trattamento più efficace per l'esofagite da reflusso; quindi, il CHMP ha ritenuto approvabile questa indicazione.

c) *“Trattamento di ulcere duodenali” e “prevenzione delle recidive di ulcere duodenali”*

L'indicazione nelle ulcere negative per l'*H. pylori* è stata separata dall'indicazione con infezione concomitante da *H. pylori*. Per quanto riguarda la prevenzione delle recidive delle ulcere duodenali negative per l'*H. pylori* è stata esaminata la letteratura disponibile. È nelle cosiddette “ulcere idiopatiche” che sono previste le indicazioni di prevenzione delle recidive delle ulcere duodenali e gastriche negative per l'*H. pylori*. Dal momento che tali ulcere sono difficili da trattare e si associano a complicanze più frequenti e più gravi, la prevenzione delle recidive rappresenta una linea di condotta ragionevole. Il CHMP ha ritenuto che la prevenzione delle recidive delle ulcere duodenali negative per l'*H. pylori* è sufficientemente dimostrata e ha considerato approvabili queste indicazioni.

d) *“Trattamento di ulcere gastriche” e “prevenzione delle recidive di ulcere gastriche”*

Le indicazioni per l'ulcera gastrica sono state separate dalle indicazioni per l'ulcera duodenale e anche dalle ulcere associate ai FANS e positive all'*H. pylori*. Le ulcere gastriche nei pazienti anziani si possono sviluppare in posizione più prossimale nello stomaco rispetto ai pazienti più giovani. Le ulcere gastriche prossimali sono spesso estese, tendono a guarire lentamente e possono essere più tendenti alle recidive. Questo tipo di ulcera è anche associato a un'alta frequenza di complicanze potenzialmente fatali. Pertanto, la prevenzione delle recidive delle ulcere gastriche rappresenta una linea di condotta ragionevole. Il CHMP ha ritenuto che la prevenzione delle recidive delle ulcere gastriche negative per l'*H. pylori* è sufficientemente dimostrata e ha considerato approvabili queste indicazioni.

e) *“Trattamento delle ulcere gastriche e duodenali associate ai FANS” e “prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali associate ai FANS nei pazienti a rischio”*

Per quanto riguarda la prevenzione delle ulcere gastriche, duodenali o delle erosioni gastroduodenali associate ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) nei pazienti a rischio, la prevenzione della formazione di ulcere negli utilizzatori di FANS a rischio rappresenta una linea di condotta ragionevole, vista l'incidenza elevata e in aumento. La prevenzione delle ulcere attualmente viene iniziata regolarmente in un numero considerevole di pazienti che fanno uso di FANS ed è stata dimostrata la superiore efficacia degli inibitori della pompa protonica rispetto agli antagonisti degli H<sub>2</sub> nella guarigione delle ulcere gastroduodenali associate ai FANS nei casi in cui non è possibile sospendere i FANS. Gli inibitori della pompa protonica sono anche efficaci per la prevenzione primaria delle ulcere associate ai FANS. Il CHMP ha considerato che la prevenzione delle ulcere da FANS è sufficientemente dimostrata e ha ritenuto approvabili queste indicazioni. Tuttavia, le ulcere peptiche e le erosioni sono entità cliniche diverse. Le ulcere peptiche sono associate a un aumento del rischio di complicanze gastrointestinali del tratto superiore, come le emorragie, ma questo potrebbe non essere vero per le erosioni superficiali comunemente osservate durante il trattamento con FANS. Il CHMP ha ritenuto che i dati disponibili non consentono di stabilire se i pazienti con sole erosioni possano trarre giovamento dal trattamento con gli inibitori della pompa protonica. Il riferimento alle erosioni è stato, quindi, eliminato dall'indicazione.

f) *“In combinazione con gli opportuni antibiotici, eradicazione dell'*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) nella malattia ulcerosa peptica”*

Il CHMP ha considerato che, secondo quasi tutte le linee guida esistenti, tutti i pazienti con erosioni o ulcere associate all'infezione da *H. pylori* devono sottoporsi alla terapia per l'eradicazione dell'organismo. Questa raccomandazione si basa su dati schiaccianti i quali dimostrano che la cura delle infezioni da *H. pylori* riduce la ricorrenza e le complicanze dell'ulcera, come l'emorragia. Ulteriori informazioni sulle combinazioni di antibiotici raccomandate si trovano all'interno del paragrafo 4.2. Il CHMP ha ritenuto approvabile questa indicazione.

