

II PRIEDAS

**EMEA PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ
SANTRAUKOS, ŽENKLINIMO IR PAKUOTĖS LAPELIO PAKEITIMO PAGRINDAS**

MOKSLINĖS IŠVADOS

LOSEC IR SUSIJUSIŲ PAVADINIMŲ VAISTŲ (ŽR. I PRIEDĄ) MOKSLINIO ĮVERTINIMO BENDROJI SANTRAUKA

Losec (omeprazolas) įtrauktas į preparatų, kurių preparato charakteristikų santraukas reikia suderinti, sąrašą, ir pradėta kreipimosi procedūra, siekiant pašalinti skirtumus ir suderinti visoje Europoje nacionaliniu lygmeniu patvirtintas preparato charakteristikų santraukas. Rinkodaros teisės turėtojas taip pat pasinaudojo galimybe suderinti 3 modulį. Kreipimosi procedūra susijusi su visų – ir receptinių, ir nereceptinių – vaistų rinkodaros teisėmis. Šiuo metu rinkoje parduodami keturių formų Losec preparatai: skrandyje neirios tabletės, kapsulės, infuziniai milteliai ir injekciniai milteliai. Rinkoje taip yra sudėtinės (angl. *multiple unit pellet system*, MUPS) Losec tabletės, parduodamos be recepto. Rinkodaros teisės turėtojas pateikė svarstyti 5 skirtingas preparato charakteristikų santraukas: vieną 10 mg, 20 mg ir 40 mg kapsulių, vieną 10 mg, 20 mg ir 40 mg tablečių, vieną 40 mg infuzinių miltelių, vieną 40 mg injekcinių miltelių ir vieną 10 mg ir 20 mg nereceptinių tablečių. Jis pasiūlė patvirtinti vienodas indikacijas visų stiprumų receptinėms tabletėms ir kapsulėms (vienodo stiprumo tablečių ir kapsulių biologinis lygiavertiškumas įrodytas). Infuziniam ir injekciniam tirpalui jis taip pat pasiūlė vienodas indikacijas. Nereceptinių vaistų preparato charakteristikų santraukose labiausiai skirsis indikacijų, dozavimo ir įspėjimų skyriai.

Omeprazolas yra benzimidazolo pakaitalas, priskiriamas protonų siurblio inhibitorių terapinei grupei. Jis naudojamas kaip provaistas ir specifiskai ir proporcingai dozei slopina skrandžio H⁺/K⁺ ATPazę (protonų siurbli), taip slopindamas H⁺ jonų perdavimą į skrandžio ertmę, dėl kurio vyksta rūgšties sekrecija skrandžio parietalinėse ląstelėse.

RECEPTINIAI VAISTAI

4.1 skyrius. Terapinės indikacijos suaugusiesiems. Kapsulės ir tabletės

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) įvertino rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymą, atsižvelgdamas į dabartinės nacionaliniu lygmeniu patvirtintas preparato charakteristikų santraukas ir mokslines žinias, ir apsvaustė visų ligų indikacijas. Be to, aptartas ir patvirtintas Losec vartojimas profilaktikos tikslais, kuris skiriasi nuo preparato gydymo indikacijų.

a) „*Simptominės gastroezofaginio reflukso ligos (GERL) gydymas*“.

Rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė dvylikapirštės žarnos opų ir skrandžio opų gydymo indikacijas pateikti atskirai nuo GERL gydymo indikacijos. Nors tipinė reflukso liga gali būti apibrėžiama skirtingai, paprastai GERL nustatoma pacientams, kuriems pasireiškia simptomai, pagal kuriuos galima įtarti refluksą arba jo komplikacijas, bet nebūtinai pasireiškia stemplės uždegimas. Pagrindiniai su GERL siejami simptomai yra rėmuo ir regurgitacija. Naujausiose gairėse nurodyta, kad simptomai yra svarbiausias GERL diagnozavimo aspektas. Dažniausiai taikomas ir veiksmingiausias pepsinio ezofagito arba simptominės GERL gydymo būdas yra mažinti skrandžio sulčių sekreciją H₂ receptorių blokatoriais arba protonų siurblio inhibitoriais, todėl CHMP nusprendė, kad šią indikaciją galima patvirtinti.

b) „*Refluksinio ezofagito gydymas*“ ir „*Pasveikusių refluksiniu ezofagitu sirgusių pacientų ilgalaikis gydymas*“.

Refluksinis ezofagitas išsivysto dėl gausaus gastroezofaginio skrandžio sulčių reflukso ir sutrikusio refluksato pašalinimo iš stemplės. Reflukso simptomų atsiradimo arba stemplės epitelio pažeidimo tikimybė priklauso nuo reflukso reiškinių skaičiaus ir (arba) skrandžio rūgšties poveikio stemplei kiekybinės anomalijos. Refliksinį ezofagitą galima gydyti, mažinant skrandžio rūgšties sekreciją, ir šiuo metu veiksmingiausia refluksinio ezofagito gydymo priemonė laikomais protonų siurblio inhibitoriais, todėl CHMP nusprendė, kad šią indikaciją galima patvirtinti.

c) „*Dvylikapirštės žarnos opų gydymas*“ ir „*Dvylikapirštės žarnos opų recidyvo profilaktika*“.

