

PIELIKUMS II

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA, MARKĒJUMA
TEKSTA UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJAS IZMAIŅĀM, KO IESNIEGUSI EIROPAS
ZĀĻU AĢENTŪRA (EMA)**

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

LOSEC UN RADNIECĪGO NOSAUKUMU ZĀĻU ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS (SKATĪT I PIELIKUMU)

LOSEC (omeprazols) bija iekļauts to preparātu sarakstā, kam jāveic zāļu aprakstu saskaņošana, un pārskatīšanas procedūru uzsāka, lai novērstu atšķirības un saskaņotu Eiropas valstīs apstiprinātos zāļu aprakstus. Reģistrācijas apliecības īpašnieks izmantoja arī iespēju saskaņot 3. moduli. Pārskatīšanas procedūra ietvēra visas licences – gan recepšu, gan bezrecepšu zālēm. Pašlaik tirgū ir pieejamas četras dažādas *LOSEC* zāļu formas: zarnās šķīstošās tabletes, kapsulas, pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai un pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai. *LOSEC MUPS* (vairāku atsevišķu pellešu sistēma) tabletes arī ir pieejamas bez receptes. Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja izveidot piecus atsevišķus zāļu aprakstus: vienu 10 mg, 20 mg un 40 mg kapsulām; vienu 10 mg, 20 mg un 40 mg tabletēm, vienu 40 mg pulverim infūziju šķīduma pagatavošanai, vienu 40 mg pulverim injekciju šķīduma pagatavošanai un vienu 10 mg un 20 mg tabletēm, kas pieejamas bez receptes. Ar šo ierosinājumu pret recepti iegādājamām tabletēm un kapsulām būs vienādas indikācijas visiem stiprumiem (pierādīta vienāda stipruma tablešu un kapsulu bioloģiskā līdzvērtība), tāpat arī infūziju un injekciju šķīdumiem. Bezrecepšu preparātu zāļu apraksts visvairāk atšķirsies indikāciju, devu un brīdinājumu apakšpunktā.

Omeprazols ir aizvietots benzimidazols, kas pieder pie protonu sūkņa inhibitoru (PSI) terapeitiskās grupas. To lieto kā priekšzāles, un tas specifiski un proporcionāli devai inhibē kuņģa H⁺/K⁺-ATFāzi (protonu sūkni) un līdz ar to arī H⁺ jonu pānesi uz kuņģa lūmenu, kas nodrošina skābes sekrēciju kuņģa parietālajās šūnās.

RECEPŠU ZĀĻU FORMAS

4.1. apakšpunkts – Terapeitiskās indikācijas pieaugušajiem – kapsulas un tabletes

CHMP novērtēja reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu, ņemot vērā spēkā esošos valstu zāļu aprakstus un zinātnisko informāciju, un apsprieda katra konkrētā medicīniskā stāvokļa indikācijas. Tika iztirzāta un pamatota arī profilaktiska *LOSEC* lietošana atsevišķi no ārstēšanas indikācijām.

a) “Simptomātiskas gastroezofageālās atvīļņa slimības (GEAS) ārstēšana”

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja kā atsevišķas indikācijas norādīt gan divpadsmitpirkstu zarnas, gan kuņģa čūlas, atdalot tās no GEAS indikācijas. Lai gan tipiskas atvīļņa slimības definīcija var būt atšķirīga, kopumā GEAS diagnozi nosaka pacientiem ar simptomiem, kas liecina par atvīlņi vai tā komplikācijām, bet kam obligāti nav barības vada iekaisums. Galvenie ar GEAS saistītie simptomi ir grēmas un regurgitācija. Jaunākajās vadlīnijās simptomi norādīti kā nozīmīgākais GEAS diagnostikas faktors. Biežāk izmantotā un efektīvākā peptiska ezofagīta vai simptomātiskas GEAS terapija ir mazināt kuņģa skābes sekrēciju, lietojot H₂ blokatorus vai PSI, un tādēļ *CHMP* uzskatīja, ka šo indikāciju var apstiprināt.

b) “Atvīļņa ezofagīta ārstēšana” un “Ilgstoša terapija pacientiem ar izārstētu atvīļņa ezofagītu”

Atvīļņa ezofagītu izraisa pārmērīgs kuņģa skābes atvīlņis no kuņģa barības vadā apvienojumā ar atvīļņa masas izvadīšanas traucējumiem no barības vada. Atvīļņa simptomu vai barības vada epitēlija bojājuma iespējamība ir atkarīga no vairāku atvīļņa epizožu apjoma un/vai skābes iedarbības barības vadā. Atvīļņa ezofagīta ārstēšana ietver skābes daudzuma mazināšanu, un PSI pašlaik tiek uzskatīti par efektīvāko atvīļņa ezofagīta ārstēšanas līdzekli, tādēļ *CHMP* uzskatīja, ka šo indikāciju var apstiprināt.