g) *Dispepsia da acidi*

Il CHMP ha notato che il bruciore di stomaco non è stato inserito nella definizione della dispepsia

concordata da un comitato internazionale di sperimentatori clinici (comitato Roma III). Inoltre, gli antagonisti dei recettori H<sub>2</sub> hanno un effetto più immediato. Sulla base delle linee guida europee e della letteratura, e vista l'assenza di studi decisivi relativi all'indicazione, questa indicazione e la posologia associata sono state eliminate dal riassunto delle caratteristiche del prodotto armonizzato proposto.

*h) "Trattamento della sindrome di Zollinger-Ellison"*

L'indicazione per il trattamento della sindrome di *Zollinger Ellison* è già armonizzata nell'UE e il CHMP ha ritenuto approvabile questa indicazione.

*i) Pazienti considerati a rischio di aspirazione di contenuto gastrico durante l'anestesia generale/profilassi dell'aspirazione di acidi*

Il CHMP ha ritenuto l'indicazione simile a quella della polmonite chimica (causata tra gli altri fattori dall'aspirazione di acidi gastrici). Questa indicazione non è generalmente accettata e l'uso di inibitori della pompa protonica nel trattamento della polmonite chimica non è sostenuto nelle varie guide sul trattamento/la prevenzione di tale polmonite. I dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non hanno sostenuto in misura sufficiente l'indicazione dichiarata e, sebbene da questi studi non siano emersi problemi di sicurezza inaspettati o nuovi, il CHMP ha ritenuto inaccettabile questa indicazione dal momento che non è stata dimostrata l'efficacia.

L'indicazione e la posologia associata sono state eliminate dal riassunto delle caratteristiche del prodotto armonizzato.

**Paragrafo 4.1 - Indicazioni terapeutiche nei pazienti pediatrici - capsule e compresse**

Il CHMP ha concordato sulle seguenti indicazioni nei pazienti pediatrici, in linea con l'esito della procedura europea di condivisione del lavoro di valutazione dei dati pediatrici:

*Nei bambini di età superiore a un anno e peso ≥ 10 kg*

- *Trattamento dell'esofagite da reflusso*
- *Trattamento sintomatico del bruciore di stomaco e del rigurgito acido nella malattia da reflusso gastroesofageo*

*Nei bambini di età superiore ai 4 anni e negli adolescenti*

- *In combinazione con gli antibiotici nel trattamento dell'ulcera duodenale causata da *H. pylori**

**Paragrafo 4.1 - Indicazioni terapeutiche negli adulti - polvere per soluzione iniettabile e polvere per soluzione per infusione**

Le indicazioni endovenose erano già ampiamente armonizzate. Dopo aver discusso dei vari testi esistenti nei riassunti delle caratteristiche del prodotto nazionali e avendo notato che l'esperienza sull'uso delle formulazioni endovenose di Losec nei pazienti pediatrici è limitata, il CHMP ha adottato le seguenti indicazioni armonizzate negli adulti per Losec per uso endovenoso, come alternativa alla terapia orale:

- *Trattamento di ulcere duodenali*
- *Prevenzione delle recidive di ulcere duodenali*
- *Trattamento di ulcere gastriche*
- *Prevenzione delle recidive di ulcere gastriche*
- *In combinazione con gli opportuni antibiotici, eradicazione dell'*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) nella malattia ulcerosa peptica*
- *Trattamento delle ulcere gastriche e duodenali associate ai FANS*
- *Prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali associate ai FANS nei pazienti a rischio*
- *Trattamento dell'esofagite da reflusso*
- *Trattamento di mantenimento a lungo termine di pazienti con esofagite da reflusso curata*
- *Trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo sintomatica*
- *Trattamento della sindrome di Zollinger-Ellison*