Ne *H. pylori* bakterijų sukeltų opų indikacija atskirta nuo gretutinės *H. pylori* infekcijos indikacijos.

Dėl ne *H. pylori* bakterijų sukeltų dvylikapirštės žarnos opų recidyvo profilaktikos apžvelgta turima literatūra. Ne *H. pylori* bakterijų sukeltų dvylikapirštės žarnos ir skrandžio opų recidyvo profilaktikos indikacijos skirtos vadinamosioms idiopatinėms opoms. Kadangi tokias opas gydyti sunku, ir jos susijusios su dažnesnėmis ir sunkesnėmis komplikacijomis, recidyvo profilaktika yra tikslinga. CHMP nusprendė, kad ne *H. pylori* bakterijų sukeltų dvylikapirštės žarnos opų recidyvo profilaktikos nauda yra pakankamai įrodyta ir kad šias indikacijas galima patvirtinti.

d) „Skrandžio opų gydymas“ ir „Skrandžio opų recidyvo profilaktika“.

Skrandžio opų indikacijos atskirtos nuo dvylikapirštės žarnos opų indikacijų ir su nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) vartojimu susijusių opų bei *H. pylori* bakterijų sukeltų opų indikacijų. Pagyvenusiems pacientams diagnozuojamos skrandžio opos gali būti arčiau skrandžio vidurio, nei jaunesniems pacientams. Proksimalinės skrandžio opos dažnai yra didelės, paprastai jos lėtai gyja ir labiau linkusios atsinaujinti. Tokios opos taip pat siejamos su dažnomis komplikacijomis, kurios gali būti mirtinos. Todėl skrandžio opų recidyvo profilaktika yra tikslinga. CHMP nusprendė, kad ne *H. pylori* sukeltų skrandžio opų recidyvo profilaktikos nauda yra pakankamai įrodyta ir kad šias indikacijas galima patvirtinti.

e) „Su NVNU vartojimu susijusių skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opų gydymas“ ir „Su NVNU vartojimu susijusių skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opų profilaktika rizikos grupei priskiriamiems pacientams“.

Kalbant apie su NVNU vartojimu susijusių skrandžio opų, dvylikapirštės žarnos opų arba skrandžio ir dvylikapirštės žarnos erozijų profilaktikos rizikos grupei priskiriamiems pacientams, opų susiformavimo profilaktika rizikos grupei priskiriamiems NVNU vartojantiems pacientams yra tikslinga, atsižvelgiant į didelį ir augantį tokių atvejų dažnį. Šiuo metu paprastai opaligės profilaktika taikoma daugeliui NVNU vartojančių pacientų, ir įrodyta, kad protonų siurblio inhibitoriai yra pranašesni už H_2 receptorių antagonistus, gydant skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opas, susijusias su NVNU vartojimu, kai gydymo NVNU negalima nutraukti. Protonų siurblio inhibitoriai taip pat veiksmingi, taikant pirminę su NVNU vartojimu susijusios opaligės profilaktiką. CHMP nusprendė, kad NVNU sukeltų opų profilaktika pakankamai įrodyta ir kad šias indikacijas galima patvirtinti. Tačiau pepsinės opos ir erozijos klinikiškai skiriasi. Pepsinės opos siejamos su padidėjusia viršutinės virškinimo trakto dalies komplikacijų, kaip antai kraujavimo, rizika, tačiau tai nebūtinai būdinga paviršinėms erozijoms, kurios dažnai nustatomos NVNU gydomiems pacientams. CHMP nusprendė, kad remiantis turimais duomenimis negalima padaryti išvados, kad pacientams, kuriems diagnozuotos tik erozijos, gydymas protonų siurblio inhibitoriumi yra naudingas. Todėl erozijų paminėjimas indikacijoje buvo išbrautas.

f) „Helicobacter pylori (H. pylori) bakterijų išnaikinimas, sergant pepsine opalige, skiriant kartu su tinkamais antibiotikais“.

CHMP nusprendė, kad pagal beveik visas esamas rekomendacijas, visiems pacientams, kuriems diagnozuotos su *H. pylori* infekcija siejamos erozijos arba opos, reikia taikyti gydymą šioms bakterijoms išnaikinti. Ši rekomendacija grindžiama gausiais duomenimis, iš kurių matyti, kad *H. pylori* infekcijų gydymas mažina opų atsinaujinimo ir komplikacijų, kaip antai, kraujavimo, riziką. Daugiau informacijos apie rekomenduojamus antibiotikų derinius pateikiama 4.2 skyriuje. CHMP nusprendė, kad šią indikaciją galima patvirtinti.

g) „Su skrandžio rūgšties sekrecija susijusi dispepsija“.