c) “Divpadsmitpirkstu zarnas čūlu ārstēšana” un “Divpadsmitpirkstu zarnas čūlu profilakse”

Indikācija *H. pylori* negatīvu čūlu gadījumā tika atdalīta no indikācijas vienlaikus *H. pylori* infekcijas gadījumā. Attiecībā uz *H. pylori* negatīvu divpadsmitpirkstu zarnas čūlu recidīvu novēršanu tika pārskatīta pieejamā literatūra. *H. pylori* negatīvu divpadsmitpirkstu zarnas un kuņģa čūlu recidīva profilakse ir indicēta tā saukto “idiopātisko čūlu” gadījumā. Tā kā šādas čūlas ir grūti ārstēt un tām komplikācijas rodas biežāk un ir smagākas, recidīva novēršana ir pamatota rīcība. *CHMP* uzskatīja, ka *H. pylori* negatīvu divpadsmitpirkstu zarnas čūlu profilakse ir pietiekami pierādīta un ka šīs indikācijas

var apstiprināt.

d) *“Kuņģa čūlu ārstēšana” un “Kuņģa čūlu recidīvu profilakse”*

Kuņģa čūlas indikācijas tika atdalītas no divpadsmitpirkstu zarnas čūlas indikācijām, kā arī no čūlām, kas saistītas ar NPL, un *H. pylori* pozitīvām čūlām. Kuņģa čūlas gados vecākiem pacientiem var atrasties proksimālākā kuņģa daļā nekā jaunākiem pacientiem. Proksimālās kuņģa čūlas nereti ir lielas, tām ir tendence dzīt lēnām un tās var biežāk recidivēt. Šādas čūlas ir saistītas arī ar biežām potenciāli letālām komplikācijām. Tādēļ kuņģa čūlu recidīvu profilakse ir pamatota rīcība. CHMP uzskatīja, ka *H. pylori* negatīvu kuņģa čūlu recidīvu profilakse ir pietiekami pierādīta un ka šīs indikācijas var apstiprināt.

e) *“Ar NPL saistītu kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūlu ārstēšana” un “Ar NPL saistītu kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūlu profilakse riska grupas pacientiem”*

Attiecībā uz nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL) izraisītu kuņģa čūlu, divpadsmitpirkstu zarnas čūlu vai gastroduodenālu eroziju profilaksi riska grupas pacientiem, čūlas veidošanās novēršana riska grupas pacientiem, kuri lieto NPL, ir pamatota rīcība, ņemot vērā šādu čūlu lielo un aizvien pieaugušo sastopamību. Čūlu profilaksi pašlaik regulāri sāk ievērojamam skaitam pacientu, kuri lieto NPL, un pierādīts, ka PSI ir efektīvāki nekā H_2 antagonisti ar NPL lietošanu saistītu gastroduodenālu čūlu ārstēšanā, ja NPL lietošanu nav iespējams pārtraukt. PSI ir efektīvi arī primārai ar NPL lietošanu saistīto čūlu profilaksei. CHMP uzskatīja, ka NPL izraisītu čūlu profilakse ir pietiekami pierādīta un ka šīs indikācijas var apstiprināt. Tomēr peptiskās čūlas un erozijas ir divas dažādas klīniskās vienības. Peptiskās čūlas ir saistītas ar palielinātu kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas komplikāciju, piemēram, asiņošanas, risku, bet tas pats var nebūt attiecināms uz virspusējām erozijām, kas bieži novērotas ārstēšanas laikā ar NPL. CHMP uzskatīja, ka pieejamie dati neļauj izdarīt secinājumus par to, vai pacienti, kam ir tikai erozijas, gūst labumu no ārstēšanas ar PSI. Tādēļ erozijas tika dzēstas no indikāciju teksta.

f) *“Kombinācijā ar piemērotām antibiotikām Helicobacter pylori (H. pylori) izskaušanai peptiskas čūlas slimības gadījumā”*