## Paragrafo 4.2 - Posologia e modo di somministrazione

Per quanto riguarda il modo di somministrazione delle capsule e delle compresse, per i pazienti con difficoltà della deglutizione, il CHMP ha convenuto sul fatto che la capsula può essere aperta e se ne può ingerire il contenuto sulla base degli studi in vivo (bioequivalenza) e in vitro condotti sull'assunzione sotto forma di compresse/granulati disciolti/in sospensione delle forme farmaceutiche orali. In alternativa, i pazienti possono succhiare la capsula e ingoiare i granuli con acqua. Il CHMP ha convenuto sul fatto che i dati disponibili sulla somministrazione della compressa MUPS subito dopo una colazione ad alto contenuto di grassi mostrano un ritardo e una riduzione dell'assorbimento dell'omeprazolo. Anche se è improbabile che questa interazione con gli alimenti abbia una rilevanza clinica, giustifica la raccomandazione secondo cui Losec deve essere assunto preferibilmente senza cibo.

Posologia per gli adulti: capsula e compressa

Per il trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo sintomatica, la dose raccomandata è di 20 mg al giorno. I pazienti potrebbero rispondere in maniera adeguata a 10 mg al giorno; va pertanto considerato l'adattamento individuale della dose. Se non si è raggiunto il controllo dei sintomi dopo quattro settimane di trattamento con 20 mg al giorno, si raccomandano ulteriori indagini.

Per il trattamento dell'esofagite da reflusso, la dose raccomandata è di 20 mg una volta al giorno. Nella maggior parte dei pazienti, la guarigione ha luogo entro quattro settimane. Nei pazienti con esofagite grave, si raccomanda una dose di 40 mg una volta al giorno, e la guarigione si ottiene solitamente entro otto settimane. Per il trattamento di mantenimento a lungo termine di pazienti con esofagite da reflusso curata, la dose raccomandata è di 10 mg una volta al giorno.

Per il trattamento delle ulcere duodenali, la dose raccomandata è di 20 mg una volta al giorno. Nella maggior parte dei pazienti, la guarigione ha luogo entro due settimane. Nei pazienti con ulcera duodenale scarsamente responsiva, si raccomanda una dose di 40 mg una volta al giorno e la guarigione ha luogo solitamente entro quattro settimane. Per la prevenzione delle recidive dell'ulcera duodenale nei pazienti negativi per l'*H. pylori* oppure quando l'eradicazione dell'*H. pylori* non è possibile, la dose raccomandata è di 20 mg una volta al giorno.

Per il trattamento delle ulcere gastriche, la dose raccomandata è di 20 mg una volta al giorno. Nella maggior parte dei pazienti, la guarigione ha luogo entro quattro settimane. Nei pazienti con ulcera gastrica scarsamente responsiva, si raccomanda una dose di 40 mg una volta al giorno e la guarigione ha luogo solitamente entro otto settimane. Per la prevenzione di una recidiva nei pazienti con ulcera gastrica scarsamente responsiva, la dose raccomandata è di 20 mg una volta al giorno.

Per il trattamento delle ulcere gastriche e duodenali associate ai FANS, la dose raccomandata è di 20 mg una volta al giorno. Nella maggior parte dei pazienti, la guarigione ha luogo entro quattro settimane. Per la prevenzione delle ulcere gastriche o duodenali associate ai FANS nei pazienti a rischio (età > 60, precedente storia di ulcere gastriche e duodenali, o di sanguinamento gastrointestinale del tratto superiore) la dose raccomandata è di 20 mg una volta al giorno.

Per quanto riguarda l'eradicazione dell'*H. pylori* nella malattia ulcerosa peptica, viene proposta una serie di tripli regimi (Losec più due antibiotici). Questi si basano su dati consolidati e sono attualmente confermati come le combinazioni più efficaci e intendono consentire alternative terapeutiche in base alle esigenze locali e alla pratica clinica. La scelta degli antibiotici deve tenere conto della tolleranza ai farmaci del singolo paziente e va effettuata in conformità ai modelli di resistenza e alle linee guida terapeutiche nazionali, regionali e locali. Il CHMP ha ritenuto che le doppie terapie siano meno efficaci delle triple terapie ma che possano essere prese in considerazione nei casi in cui una nota ipersensibilità precluda l'uso delle triple combinazioni.