CHMP atkreipė dėmesį, kad rėmuo nebuvo įtrauktas į tarptautinio klinikinių tyrėjų komiteto (*Rome III Committee*) suderintą dispepsijos apibrėžtį. Be to, gydymo H_2 receptorių antagonistais poveikis pasireiškia daug greičiau. Remiantis europinėmis rekomendacijomis ir literatūra ir dėl su šia indikacija susijusių patikimų tyrimų stokos ši indikacija ir susijusi informacija apie preparato dozavimą buvo išbraukta iš pateiktos svarstyti suderintos preparato charakteristikų santraukos.

h) „Zolingerio-Elisono sindromo gydymas“.

Zolingerio-Elisono sindromo gydymo indikacija jau suderinta visoje ES ir CHMP nusprendė, kad šią indikaciją galima patvirtinti.

i) *Bendrosios neįautros metu skrandžio turinio įkvėpimo rizikos grupei priskiriami pacientai / Skrandžio rūgšties įkvėpimo profilaktika.*

CHMP nusprendė, kad ši indikacija panaši į cheminės pneumonijos (kuriai be kita ko sukelia skrandžio rūgšties įkvėpimas). Ši indikacija nėra bendrai pripažinta, o įvairiose šios pneumonijos gydymo ir profilaktikos rekomendacijose cheminės pneumonijos neskatinama gydyti protonų siurblio inhibitoriais. Rinkodaros teisės turėtojo pateiktų duomenų nepakako deklaruotai indikacijai patvirtinti, ir nors atlikus šiuos tyrimus nenustatyta jokių nenumatytų ar naujų rūpestį keliančių saugumo aspektų, atsižvelgdamas į tai, kad nepavyko įrodyti preparato veiksmingumo, CHMP nusprendė, kad ši indikacija nepriimtina. Indikacija ir su ja susijusi informacija apie preparato dozavimą buvo išbraukta iš suderintos preparato charakteristikų santraukos.

4.1 skyrius. Terapinės indikacijos vaikams. Kapsulės ir tabletės

Atsižvelgdamas į ES bendrai atlikto vaikų tyrimų duomenų vertinimo rezultatus, CHMP pritarė šioms vaikų gydymo indikacijoms:

Ne mažiau kaip 10 kg sveriantiems vaikams nuo 1 metų

- *Refluksinio ezofagito gydymas*
- *Rėmens ir skrandžio rūgšties regurgitacijos simptomais gydymas, sergant gastroezofaginio reflukso liga*

Vaikams ir paaugliams nuo 4 metų

- *H. pylori sukeltos dvylikapirštės žarnos opos gydymas, skiriant kartu su antibiotikais*

4.1 skyrius. Terapinės indikacijos suaugusiems. Injekciniai milteliai ir infuziniai milteliai

Intraveninių preparatų indikacijos didžia dalimi jau buvo suderintos. Apsvarstęs įvairius esamus nacionaliniu lygmeniu patvirtintų preparato charakteristikų santraukų tekstus ir atsižvelgdamas į tai, kad intraveninių Losec preparatų vartojimo vaikų populiacijoje patirtis nėra didelė, CHMP patvirtino šias suderintas intraveninių Losec preparatų, kaip peroralinės terapijos pakaitinio varianto, indikacijas suaugusiems:

- *Dvylikapirštės žarnos opų gydymas*
- *Dvylikapirštės žarnos opų recidyvo profilaktika*
- *Skrandžio opų gydymas*
- *Skrandžio opų recidyvo profilaktika*
- *Helicobacter pylori (H. pylori) bakterijų išnaikinimas, sergant pepsine opalige, skiriant kartu su tinkamais antibiotikais*
- *Su NVNU vartojimu susijusių skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opų gydymas*
- *Su NVNU vartojimu susijusių skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opų profilaktika rizikos grupei priskiriamiems pacientams*
- *Refluksinio ezofagito gydymas*
- *Pasveikusių refluksiniu ezofagitu sirgusių pacientų ilgalaikis gydymas*
- *Simptominės gastroezofaginio reflukso ligos gydymas*
- *Zolingerio-Elisono sindromo gydymas*

4.2 skyrius. Dozavimas ir vartojimo metodas

Dėl kapsulių ir tablečių vartojimo metodo pacientams, kuriems vaistus nuryti sunku CHMP sutiko, kad atsižvelgiant į geriamųjų farmacinių formų preparatų vartojimo (tablečių ištirpdant, jos netirpdant arba nuryjant granules) *in vivo* (biologinio lygiavertiškumo) ir *in vitro* tyrimus, preparato kapsulę galima atidaryti ir nuryti jos turinį. Pacientai taip pat gali iščiulpti kapsulę ir nuryti granules, užsigėrdami vandeniu. CHMP sutiko, kad turimi duomenys apie sudėtinių tablečių vartojimą, suvalgius didelio kaloringumo pusryčius, rodo sulėtėjusią ir sumažėjusią omeprazolo absorbciją. Nors ši sąveika su maistu neturėtų būti kliniškai reikšminga, ji pagrindžia rekomendaciją preparatą Losec geriau vartoti nevalgius.