CHMP uzskatīja, ka saskaņā ar gandrīz visām pieejamām vadlīnijām visiem pacientiem ar erozijām vai čūlām, kas saistītas ar *H. pylori* infekciju, jāveic terapija, lai izskaustu šo mikroorganismu. Šis ieteikums ir pamatots ar lielu datu apjomu, kas liecina, ka *H. pylori* infekciju izārstēšana mazina čūlas recidīvu un komplikāciju, piemēram, asiņošanas, biežumu. Papildu informācija par ieteicamajām antibiotiku kombinācijām ir sniegta 4.2. apakšpunktā. CHMP uzskatīja, ka šo indikāciju var apstiprināt.

g) *Ar skābi saistīta dispepsija*

CHMP norādīja, ka grēmas nebija iekļautas dispepsijas definīcijā, par ko panākta vienošanās ar starptautisko klīnisko pētnieku komiteju (Romas III komiteja). Turklāt H_2 receptoru antagonisti iedarbojas ātrāk. Pamatojoties uz Eiropas vadlīnijām un literatūru, un tā kā nav pārliecinošu pētījumu šīs indikācijas gadījumā, šī indikācija un ar to saistītie norādījumi par devām tika izņemti no ierosinātā saskaņotā zāļu apraksta.

h) *“Zolindžera-Elisona sindroma ārstēšana”*

Zolindžera-Elisona sindroma ārstēšanas indikācija jau ir saskaņota visā ES, un CHMP uzskatīja, ka šo indikāciju var apstiprināt.

i) *Pacientiem, kuriem ir kuņģa satura aspirācijas risks vispārējās narkozes laikā/Skābes aspirācijas profilakse*

CHMP uzskatīja, ka šī indikācija ir līdzīga ķīmiskai (cita starpā kuņģa skābes aspirācijas izraisītai) pneimonijai. Šī indikācija nav vispārpieņemta, un PSI lietošana ķīmiskas pneimonijas ārstēšanā nav minēta dažādās šīs pneimonijas ārstēšanas/profilakses vadlīnijās. Reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtie dati pietiekami neatbalstīja ierosināto indikāciju un, lai gan negaidītas vai jaunas bažas par drošību šajos pētījumos neradās, CHMP uzskatīja šo indikāciju par nepieņemamu, jo efektivitāte nav pierādīta. Šo indikāciju un ar to saistīto informāciju par devām izņēma no saskaņotā zāļu apraksta.

4.1. apakšpunkts – Terapeitiskās indikācijas bērniem – kapsulas un tabletes

CHMP vienojās par šādām indikācijām bērniem atbilstoši bērniem iegūto datu vērtējumam, ko sagatavojuši ES darba dalīšanas grupa:

Bērniem, kuri vecāki par vienu gadu, un tiem, kuri sver ≥ 10 kg

- *Atviļņa ezofagīta ārstēšana.*
- *Grēmu un skābes regurgitācijas simptomātiska ārstēšana gastroezofageālās atviļņa slimības gadījumā*

Bērniem, kuri vecāki par četriem gadiem, un pusaudžiem

- *Kombinācijā ar antibiotikām *H. pylori* izraisītas divpadsmitpirkstu zarnas čūlas ārstēšanā.*

4.1. apakšpunkts – Terapeitiskās indikācijas pieaugušajiem – pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai un pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

Intravenozās indikācijas lielākoties jau bija saskaņotas. Pēc dažādu esošo valstu zāļu aprakstu tekstu iztirzāšanas un ņemot vērā, ka pieredze par intravenozu *Losec* zāļu formu lietošanu bērniem ir ierobežota, CHMP apstiprināja šādas saskaņotas indikācijas pieaugušajiem, lietojot *Losec* intravenozi kā alternatīvu līdzekli perorālai terapijai:

- *Divpadsmitpirkstu zarnas čūlu ārstēšana.*
- *Divpadsmitpirkstu zarnas čūlu recidīvu profilakse.*
- *Kuņģa čūlu ārstēšana.*
- *Kuņģa čūlu recidīvu profilakse.*
- *Kombinācijā ar piemērotām antibiotikām *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) izskaušanai peptiskas čūlas slimības gadījumā.*
- *Ar NPL saistītu kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūlu ārstēšana.*
- *Ar NPL saistītu kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūlu profilakse riska grupas pacientiem.*
- *Atviļņa ezofagīta ārstēšana.*
- *Ilgstoša terapija pacientiem ar izārstētu atviļņa ezofagītu.*
- *Simptomātiskas gastroezofageālā atviļņa slimības ārstēšana.*
- *Zolindžera-Elisona sindroma ārstēšana.*