Per il trattamento della sindrome di Zollinger-Ellison, la dose deve essere adattata individualmente e il trattamento deve essere continuato finché è indicato dal punto di vista clinico. La dose iniziale raccomandata è di 60 mg al giorno. Tutti i pazienti con malattia grave e risposta inadeguata ad altre terapie sono stati efficacemente controllati e più del 90% dei pazienti è stato mantenuto con dosi da 20-120 mg al giorno. Se la dose supera gli 80 mg al giorno, deve essere divisa per la somministrazione due volte al giorno.

#### Posologia pediatrica: capsula e compressa

Il CHMP ha convenuto su raccomandazioni di dosaggio e durata del trattamento specifiche per ciascuna singola indicazione per i pazienti pediatrici, tenendo conto dell'età ( $\geq 1$  anno,  $\geq 2$  anni e bambini oltre i 4 anni d'età e adolescenti) e del peso dei pazienti. Per i bambini di età superiore ai 4 anni e gli adolescenti sottoposti al trattamento per le ulcere duodenali causate da *H. pylori*, la selezione dell'adeguata terapia combinata deve prendere in considerazione l'orientamento nazionale, regionale e locale ufficiale relativo alla resistenza batterica, alla durata del trattamento e all'uso corretto degli agenti antibatterici.

#### Polvere per soluzione per infusione e polvere per soluzione iniettabile

Il CHMP ha considerato le formulazioni endovenose come alternative alla terapia orale nei pazienti adulti laddove l'uso di medicinali orali non è indicato. Per la maggior parte delle indicazioni, si raccomanda una dose giornaliera di 40 mg anche se, nei pazienti affetti dalla sindrome di *Zollinger-Ellison*, la dose iniziale raccomandata è di 60 mg al giorno. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto fornisce anche un orientamento per l'adattamento del dosaggio e consigli pratici sulla somministrazione delle formulazioni. L'esperienza con l'uso delle formulazioni endovenose di Losec nei pazienti pediatrici è limitata ma non si prevedono specifici problemi di sicurezza.

#### Popolazioni speciali: tutte le formulazioni

Per quanto riguarda le popolazioni speciali, non è necessario adattare la dose nei pazienti con insufficienza renale, dal momento che l'omeprazolo viene quasi interamente metabolizzato dal CYP450, e quindi l'insufficienza renale non influenza le proprietà farmacocinetiche. Nei pazienti con insufficienza epatica, tuttavia, potrebbe essere sufficiente una dose giornaliera compresa tra 10 e 20 mg. Per gli anziani ( $> 65$  anni), non è necessario nessun adattamento della dose.

#### Paragrafo 4.3 - Controindicazioni

È stato documentato che l'omeprazolo interagisce con alcuni farmaci antiretrovirali. L'aumento del pH gastrico durante il trattamento con omeprazolo può influenzare l'assorbimento, mentre altri possibili meccanismi d'interazione hanno a che fare con il CYP2C19. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto dichiara, pertanto, che la somministrazione concomitante di atazanavir e nelfinavir con inibitori della pompa protonica è sconsigliata e che, se la somministrazione concomitante è ritenuta inevitabile, si raccomanda di tenere il paziente sotto attento controllo clinico e di aumentare la dose del farmaco antiretrovirale dal momento che i livelli plasmatici di nelfinavir e atazanavir sono ridotti in caso di somministrazione concomitante con omeprazolo. La somministrazione concomitante di nelfinavir è controindicata, la somministrazione concomitante di atazanavir è sconsigliata.

Mentre i dati in letteratura indicano con forza che non c'è alcuna reattività crociata tra i vari benzimidazoli sostituiti, ci sono dati che indicano una sospetta reattività crociata. Visto l'alto rischio potenziale per i pazienti, il CHMP ha adottato una dichiarazione per controindicare l'uso nei pazienti ipersensibili all'omeprazolo, ai benzimidazoli sostituiti o a uno qualsiasi degli eccipienti.

#### Paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Nel riassunto delle caratteristiche del prodotto è stata inserita un'avvertenza che stabilisce che prima del trattamento è necessario verificare l'eventuale positività all'*H. pylori*. L'uso dell'endoscopia e/o della radiologia in caso di ulcere associate agli acidi non è più necessario in base alla pratica attuale, e quindi queste tecniche vengono omesse. È stata inserita una dichiarazione sull'aumento o sulla riduzione potenziali dell'assorbimento delle sostanze attive il cui assorbimento dipende dal pH

gastrico, a causa della riduzione dell'acidità intragastrica. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto fa anche riferimento al fatto che il rapporto rischi/benefici del trattamento con omeprazolo nel contesto di mantenimento deve essere riesaminato costantemente e che i pazienti devono essere tenuti regolarmente sotto controllo, specie se si supera un periodo di trattamento di un anno.

Il CHMP ha considerato che l'aumento dell'incidenza di infezioni batteriche gastrointestinali a causa della ridotta acidità gastrica debba essere menzionato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto. Sono citati *Salmonella* e *Campylobacter*; tuttavia è stato eliminato il riferimento alle infezioni da *C. difficile* poiché i dati disponibili non hanno stabilito una possibile relazione causale tra l'infezione da *C. difficile* e l'uso degli inibitori della pompa protonica.

Il CHMP era del parere che l'inibizione prolungata degli acidi con gli inibitori della pompa protonica possa favorire il malassorbimento della vitamina B12 ed ha inserito un'avvertenza ove dichiara che l'omeprazolo può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 e che è necessario tenerne conto nei pazienti in terapia a lungo termine.

Il CHMP ha valutato la potenziale interazione omeprazolo-clopidogrel e ha ritenuto giustificata un'avvertenza, vista la potenziale severità degli eventi avversi osservati. Dopo aver consultato il sottogruppo cardiovascolare del gruppo di lavoro sull'efficacia, il CHMP ha confermato che si osserva un'interazione farmacocinetica e farmacodinamica tra gli inibitori del CYP2C19 e clopidogrel, anche se l'implicazione clinica di questo risultato non è chiara. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, pertanto, dichiara che l'omeprazolo è un inibitore del CYP2C19 e che sono stati documentati dati non coerenti da studi di osservazione e clinici sulle implicazioni cliniche dell'interazione farmacocinetica/farmacodinamica in termini di eventi cardiovascolari maggiori. L'uso concomitante di omeprazolo e clopidogrel è quindi scoraggiato.

#### Paragrafo 4.5 - Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione - tutte le formulazioni

Questo paragrafo è stato riscritto in uno stile più vicino al lettore raggruppando le possibili interazioni, aumentando la visibilità delle conseguenze cliniche più gravi e indicando l'entità degli effetti di interazione. L'interazione con tacrolimus e fenitoina è stata mantenuta ed è stato raccomandato il monitoraggio, ma un'interazione con metotressato è stata considerata ingiustificata. L'uso concomitante con posaconazolo ed erlotinib deve essere evitato.

#### Paragrafo 4.6: Gravidanza e allattamento - tutte le formulazioni

Il CHMP ha considerato che ci sono sufficienti informazioni sull'esperienza umana per dichiarare che l'escrezione di omeprazolo nel latte è bassa ed è improbabile possa avere effetti sul bambino. I dati ottenuti da studi epidemiologici sull'uso di Losec durante la gravidanza non indicano effetti avversi, e il CHMP ha ritenuto che l'omeprazolo possa essere usato in gravidanza.

#### Paragrafo 4.7 - Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari - tutte le formulazioni

Il CHMP ha osservato che, anche se è improbabile che Losec possa influenzare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, sono stati osservati capogiro e disturbi della vista con il suo utilizzo e ha dichiarato che i pazienti in cui si presentano queste reazioni avverse al medicinale non devono guidare veicoli né azionare macchinari.

#### Paragrafo 4.8 - Effetti indesiderati

In questo paragrafo, sono elencate le reazioni avverse identificate o sospette al farmaco. Nessuna di queste è stata riscontrata come associata alla dose e le reazioni vengono classificate in base alla frequenza. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto dichiara che per le formulazioni in compressa e capsula, l'esperienza di sicurezza degli studi clinici mostra che il profilo di eventi avversi nei bambini fino ai 16 anni d'età è generalmente lo stesso degli adulti nel trattamento a breve o a lungo termine e che non sono disponibili dati a lungo termine sugli effetti sulla pubertà e sulla crescita.