Kapsulių ir tablečių dozavimas. Suaugę pacientai

Gydant simptominę gastroezofaginio reflukso ligą, rekomenduojama paros dozė yra 20 mg. Pacientams gali pakakti ir 10 mg paros dozės, todėl reikėtų individualiai apsvarstyti galimybę koreguoti preparato dozę. Jeigu po keturių savaičių gydymo 20 mg paros doze simptomų nepavyksta kontroliuoti, rekomenduojama atlikti tolesnius tyrimus.

Gydant refluksinį ezofagitą, rekomenduojama dozė yra 20 mg kartą per parą. Dauguma pacientų pasveiksta per keturias savaites. Pacientams, kuriems diagnozuotas sunkios formos ezofagitas, rekomenduojama dozė yra 40 mg kartą per parą, ir šie pacientai paprastai pasveiksta per aštuonias savaites. Pasveikusių refluksiniu ezofagitu sirgusių pacientų ilgalaikiam gydymui rekomenduojama dozė yra 10 mg kartą per parą.

Gydant dvylikapirštės žarnos opas, rekomenduojama dozė yra 20 mg kartą per parą. Dauguma pacientų pasveiksta per dvi savaites. Pacientams, kurių dvylikapirštės žarnos opa sunkiai gyja, rekomenduojama dozė yra 40 mg kartą per parą, ir šie pacientai paprastai pasveiksta per keturias savaites. Taikant ne *H. pylori* sukeltos dvylikapirštės žarnos opos recidyvo profilaktiką arba kai *H. pylori* bakterijų išnaikinti neįmanoma, rekomenduojama preparato dozė yra 20 mg kartą per parą.

Gydant skrandžio opas, rekomenduojama dozė yra 20 mg kartą per parą. Dauguma pacientų pasveiksta per keturias savaites. Pacientai, kurių skrandžio opa sunkiai gyja, rekomenduojama dozė yra 40 mg kartą per parą, ir šie pacientai paprastai pasveiksta per aštuonias savaites. Taikant pacientų, kurių skrandžio opa sunkiai gyja, recidyvo profilaktiką, rekomenduojama dozė yra 20 mg kartą per parą.

Siekiant išvengti su NVNU vartojimu susijusių skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opų, rekomenduojama dozė yra 20 mg kartą per parą. Dauguma pacientų pasveiksta per keturias savaites. Taikant su NVNU vartojimu susijusių skrandžio arba dvylikapirštės žarnos opų profilaktiką rizikos grupei priskiriamiems pacientams (vyresniems kaip 60 metų pacientams, skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opalige anksčiau sirgusiems pacientams arba pacientams, kuriems buvo nustatytas kraujavimas viršutinėje virškinamojo trakto dalyje), rekomenduojama dozė yra 20 mg kartą per parą.

H. pylori bakterijoms išnaikinti pepsine opalige sergantiems pacientams siūloma terapija trijų vaistų deriniais (Losec ir dviem antibiotikais). Gydymas šiais deriniais pagrįstas tyrimų duomenimis, deriniai šiuo metu pripažinti veiksmingiausiais ir suteikia galimybę pasirinkti kelis pakaitinius gydymo variantus pagal vietos poreikius ir klinikinę patirtį. Antibiotikus reikėtų pasirinkti, atsižvelgiant į tai, kaip pacientas toleruoja vaistą, nacionalines, regiono ir vietos atsparumo charakteristikas ir gydymo gaires. CHMP nusprendė, kad dviejų vaistų terapija yra ne tokia veiksminga kaip trijų, tačiau galimybę skirti dviejų vaistų derinį galima apsvarstyti, kai dėl žinomo padidėjusio jautrumo pacientas negali vartoti trijų vaistinių preparatų derinio.

Gydant Zolingerio-Elisono sindromą, preparato dozę reikia pritaikyti kiekvienam pacientui, o gydymą tęsti, kiek reikia, atsižvelgiant į klinikinius požymius. Rekomenduojama pradinė paros dozė yra 60 mg. Visų pacientų, kuriems buvo nustatyta sunkios formos liga ir kurių gydymas, taikant kitų rūšių terapiją buvo nepakankamai veiksmingas, simptomai buvo veiksmingai kontroliuojami, o daugiau kaip 90 % pacientų vartojo palaikomąją 20–120 mg paros dozę. Vaisto paros dozei viršijant 80 mg, ją reikėtų padalyti į dvi dozes per parą.