4.2. apakšpunkts – Devas un lietošanas veids

Attiecībā uz kapsulu un tablešu lietošanas veidu pacientiem, kam ir apgrūtināta rīšana, CHMP uzskatīja, ka, ņemot vērā *in vivo* (bioekvivalences) un *in vitro* pētījumu rezultātus par iekšķīgi lietojamo zāļu formu lietošanu disperģētu/suspendētu tablešu/granulu veidā, kapsulu var atvērt un saturu norīt. Pacienti kapsulas var arī sūkāt un norīt pelletes, uzdzerot ūdeni. CHMP uzskatīja, ka pieejamie dati par *MUPS* tablešu lietošanu tūlīt pēc treknām brokastīm liecina par aizkavētu un samazinātu omeprazola uzsūkšanos. Lai gan šī mijiedarbība ar uzturu nav klīniski nozīmīga, tās dēļ jāsniedz ieteikums, ka *Losec* labāk nelietot ēšanas laikā.

Devas pieaugušajiem: kapsulas un tabletes

Simptomātiskas gastroezofageālā atviļņa slimības ārstēšanai ieteicamā deva ir 20 mg dienā. Pacientiem var būt pietiekama reakcija uz 10 mg dienā, un tādēļ jāapsver individuāla devas pielāgošana. Ja pēc četrām ārstēšanas nedēļām, lietojot 20 mg dienā, simptomu kontrole nav sasniegta, ieteicams veikt turpmākus izmeklējumus.

Atviļņa ezofagīta ārstēšanai ieteicamā deva ir 20 mg vienreiz dienā. Lielākajai daļai pacientu ezofagītu izdodas izārstēt četru nedēļu laikā. Pacientiem ar smagu ezofagītu ieteicams lietot 40 mg vienreiz dienā un slimību parasti izdodas izārstēt astoņu nedēļu laikā. Lai veiktu ilgstošu terapiju pacientiem ar izārstētu atviļņa ezofagītu, ieteicamā deva ir 10 mg vienreiz dienā.

Divpadsmitpirkstu zarnas čūlu ārstēšanai ieteicamā deva ir 20 mg vienreiz dienā. Lielākajai daļai pacientu čūlu izdodas izārstēt divu nedēļu laikā. Pacienti ar slikti reaģējošu divpadsmitpirkstu zarnas čūlu ieteicams lietot 40 mg vienreiz dienā un slimību parasti izdodas izārstēt četru nedēļu laikā. Divpadsmitpirkstu zarnas čūlas recidīva profilaksei *H. pylori* negatīviem pacientiem vai, kad *H. pylori* izskaušana nav iespējama, ieteicamā deva ir 20 mg vienreiz dienā.

Kuņģa čūlu ārstēšanai ieteicamā deva ir 20 mg vienreiz dienā. Lielākajai daļai pacientu čūlu izdodas izārstēt četru nedēļu laikā. Pacienti ar slikti reaģējošu kuņģa čūlu ieteicams lietot 40 mg vienreiz dienā un slimību parasti izdodas izārstēt astoņu nedēļu laikā. Recidīva profilaksei pacientiem ar vāji reaģējošu kuņģa čūlu ieteicamā deva ir 20 mg vienreiz dienā.

Ar NPL saistītu kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūlu ārstēšanai ieteicamā deva ir 20 mg vienreiz dienā. Lielākajai daļai pacientu čūlu izdodas izārstēt četru nedēļu laikā. Ar NPL lietošanu saistīto kuņģa vai divpadsmitpirkstu zarnas čūlu profilaksei riska grupas pacientiem (vecuma > 60 gadi, anamnēzē kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūlas vai kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas asiņošana) ieteicamā deva ir 20 mg vienreiz dienā.

Attiecībā uz *H. pylori* izskaušanu peptiskas čūlas slimības gadījumā ierosinātas vairākas trīskāršas terapijas shēmas (*Losec* plus divas antibiotikas). Tās pamatotas ar pierādītiem datiem un pašlaik ir apstiprinātas kā efektīvākās kombinācijas, vietēji var izmantot alternatīvas terapijas kombinācijas atbilstoši vietējām vajadzībām un klīniskai praksei. Izvēloties antibiotikas, jāņem vērā konkrētā pacienta zāļu panesamība, un izvēle jāizdara saskaņā ar valsts, reģionāliem un vietējiem rezistences datiem un ārstēšanas vadlīnijām. *CHMP* uzskatīja, ka divkāršas terapijas ir mazāk efektīvas nekā trīskāršas terapijas, bet tās var apsvērt gadījumos, kad zināmas paaugstinātas jutības dēļ trīskāršas kombinācijas lietošana nav iespējama.