#### Paragrafo 4.9 - Sovradosaggio

Non ci sono state segnalazioni di esiti gravi in seguito al sovradosaggio con omeprazolo, e quindi non è stato necessario né è possibile raccomandare alcun trattamento specifico. La dicitura “trattamento sintomatico” offre al medico un certo orientamento su come gestire l’eventuale sovradosaggio. È stata inserita un’ulteriore dicitura per le formulazioni per infusione e iniettabile, in cui si dichiara che, sulla base degli studi clinici, dosi eccessive non hanno portato a reazioni avverse correlate alla dose.

#### Paragrafo 5.1: Proprietà farmacodinamiche

Il CHMP ha discusso dell’associazione di omeprazolo con l’insorgenza di fratture ossee/frattura dell’anca negli anziani, specialmente nelle persone con osteoporosi. Il CHMP ha considerato che le informazioni attualmente disponibili non sono sufficienti per un’avvertenza nel riassunto delle caratteristiche del prodotto. Tuttavia, viste le perplessità sollevate, l’esito dello studio epidemiologico del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio proposto sul rischio di cadute e fratture sarà valutato, al fine di determinare le implicazioni per il riassunto delle caratteristiche del prodotto di Losec.

#### Paragrafo 5.2 - Proprietà farmacocinetiche

Il CHMP ha notato dati in base ai quali l’omeprazolo non aumenta l’incidenza o la gravità degli effetti indesiderati nella popolazione di pazienti con problemi di metabolismo e ha ritenuto che anche se questi pazienti mostrano un’AUC media tra 5 e 10 volte superiore rispetto ai soggetti con un enzima CYP2C19 funzionale, non ci sono dati certi secondo cui i pazienti con problemi di metabolismo del CYP2C19 siano più a rischio se trattati con omeprazolo alle dosi raccomandate.

#### **VARIANTI NON SOGGETTE A PRESCRIZIONE: LOSEC COMPRESSE 10 E 20 MG (FARMACO DA BANCO)**

Il trattamento iniziale della malattia da reflusso gastroesofageo viene effettuato con un approccio basato sulla sintomatologia; si può usare uno studio empirico della soppressione degli acidi. Sintomi che rispondono adeguatamente a farmaci soppressori dell’acidità e che ritornano nel momento in cui questi vengono sospesi consentono la diagnosi di malattia da reflusso gastroesofageo. Il CHMP ha ritenuto che le informazioni scientifiche disponibili dimostrano in misura sufficiente l’efficacia dell’omeprazolo nel trattamento del bruciore di stomaco e del reflusso acido e la sua superiorità rispetto al placebo, in particolare per l’uso a breve termine non soggetto a prescrizione di 20 mg al giorno. Analogamente, il CHMP ha considerato che ci sono prove sufficienti in letteratura e nell’esperienza successiva all’immissione in commercio a lungo termine secondo cui omeprazolo 20 mg al giorno è un dosaggio sicuro per 14 giorni. Lo stato legale di Losec come “medicinale non soggetto a prescrizione” è stato ritenuto conforme alla direttiva CE di modifica della classificazione nella fornitura dei medicinali per uso umano. Il profilo di sicurezza noto dell’omeprazolo conferma l’assenza di pericoli diretti o indiretti per la salute umana, e le misure precauzionali che limitano l’uso a 2 settimane di trattamento sono ritenute accettabili. Il CHMP ha concluso che l’omeprazolo è un medicinale adatto per il trattamento del bruciore di stomaco e del rigurgito acido nel contesto senza prescrizione, purché il paziente si attenga al dosaggio raccomandato e all’uso corretto seguendo le istruzioni del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo.