Kapsulių ir tablečių dozavimas. Vaikai

CHMP suderino specialias rekomendacijas dėl preparato dozavimo ir gydymo trukmės pagal kiekvieną indikaciją vaikams, atsižvelgiant į pacientų amžių (vaikai nuo 1 metų, dvejų metų ir vyresni vaikai ir vyresni kaip 4 metų vaikai ir paaugliai) ir svorį. Gydant vyresnius kaip 4 metų vaikus ir paauglius, kuriems diagnozuotos *H. pylori* bakterijų sukeltos dvylikapirštės žarnos opos, parenkant tinkamą vaistinių preparatų derinį reikėtų atsižvelgti į oficialias nacionalines, regiono ir vietos rekomendacijas dėl bakterijų atsparumo, gydymo trukmės ir tinkamo antibakterinių medžiagų vartojimo.

Infuziniai milteliai ir injekciniai milteliai

CHMP nusprendė, kad intraveniniai preparatai gali būti vartojami kaip suaugusių pacientų peroralinės terapijos pakaitinis variantas, kai geriamųjų vaistinių preparatų vartoti negalima. Pagal daugumą indikacijų rekomenduojama 40 mg paros dozė, nors Zolingerio-Elisono sindromu sergantiems pacientams rekomenduojama pradinė paros dozė yra 60 mg. Preparato charakteristikų santraukoje taip pat pateikiamos rekomendacijos dėl dozės koregavimo ir praktiniai patarimai dėl tam tikros formos preparatų skyrimo. Intraveninių Losec preparatų vartojimo vaikų populiacijoje patirtis nėra didelė, tačiau rūpestį keliančių preparato saugumo aspektų nenumatoma.

Specialiosios populiacijos. Visų formų vaistiniai preparatai

Dėl specialiųjų populiacijų – pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, preparato dozės koreguoti nereikia, nes CYP450 beveik visiškai metabolizuoja omeprazolą, todėl inkstų funkcijos nepakankamumas neturi įtakos jo farmakokinetikai. Tačiau pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gali pakakti 10–20 mg paros dozės. Pagyvenusiems (vyresniems kaip 65 metų) pacientams dozės koreguoti nereikia.

4.3 skyrius. Kontraindikacijos

Pagal pranešimus omeprazolas sąveikauja su kai kuriais antiretrovirusiniais vaistais. Padidėjęs skrandžio rūgštingumas gydymo omeprazolu metu gali turėti įtakos jo absorbcijai, o kiti sąveikos mechanizmai yra susiję su CYP2C19. Todėl preparato charakteristikų santraukoje nurodyta, kad protonų siurblio inhibitorių nerekomenduojama skirti kartu su atazanaviru ir nelfinaviru, o jeigu toks derinys neišvengiamas, patariama atidžiai stebėti pacientą ir padidinti antiretrovirusinių vaistų dozę, nes nelfinaviro ir atazanaviro koncentracija kraujo plazmoje sumažėja, kai jie skiriami kartu su omeprazolu. Tuo pačiu metu skirti nelfinaviro negalima, o atazanaviro – nerekomenduojama.

Nors remiantis literatūroje skelbiamais duomenimis, tarp įvairių pakeistų benzimidazolų kryžminės reakcijos nevyksta, yra duomenų, rodančių įtartina jų kryžminį reaktyvumą. Atsižvelgdamas į galimą didelį pavojų pacientams, CHMP patvirtino teiginį, draudžiantį preparatą skirti pacientams, kurie yra itin jautrūs omeprazolui, pakeistiems benzimidazolams arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

4.4 skyrius. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Į preparato charakteristikų santrauką įtrauktas įspėjimas, kad prieš pradedant paciento gydymą, reikėtų įsitikinti, kad ligą sukėlė ne *H. pylori* bakterijos. Vadovaujantis dabartine praktika, sergant su skrandžio rūgšties sekrecija susijusia opalige, jau nebebūtina atlikti endoskopijos ir (arba) rentgenogramos, todėl šie tyrimo metodai nebetaikomi. Į šį skyrių įtrauktas sakinyss dėl skrandžio rūgštingumo lemiamo galimo veikliosios medžiagos absorbcijos padidėjimo arba sumažėjimo dėl sumažėjusio vidinio skrandžio rūgštingumo. Preparato charakteristikų santraukoje taip pat nurodyta, kad taikant palaikomąjį gydymą omeprazolu reikėtų nuolat pakartotinai įvertinti jo naudos ir rizikos santykį, o pacientus būtina nuolat stebėti ypač, kai gydymo laikotarpis viršija 1 metus.