Zolindžera-Elisona sindroma ārstēšanai deva jāpielāgo individuāli, un ārstēšana jāturpina, kamēr klīniski indicēts. Ieteicamā sākumdeva ir 60 mg dienā. Visiem pacientiem ar smagu slimību un nepietiekamu atbildes reakciju pret citiem ārstēšanas līdzekļiem stāvoklis tika efektīvi kontrolēts un vairāk nekā 90 % pacientu turpināja lietot 20–120 mg dienas devu. Kad deva pārsniedz 80 mg dienā, tā jāsadala un jālieto divreiz dienā.

Devas bērniem: kapsulas un tabletes

CHMP vienojās par specifiskiem devas un ārstēšanas ilguma ieteikumiem katras konkrētas indikācijas gadījumā bērniem, ņemot vērā pacienta vecumu (≥ 1 gads, ≥ 2 gadi un bērni, kuri vecāki par četriem gadiem, un pusaudži) un ķermeņa masu. Bērniem, kuri vecāki par četriem gadiem, un pusaudžiem, kuriem ārstē *H. pylori* izraisītas divpadsmitpirkstu zarnas čūlas, izvēloties piemērotu kombinēto terapiju, jāņem vērā oficiālie valsts, reģionālie un vietējie ieteikumi par baktēriju rezistenci, ārstēšanas ilgumu un piemērotiem antibakteriāliem līdzekļiem.

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai un pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

CHMP uzskatīja, ka i. v. zāļu formas ir alternatīvs līdzeklis perorālai terapijai pieaugušiem pacientiem, kam iekšķīgi lietojamo preparātu lietošana nav piemērota. Lielākajai daļai indikāciju ieteicams izmantot 40 mg dienas devu, bet pacientiem ar *Zolindžera-Elisona* sindromu ieteicamā sākumdeva ir 60 mg dienā. Zāļu aprakstā sniegta informācija arī par devas pielāgošanu un praktiski padomi par zāļu formu lietošanu. Pieredze par intravenozo *Losec* zāļu formu lietošanu bērniem ir ierobežota, bet specifiskas drošības problēmas nav paredzamas.

Īpašas pacientu grupas: visas zāļu formas

Attiecībā uz īpašām pacientu grupām pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama, jo omeprazolu gandrīz pilnībā metabolizē CYP450, un tādēļ nieru darbības traucējumi tā farmakokinētiku neietekmē. Tomēr pacientiem ar traucētu aknu darbību pietiekama deva var būt 10–20 mg dienā. Gados vecākiem cilvēkiem (>65 gadu vecumā) devas pielāgošana nav nepieciešama.

4.3. apakšpunkts – Kontrindikācijas

Ziņots, ka omeprazols mijiedarbojas ar dažiem pretretrovīrusu līdzekļiem. Palielināts pH kuņģī omeprazola terapijas laikā var ietekmēt uzsūkšanos, bet citus iespējamus mijiedarbības mehānismus nosaka CYP2C19. Tādēļ zāļu aprakstā norādīts, ka atazanavira un nelfinavira lietošana vienlaikus ar protonu sūkņu inhibitoriem nav ieteicama un ka tad, ja vienlaikus lietošana tiek uzskatīta par absolūti nepieciešamu, ieteicams veikt stingru klīnisku uzraudzību, vienlaikus palielinot pretretrovīrusu zāļu devu, jo, lietojot vienlaikus ar omeprazolu, nelfinavira un atazanavira līmenis plazmā pazeminās. Lietošana vienlaikus ar nelfinaviru ir kontrindicēta, lietošana vienlaikus ar atazanaviru nav ieteicama.

Lai gan literatūrā pieejamie dati skaidro norāda, ka nepastāv krusteniska reakcija starp dažādiem aizvietotiem benzimidazoliem, ir pieejami dati, kas liecina par iespējamu krustenisku reaktivitāti. Augstā iespējamā riska dēļ pacientiem *CHMP* apstiprināja tekstu, kurā norādīts, ka preparāts ir kontrindicēts pacientiem ar paaugstinātu jutību pret omeprazolu, aizvietotiem benzimidazoliem vai kādu no palīgvielām.

4.4. apakšpunkts – Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Zāļu aprakstā iekļāva brīdinājumu, ka pirms ārstēšanas jānosaka *H. pylori* statuss. Endoskopija un/vai rentgenoloģiska izmeklēšana ar skābi saistītu čūlu gadījumā saskaņā ar mūsdienu praksi vairs nav nepieciešama, un tādēļ šīs metodes neizmanto. Tika ievietots teksts, kurā sniegta informācija par iespējamu aktīvo vielu uzsūkšanās palielināšanos vai samazināšanos, ja tā ir atkarīga no kuņģa pH, samazināta intragastralā skābuma dēļ. Zāļu aprakstā arī norādīts, ka omeprazola terapijas ieguvumu un riska attiecība balstterapijas gadījumā nepārtraukti jāpārvērtē un ka pacienti regulāri jāuzrauga, īpaši tad, ja ārstēšanas ilgums pārsniedz vienu gadu.