#### **Armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo per il prodotto da banco**

In generale, il riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo del Losec non soggetto a prescrizione sono stati allineati a quelli dei prodotti soggetti a prescrizione. Per quanto riguarda il paragrafo 4.1, il CHMP ha adottato la seguente indicazione armonizzata:

*“Losec compresse gastroresistenti è indicato per il trattamento dei sintomi del reflusso (ad es. bruciore di stomaco, rigurgito acido) negli adulti”*

Il CHMP ha notato che i dati dello studio mostravano che 20 mg una volta al giorno producono un'inibizione più marcata e costante rispetto alle dosi più basse e ha quindi concordato una dose giornaliera massima di 20 mg. L'automedicazione deve essere limitata a un periodo massimo di 14 giorni, e il paziente deve consultare un medico in caso di persistenza dei sintomi. I pazienti con insufficienza epatica devono consultare un medico prima di assumere Losec. Il sollievo dei sintomi dopo l'inizio del trattamento con inibitori della pompa protonica può richiedere tempo. Di conseguenza, è stata aggiunta anche una dicitura che informa i pazienti che potrebbero essere necessari 2 o 3 giorni prima di percepire un miglioramento dei sintomi. In linea con l'indicazione, questo prodotto non deve essere usato nei bambini.

Sono state inserite informazioni sull'esigenza di un controllo regolare se si supera un periodo di trattamento di un anno, e i pazienti con sintomi ricorrenti e prolungati di indigestione o bruciore di stomaco devono farsi visitare dal medico ad intervalli regolari, specie pazienti al di sopra di 55 anni perché l'avanzamento dell'età rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di disturbi gastrici. Ai pazienti viene anche detto di consultare un medico se hanno già avuto precedente ulcera gastrica o se si sono sottoposti a intervento chirurgico gastrointestinale, in caso di ittero, insufficienza epatica o malattia del fegato e se sono in terapia sintomatica continua per l'indigestione o il bruciore di stomaco da 4 settimane o più. Ai pazienti viene anche detto di non assumere omeprazolo come medicinale preventivo. Per quanto riguarda l'interazione con clopidogrel, in linea con la raccomandazione del prodotto soggetto a prescrizione medica, i pazienti devono informare espressamente il medico o il farmacista se assumono clopidogrel.

### **QUALITÀ – MODULO 3**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato una proposta per l'armonizzazione del modulo di qualità. Le armonizzazioni proposte riguardano principalmente il medicinale, e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito informazioni soddisfacenti sull'aspetto, i polimorfismi, le specifiche e la stabilità delle sostanze (magnesio omeprazolo per le compresse MUPS, omeprazolo per le capsule e omeprazolo sodico per le formulazioni iniettabile e per infusione). Sono state, inoltre, fornite informazioni appropriate sul medicinale e sono stati coperti l'aspetto, la produzione, la specifica, la stabilità, il periodo di validità, la conservazione. Tuttavia, sono stati richiesti diversi chiarimenti, specie per quanto riguarda la produzione, il controllo del medicinale, il sistema di chiusura del contenitore e i paragrafi sulla stabilità, per tutte le formulazioni. Sulla base dell'esame dei dati e tenendo conto degli impegni presi dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a presentare un aggiornamento del Modulo 3 a maggio 2010, il CHMP ha adottato un Modulo 3 armonizzato.

## **MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

In conclusione, sulla base della valutazione della proposta e delle risposte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in seguito alle discussioni interne al comitato, il CHMP ha adottato gruppi armonizzati di documenti per le informazioni sul prodotto per le diverse varianti di Losec e denominazioni associate, tenendo conto delle forme farmaceutiche e facendo distinzione tra il prodotto soggetto a prescrizione e quello da banco. In particolare, sono state armonizzate le indicazioni e le relative raccomandazioni sulla posologia. È stato inoltre adottato un Modulo 3 armonizzato. Sono stati concordati gli impegni del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, elencati all'interno della lettera d'intenti del 14 dicembre 2009. Sulla base dei suddetti motivi, il CHMP considera favorevole il rapporto rischi/benefici di Losec e ritiene approvabili i documenti armonizzati per le informazioni sul prodotto.

Considerando che

- l'ambito del deferimento era l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo.
- il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo proposti dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono stati valutati sulla base della documentazione presentata e della discussione scientifica interna al Comitato,

il CHMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio per cui riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo si trovano all'interno dell'Allegato III di Losec e denominazioni associate (vedere Allegato I). Le condizioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono illustrate nell'Allegato IV.