CHMP nusprendė, kad preparato charakteristikų santraukoje reikėtų paminėti dėl sumažėjusio skrandžio rūgštingumo dažnėjančias virškinimo trakto bakterines infekcijas. *Salmonella* ir *campylobacter* bakterijos šiame skyriuje paminėtos, tačiau informacija apie *C. difficile* infekcijas buvo išbraukta, kadangi turimais duomenimis nepavyko nustatyti galimo *C. difficile* infekcijos ir protonų siurblio inhibitorių vartojimo priežastinio ryšio.

CHMP laikėsi nuomonės, kad ilgalaikis skrandžio rūgšties sekrecijos slopinimas protonų siurblio inhibitoriais gali paskatinti nepakankamą vitamino B12 absorbciją, todėl į preparato charakteristikų santrauką įtraukė įspėjimą, kad omeprazolas gali mažinti vitamino B12 absorbciją ir kad į tai reikėtų atsižvelgti, kai pacientams taikoma ilgalaikė terapija.

CHMP įvertino galimą omeprazolo ir klopidoğrelio sąveiką ir nusprendė, kad atsižvelgiant į galimą nustatytų nepageidaujamų reiškinių sunkumą, sprendimas į tekstą įtraukti su tuo susijusį išpėjimą yra pagrįstas. Po konsultacijų su Veiksmingumo darbo grupės širdies ir kraujagyslių pogrupiu (angl. *Cardiovascular subgroup of the Efficacy Working Party*) CHMP patvirtino nustatytą CYP2C19 inhibitorių ir klopidoğrelio farmakokinetinę ir farmakodinaminę sąveiką, nors šios sąveikos klinikinė reikšmė nėra aiški. Todėl preparato charakteristikų santraukoje nurodyta, jog omeprazolas yra CYP2C19 inhibitorius ir kad atlikus stebimuosius ir klinikinius tyrimus gauti duomenys apie farmakokinetinės ir farmakodinaminės sąveikos klinikinį poveikį pagrindiniams širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimams yra nenuoseklūs. Todėl kartu vartoti omeprazolą ir klopidoğrelį nepatariama.

4.5 skyrius. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika. Visų formų vaistiniai preparatai

Šio skyriaus tekstas perrašytas ir pateiktas lengviau suprantama forma – galimos sąveikos suskirstytos į grupes, išryškinti sunkiausi klinikiniai reiškiniai ir nurodytas sąveikos poveikio mastas. Šiame skyriuje palikta informacija apie preparato sąveiką su takrolimuzu ir fenitoinu ir įtraukta rekomendacija stebėti pacientus, tačiau nuspręsta, kad informacija apie sąveiką su metotreksatu yra nepagrįsta. Preparato tuo pačiu metu nereikėtų vartoti su posakonazolu ir erlotinibu.

4.6 skyrius. Nėštumo ir žindymo laikotarpis. Visų formų vaistiniai preparatai

CHMP nusprendė, kad informacijos apie žmonių gydymo šiuo preparatu patirtį pakanka, kad būtų galima preparato charakteristikų santraukoje nurodyti, jog su motinos pienu išsiskiria labai nedaug omeprazolo, kuris neturėtų padaryti jokio poveikio kūdikiui. Atlikus epidemiologinius Losec vartojimo nėštumo laikotarpiu tyrimus, nenustatyta jokių nepageidaujamų reiškinių, todėl CHMP nusprendė, kad nėštumo laikotarpiu omeprazolą vartoti galima.

4.7 skyrius. Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Visų formų vaistiniai preparatai

CHMP atkreipė dėmesį, kad nors Losec neturėtų daryti jokio poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus, vartojant Losec pacientams pasireiškė galvos svaigimas ir regėjimo sutrikimai, todėl nurodė, kad pacientams, jaučiantiems šias nepageidaujamas reakcijas į vaistą, vairuoti arba valdyti mechanizmus negalima.

4.8 skyrius. Nepageidaujamas poveikis

Šiame skyriuje išvardytos nustatytos arba numatomos nepageidaujamos reakcijos į vaistą. Nustatyta, kad nė viena nepageidaujama reakcija nėra susijusi su preparato doze, o išvardytos reakcijos suskirstytos pagal dažnį. Preparato charakteristikų santraukoje teigiama, kad klinikinių tyrimų saugumo duomenys rodo, jog vartojant preparato tabletes ir kapsules, vaikams iki 16 metų paprastai pasireiškia tokie patys nepageidaujami reiškiniai kaip ir suaugusiesiems taikant trumpalaikį ir ilgalaikį gydymą ir kad ilgalaikių duomenų apie preparato poveikį lytiniam subrendimui ir augimui nėra.