CHMP uzskatīja, ka zāļu aprakstā jāsniedz informācija par palielināto kuņģa-zarnu trakta bakteriālo infekciju sastopamību samazināta kuņģa skābuma dēļ. Minētas *Salmonella* un *Campylobacter*; taču informācija par *C. difficile* infekcijām tika izņemta, jo pieejamie dati neapstiprināja iespējamo cēlonisko saistību starp *C. difficile* infekciju un PSI lietošanu.

CHMP uzskatīja, ka ilgstošs PSI izraisīts skābes sekrēcijas nomākums var veicināt B12 vitamīna malabsorbciju, un ievietoja brīdinājumu, kurā norādīts, ka omeprazols var samazināt B 12 vitamīna uzsūkšanos un ka tas jāņem vērā pacientiem, kuriem tiek veikta ilgstoša terapija.

CHMP novērtēja iespējamo omeprazola-klopidogrela mijiedarbību un uzskatīja, ka obligāti jāsniedz brīdinājums, ņemot vērā novēroto blakusparādību iespējamo nopietnību. Pēc konsultēšanās ar Efektivitātes darba grupas kardiovaskulāro apakšgrupu *CHMP* apstiprināja, ka ir novērota farmakokinētiska un farmakodinamiska mijiedarbība starp CYP2C19 inhibitoriem un klopidogrelu, lai gan šīs atrades klīniskā nozīme nav skaidra. Tādēļ zāļu aprakstā norādīts, ka omeprazols ir CYP2C19 inhibitors un ka novērojumos un klīniskajos pētījumos par farmakokinētiskās/farmakodinamiskās mijiedarbības klīnisko ietekmi uz nozīmīgiem kardiovaskulāriem traucējumiem iegūti neviendabīgi dati. Tādēļ omeprazola un klopidogrela vienlaikus lietošana nav ieteicama.

4.5. apakšpunkts – Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi – visas zāļu formas

Šis apakšpunkts tika pārrakstīts lasītājam vieglāk uztveramā veidā, grupējot iespējamās mijiedarbības, uzlabojot smagāko klīnisko seku redzamību un norādot mijiedarbības ietekmes apjomu. Informācija par mijiedarbību ar takrolīmu un fenitoīnu tika saglabāta un tika ieteikts veikt uzraudzību, bet uzskatīja, ka nav obligāti nepieciešams sniegt informāciju par mijiedarbību ar metotreksātu. Jāizvairās no lietošanas vienlaikus ar pozakonazolu un erlotinibu.

4.6. apakšpunkts - Grūtniecība un zīdīšana – visas zāļu formas

CHMP uzskatīja, ka nav pietiekamas informācijas par pieredzi cilvēkiem, lai norādītu, ka omeprazola izdalīšanās ar mātes pienu ir neliela un neietekmē bērnu. Epidemioloģisko pētījumu dati par *Losec* lietošanu grūtniecības laikā par blakusparādībām neliecina, un CHMP uzskatīja, ka omeprazolu var lietot grūtniecības laikā.

4.7. apakšpunkts - Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus – visas zāļu formas

CHMP atzīmēja, ka, lai gan *Losec* nav raksturīga ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, lietojot *Losec*, ir novērots reibonis un redzes traucējumi, un norādīja, ka pacienti, kuriem rodas šādas zāļu blakusparādības, nedrīkst vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. apakšpunkts – Nevēlamās blakusparādības

Šajos apakšpunktos norādītas konstatētās vai iespējamās zāļu blakusparādības. Nav konstatēts, ka kāda no tām būtu atkarīga no devas, un reakcijas tiek klasificētas atbilstoši sastopamības biežumam. Zāļu aprakstā norādīts, ka attiecībā uz tabletēm un kapsulām klīniskos pētījumos iegūtā informācija par drošību liecina, ka blakusparādību spektrs bērniem līdz 16 gadu vecumam kopumā ir tāds pats kā pieaugušajiem gan īslaicīgas, gan ilgstošas ārstēšanas gadījumā un ka ilgtermiņa datu par ietekmi uz pubertāti un augšanu nav.

4.9. apakšpunkts – Pārdozēšana

Nav saņemti ziņojumi par nopietnām sekām pēc omeprazola pārdozēšanas, tādēļ nebija nepieciešama specifiska terapija un to nevar ieteikt. Ar vārdiem "simptomātiska ārstēšana" ārstam tiek sniegti daži norādījumi par pārdozēšanas ārstēšanu. Tika pievienots papildu teksts infūziju un injekciju zāļu formām, norādot, ka, ņemot vērā klīnisko pētījumu datus, pārāk lielas devas nav izraisījušas ar devām saistītas blakusparādības.

5.1. apakšpunkts - Farmakodinamiskās īpašības

CHMP apsprieda omeprazola saistību ar kaulu/gūžas kaula lūzumu rašanos gados vecākiem cilvēkiem, īpaši ar osteoporozi slimojošiem pacientiem. CHMP uzskatīja, ka pašlaik pieejamā informācija nav pietiekama, lai iekļautu brīdinājumu zāļu aprakstā, tomēr radušos bažu dēļ reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātā epidemioloģiskā pētījuma iznākums par kritienu un lūzumu risku tiks novērtēts, lai noteiktu, kāda informācija jānorāda *Losec* zāļu aprakstā.

5.2. apakšpunkts – Farmakokinētiskās īpašības

CHMP ņēma vērā datus, kas liecina, ka omeprazols nepalielina blakusparādību sastopamību vai nopietnību cilvēkiem ar vāju metabolismu, un uzskatīja, ka, lai gan vājiem metabolizētājiem ir 5–10 reizes lielāks vidējais *AUC* nekā cilvēkiem ar funkcionējošu CYP2C19 enzīmu, nav pierādījumu, ka pacientiem, kuri ir vāji CYP2C19 metabolizētāji būtu palielināts risks, veicot ārstēšanu ar omeprazolu ieteicamajās devās.

BEZRECEPŠU ZĀĻU FORMAS: *LOSEC* 10 UN 20 MG TABLETES (PIEEJAMAS BEZ RECEPTES)

Sākotnēji GEAS ārstēšana tiek veikta simptomātiski; var izmantot empīrisku pētījumu par skābes sekrēcijas nomākšanu. Simptomi, kas atbilstoši reaģē uz skābes sekrēciju nomācoša līdzekļa lietošanu

un atjaunojas pēc tā lietošanas pārtraukšanas, ļauj diagnosticēt GEAS. *CHMP* uzskatīja, ka pieejamā zinātniskā informācija pietiekami pierāda omeprazola efektivitāti grēmu un skābes atvīļņa ārstēšanā un tā pārākumu pār placebo, īpaši īslaicīgi lietojot bez receptes pieejamo zāļu formu pa 20 mg dienā. Tāpat *CHMP* uzskatīja, ka literatūrā ir pietiekami pierādījumu un ir iegūta ilgtermiņa pēcreģistrācijas pieredze, kas liecina, ka 20 mg omeprazola dienā ir droša deva, ja to lieto 14 dienas. Uzskatīja, ka “bezrecepšu zāļu” statusa piešķiršana *Losec* atbilst EK Vadlīnijai par cilvēkiem paredzēto zāļu izsniegšanas kārtības klasifikācijas maiņu. Zināmās omeprazola drošības īpašības apstiprina, ka nav konstatējams tiešs vai netiešs risks cilvēka veselībai, un piesardzības pasākumi, kas ierobežo tā lietošanu līdz divām nedēļām, tiek uzskatīti par pieņemamiem. *CHMP* secināja, ka omeprazols ir piemērots bezrecepšu līdzeklis grēmu un skābes regurgitācijas mazināšanai, ja pacients ievēro ieteikumus par devām un pareizu lietošanu, kas sniegti zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā.

Bezrecepšu līdzekļa saskaņotais zāļu apraksts un lietošanas instrukcija

Kopumā *Losec* bezrecepšu zāļu formas zāļu aprakstu un lietošanas instrukciju saskaņoja ar recepšu zāļu formu zāļu aprakstu un lietošanas instrukciju. Attiecībā uz 4.1. apakšpunktu *CHMP* apstiprināja šādu saskaņotu indikāciju:

“Losec zarnās šķīstošās tabletes ir indicētas atvīļņa simptomu (piemēram, grēmu, skābes regurgitācijas) ārstēšanai pieaugušajiem.”