4.9 skyrius. Perdozavimas

Pranešimų apie rimtą perdozavimo omeprazolu poveikį negauta, taigi jokio specialaus gydymo nereikia ir negalima rekomenduoti. Frazė „simptominis gydymas“ gydytojui daugmaž nurodo, kaip elgtis perdozavimo atveju. Į šį skyrių įtrauktas papildomas sakinyss, susijęs su infuziniais ir injekciniais

preparatais, kad remiantis klinikiniais tyrimais, vartojant pernelyg dideles preparato dozes, nepasireiškė jokios su preparato doze susijusios nepageidaujamos reakcijos.

5.1 skyrius. Farmakodinaminės savybės

CHMP apsvarstė omeprazolo ryšį su pagyvenusių, ypač osteoporozę sergančių pacientų kaulų lūžiais ir (arba) šlaunikaulio lūžiais. CHMP nusprendė, kad šiuo metu turimos informacijos nepakanka, kad į preparato charakteristikų santrauką būtų galima įtraukti su tuo susijusį išspėjimą, tačiau dėl iškilusių abejonių rinkodaros teisės turėtojo pateikto kritimų ir lūžių rizikos tyrimo rezultatai bus įvertinti, siekiant nustatyti, ar tai gali turėti įtakos Losec preparato charakteristikų santraukai.

5.2 skyrius. Farmakokinetinės savybės

CHMP atkreipė dėmesį į duomenis, rodančius, kad vartojant omeprazolą, pacientams, kurių metabolizmas silpnas, pasireiškiančių šalutinių reiškinių dažnis ar stiprumas nedidėja, ir nusprendė, kad nors pacientų, kurių metabolizmas silpnas, vidutinis plotas po kreive (angl. *area under curve*) yra 5–10 kartų didesnis, nei tiriamųjų, kurių CYP2C19 fermentas yra aktyvus, duomenų, įrodančių, kad rekomenduojamomis omeprazolo dozėmis gydomiems pacientams, kurių CYP2C19 fermentai silpnai metabolizuoja, iškyla didesnė rizika, nėra.

NERECEPTINIAI VAISTAI. NERECEPTINĖS LOSEC 10 IR 20 MG TABLETĖS

GERL sergančių pacientų pradinis gydymas priklauso nuo jiems pasireiškiančių simptomų; galima pasinaudoti empiriniu skrandžio rūgšties sekrecijos slopinimo tyrimu. Jeigu slopinant skrandžio rūgšties sekreciją, simptomai palengvėja, o nutraukus gydymą – atsinaujina, galima diagnozuoti GERL. CHMP nusprendė, kad turima mokslinė informacija tvirtai įrodo omeprazolo veiksmingumą, gydant rėmenį ir skrandžio rūgšties refliksą bei jo pranašumą palyginti su placebo, ypač trumpą laiką vartojant 20 mg nereceptinių vaistų paros dozę. Be to, CHMP nusprendė, kad yra pakankamai literatūroje skelbiamų duomenų ir ilgalaikės po jo pateikimo rinkai sukauptos preparato vartojimo patirties, įrodančios, kad vartoti 20 mg omeprazolo paros dozę 14 dienų yra saugu. Nuspręsta, kad Losec, kaip „nereceptinio vaistinio preparato“ teisinis statusas neprieštarauja EB žmonėms skirtų vaistinių preparatų tiekimo klasifikacijos pakeitimo gairėms. Žinomos omeprazolo saugumo charakteristikos patvirtina, kad preparatas nekelia jokio tiesioginio arba netiesioginio pavojaus žmonijai sveikatai, o atsargumo priemonės, pagal kurias preparato vartojimas apribojimas iki 2 savaičių gydymo trukmės, laikomos priimtinais. CHMP padarė išvadą, kad omeprazolas yra tinkamas vaistinis preparatas rėmens ir skrandžio rūgšties regurgitacijos simptomams palengvinti, preparatą parduodant be recepto, jeigu pacientas vadovaujasi preparato dozavimo ir teisingo vartojimo rekomendacijomis, kaip nurodyta preparato charakteristikų santraukoje ir pacientui skirtame informaciniame lapelyje.

Nereceptinių vaistų preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio suderinimas

Apskritai nereceptinio Losec preparato charakteristikų santrauka ir pakuotės lapelis suvienodinti su receptinių preparatų informaciniais dokumentais. Kalbant apie 4.1 skyrių – CHMP patvirtino šią suderintą indikaciją:

„Skrandyje neirios Losec tabletės suaugusiems pacientams, kuriems pasireiškia reflukso simptomai (pvz., rėmuo, skrandžio rūgšties regurgitacija), gydyti“.

CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad tyrimų duomenimis, vartojant 20 mg preparato dozę kartą per parą pacientams pasireiškiantys simptomai slopinami stipriau ir nuosekliau, nei vartojant mažesnes preparato dozes, todėl sutarė, kad didžiausia preparato paros dozė turėtų būti 20 mg. Savarankiškas gydymasis turėtų tęstis ne ilgiau kaip 14 dienų, o jeigu pacientui pasireiškiantys simptomai neišnyksta, pacientui reiktų nurodyti kreiptis į gydytoją. Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, prieš vartojant Losec reiktų pasitarti su gydytoju. Pacientui pasireiškiantys simptomai gali palengvėti tik

po tam tikro laiko nuo gydymo protonų siurblio inhibitoriais pradžios, todėl preparato charakteristikų santrauka taip pat papildyta sakiniu, kuriuo pacientai informuojami, kad simptomai gali palengvėti praėjus tik 2–3 dienoms. Pagal šią indikaciją šio preparato vaikams vartoti negalima.

Preparato charakteristikų santrauka papildyta informacija apie tai, kad jeigu gydymas tęsiamas daugiau kaip vienus metus, pacientus reikia nuolat stebėti, o pacientams, kuriems pasireiškia ilgalaikiai atsinaujinantys nevirškinimo arba rėmens simptomai, reikia periodiškai konsultuotis su gydytoju, ypač vyresniems kaip 55 metų pacientams, kadangi kuo vyresnis amžius, tuo didesnė rizika susirgti skrandžio veiklos sutrikimais. Pacientams taip pat nurodyta pasitarti su gydytoju, jeigu jiems anksčiau buvo diagnozuota skrandžio opa arba atlikta virškinimo trakto organų operacija, jie yra persirgę gelta, buvo sutrikusi jų kepenų funkcija ar nustatyta kepenų liga, arba jeigu daugiau kaip 4 savaites jiems taikomas nuolatinis nevirškinimo arba rėmens simptomų gydymas. Be to, pacientams nurodyta nevartoti omeprazolo profilaktikos tikslais. Dėl preparato sąveikos su klopido greliu – atsižvelgiant į rekomendaciją dėl receptinių vaistinių preparatų vartojimo, pacientai turėtų informuoti savo gydytoją arba vaistininką, jeigu jie vartoja klopido grelį.

KOKYBĖ. 3 MODULIS

Rinkodaros teisės turėtojas pateikė pasiūlymą dėl kokybės modulio suderinimo. Suderinti pateiktos modelio dalys daugiausia susijusios su vaistiniu preparatu, ir rinkodaros teisės turėtojas pateikė tinkamą informaciją apie veikliųjų medžiagų (omeprazolo magnio – sudėtinėse tabletėse, omeprazolo – kapsulėse ir omeprazolo natrio – injekciniuose ir infuziniuose preparatuose) išvaizdą, polimorfizmus, specifikacijas ir stabilumą. Taip pat pateikta reikiama informacija apie vaistinį preparatą, įskaitant duomenis apie vaistinio preparato išvaizdą, gamybą, specifikaciją, stabilumą, tinkamumo laiką ir saugojimo sąlygas. Tačiau rinkodaros teisės turėtojo buvo paprašyta pateikti paaiškinimus, daugiausia susijusius su tomis modulio dalimis, kuriose pateikiami duomenys apie (visų formų) vaistinio preparato gamybą ir kontrolę, talpyklių uždarymo sistemą ir stabilumą. Peržiūrėjęs duomenis ir atsižvelgęs į rinkodaros teisės turėtojo įsipareigojimus pateikti atnaujintą 3 modulio variantą 2010 m. gegužės mėn., CHMP patvirtino suderintą 3 modulį.

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS, ŽENKLINIMO IR PAKUOTĖS LAPELIO PAKĖITIMO PAGRINDAS

Įvertinęs rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymą ir atsakymus ir komitete vykusias diskusijas, CHMP patvirtino suderintus įvairių formų Losec ir susijusių pavadinimų vaistų preparato informacinių dokumentų rinkinius, atsižvelgdamas į preparatų farmacines formas ir atskirdamas receptinius ir nereceptinius preparatus. Konkrečiai buvo suderintos preparatų indikacijos ir su jomis susijusios rekomendacijos dėl preparatų dozavimo. Taip pat patvirtintas suderintas 3 modulis. Suderinti rinkodaros teisės turėtojo įsipareigojimai, kurie išvardyti 2009 m. gruodžio 14 d. įsipareigojimo rašte. Remdamasis pirmiau pateikta informacija, CHMP laikosi nuomonės, kad preparato Losec naudos ir rizikos santykis yra palankus ir kad suderintus preparato informacinius dokumentus galima patvirtinti.

Kadangi

- kreipimosi procedūra buvo susijusi su preparatų charakteristikų santraukos, ženklavimo ir pakuotės lapelio suderinimu;
- rinkodaros teisės turėtojų pasiūlyti preparatų charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapelis įvertinti, atsižvelgiant į pateiktus dokumentus ir komitete įvykusią mokslinę diskusiją;

CHMP rekomendavo iš dalies pakeisti Losec ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) vaistų, kurių preparato charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapelis pateikiami III priede, rinkodaros teises. Rinkodaros teisės sąlygos apibūdinamos IV priede.