CHMP ņēma vērā, ka pētījuma dati liecināja, ka 20 mg vienreiz dienā rada izteiktāku un pastāvīgāku skābes sekrēcijas nomākumu nekā mazākas devas un tādēļ apstiprināja maksimālo dienas devu 20 mg. Pašārstēšanos drīkst veikt ne ilgāk kā 14 dienu, un pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu, ja simptomi saglabājas. Pacienti ar aknu darbības traucējumiem pirms *Losec* lietošanas jākonsultējas ar ārstu. Simptomi pēc ārstēšanas sākšanas ar PSI var sākt mazināties pēc zināma laika, tādēļ tika pievienots arī teksts, kurā pacientiem norādīts, ka simptomu uzlabošanās var būt pamanāma pēc 2–3 dienām. Saskaņā ar indikāciju šo preparātu nedrīkst lietot bērniem.

Tika iekļauta informācija par nepieciešamību veikt regulāru uzraudzību, ja ārstēšanas ilgums pārsniedz vienu gadu, un pacientiem, kuriem ilgstoši recidīvā gremošanas traucējumu simptomi vai grēmas, regulāri jākonsultējas ar ārstu, īpaši pacientiem, kuri vecāki par 55 gadiem, jo lielāks vecums ir kuņģa darbības traucējumu rašanās riska faktors. Pacienti arī norādīts konsultēties ar ārstu, ja viņiem iepriekš bijusi kuņģa čūla vai veikta kuņģa-zarnu trakta operācija, dzeltes gadījumā, aknu darbības traucējumu vai aknu slimības gadījumā un tad, ja viņiem nepārtraukti tiek veiktas gremošanas traucējumu vai grēmu simptomātiska ārstēšana četras vai vairāk nedēļas. Pacienti arī norādīts nelietot omeprazolu kā profilaktisku līdzekli. Attiecībā uz mijiedarbību ar klopidoģrelu, atbilstoši recepšu zālēm iekļautam ieteikumam, pacientiem īpaši jāpastāsta ārstam vai farmaceitam, ja viņi lieto klopidoģrelu.

KVALITĀTE – 3. MODULIS

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza priekšlikumu par kvalitātes moduļa saskaņošanu. Ierosinātie saskaņojumi galvenokārt attiecās uz preparātu, un reģistrācijas apliecības īpašnieks sniedza apmierinošu informāciju par zāļu vielu (omeprazola magnija sāls MUPS tabletēm, omeprazols kapsulām un omeprazola nātrija sāls injekciju un infūziju zāļu formām) izskatu, polimorfismu, specifiskajām un stabilitāti. Tika sniegta arī atbilstoša informācija par preparātu un tā fizikālo izskatu, ražošanu, specifiskajām stabilitāti, derīguma termiņu un uzglabāšanu. Tomēr tika pieprasīti vairāki skaidrojumi, galvenokārt par ražošanu, preparāta kontroli, iepakojuma noslēgšanas sistēmu un stabilitāti visām zāļu formām. Pamatojoties uz veikto pārskatu un ņemot vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka apņemšanos iesniegt atjauninātu 3. moduli 2010. gada maijā, *CHMP* apstiprināja saskaņoto 3. moduli.

PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA, MARĶĒJUMA TEKSTA UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJAS IZMAIŅĀM

Pamatojoties uz reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājuma vērtējumu un sniegtajām atbildēm, un pēc apspriedēm komitejā *CHMP* apstiprināja saskaņotus preparāta informācijas dokumentu komplektus dažādiem *Losec* un radniecīgo nosaukumu preparātiem, ņemot vērā zāļu formas un atšķirības starp recepšu un bezrecepšu zāļu formām. Īpaši tika saskaņotas indikācijas un ar tām saistītie ieteikumi par devām. Apstiprināja arī saskaņotu 3. moduli. Apstiprināja reģistrācijas apliecības īpašnieka 2009. gada 14. decembrī sagatavotajā apņemšanās vēstulē norādītās apņemšanās. Ņemot vērā iepriekš minēto, *CHMP* uzskata, ka *Losec* ieguvumu un riska attiecība ir labvēlīga un ka saskaņotie preparāta dokumenti ir apstiprināmi.

Tā kā

- pārskatīšanas procedūras mērķis bija zāļu aprakstu, marķējuma teksta un lietošanas instrukciju saskaņošana;

- reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtos zāļu aprakstus, marķējuma tekstus un lietošanas instrukcijas vērtēja, ņemot vērā iesniegto dokumentāciju un zinātniskās diskusijas komitejā,

CHMP ieteica grozīt reģistrācijas apliecības, un šim nolūkam *Losec* un radniecīgu nosaukumu zāļu apraksts, marķējuma un lietošanas instrukcijas teksts ir iekļauts III pielikumā (skat. I pielikumu). Reģistrācijas apliecību nosacījumi ir aprakstīti IV pielikumā.