

ANNESS II

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI U RAĠUNIJIET GHALL-EMENDA TAS-SOMMARJU
TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT, IT-TIKKETTA U L-FULJETT TA' TAGHRIF
IPPREŻENTATI MILL-EMEA**

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI

SOMMARJU ĠENERALI TAL-EVALWAZZJONI XJENTIFIKA TA' LOSEC U ISMIJIET ASSOĊJATI MIEGHU (ARA ANNESS I)

Losec (omeprazole) ġie inkluz fil-lista ta' prodotti għall-armonizzazzjoni tal-SPC u nbeda riferiment sabiex jiġu solvuti d-diverġenzi u jiġu armonizzati l-SPCs awtorizzati fuq livell nazzjonali madwar l-Ewropa. Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) ħa wkoll l-opportunità biex jarmonizza l-Modulu 3. L-ambitu tar-riferiment kien jinkludi l-liċenzji kollha, kemm b'riċetta biss (POM/Rx) jew mingħajr riċetta (over-the-counter jew OTC). Attwalment hemm 4 formulazzjonijiet differenti ta' Losec fis-suq: pilloli gastro-reżistenti, kapsuli, trab għal soluzzjoni għal infużjoni u trab għal soluzzjoni għal injezzjoni. Il-pilloli Losec MUPS (multiple unit pellet system) huma disponibbli wkoll bħala OTC. Il-MAH ippropona 5 SPCs separati: wiehed għall-kapsuli ta' 10 mg, 20 mg, u 40 mg; wiehed għall-pilloli ta' 10 mg, 20 mg, u 40 mg, wiehed għall-40 mg trab għal infużjoni, wiehed għall-40 mg trab għal injezzjoni u wiehed għall-pilloli ta' 10 mg u 20 mg għal użu OTC. B'din il-proposta, il-pilloli u l-kapsuli b'riċetta biss se jkollhom l-istess indikazzjonijiet għall-qawwiet kollha (intweriet bijoekwivalenza bejn il-pilloli u l-kapsuli tal-istess qawwa), kif se jkunu s-soluzzjonijiet għal infużjoni u għal injezzjoni. L-SPC OTC se jkun differenti b'mod partikolari fis-sezzjonijiet tal-indikazzjonijiet, il-pożoloġija u t-twissijiet.

Omeprazole huwa benzimidazole sostitut li jagħmel parti mill-grupp terapewtiku tal-inibituri tal-pompa tal-proton (PPIs). Huwa jingħata bħala promedjina u jimpedixxi speċifikament u b'mod proporzjonali mad-doża l-H⁺/K⁺-ATPase gastriku (pompa tal-proton) u b'hekk jimpedixxi t-trasferiment ta' joni H⁺ fil-lumen gastriku, li huwa responsabbli għas-sekrezzjoni tal-aċidu fiċ-ċelloli parjetali tal-istonku.

PREŻENTAZZJONIJIET B'RIĊETTA BISS

Sezzjoni 4.1 – Indikazzjonijiet terapewtiċi fl-adulti

Is-CHMP ivvaluta l-proposta tal-MAH billi kkunsidra l-għerf xjentifiku u l-SPCs nazzjonali preżenti u ddiskuta l-indikazzjonijiet għal kull kundizzjoni medika individwali. Ġie diskuss u ġustifikat ukoll l-użu profilattiku ta' Losec, kif inhu differenti mill-indikazzjonijiet tat-trattament.

a) *“Trattament ta' mard ta' rifluss gastroesofagali sintomatiku (GERD)”*

Il-MAH ippropona li kemm l-ulċeri duwodenali kif ukoll l-ulċeri gastrici jkunu ppreżentati f'indikazzjonijiet individwali separati mill-indikazzjoni ta' GERD. Filwaqt li d-definizzjoni ta' x'jikkostitwixxi mard tipiku ta' rifluss tista' tvarja, f'termini ġenerali, GERD huwa applikat għal pazjenti b'sintomi li jissuggerixxu rifluss jew kumplikazzjonijiet tiegħu, iżda mhux neċessarjament b'infjammazzjoni tal-esofagu. Is-sintomi prinċipali assoċjati ma' GERD huma qrusa tal-istonku u rigurgitazzjoni. L-aħħar linji gwida jinkludu s-sintomi bħala l-iżjed parti importanti għad-dijanjozi ta' GERD. L-iżjed trattament komuni u effettiv ta' esofagite peptika jew GERD sintomatiku huwa li titnaqqas is-sekrezzjoni tal-aċidu gastriku b'imblokkaturi H₂ jew PPI u għalhekk is-CHMP qies li din l-indikazzjoni tista' tiġi approvata.

b) *“Trattament ta' esofagite ta' rifluss”* u *“Ġestjoni fit-tul ta' pazjenti b'esofagite ta' rifluss imfejqa”*
L-esofagite ta' rifluss tirriżulta mill-kombinazzjoni tar-rifluss gastro-esofagali eċċessiv ta' likwidu gastriku u l-indeboliment fit-tnehhija esofagali tar-refluxate. Il-probabbiltà li jiġu żviluppati sintomi ta' rifluss jew korrimient tal-epitelju esofagali hija funzjoni ta' abnormalità kwantitattiva tan-numru ta' episodji ta' rifluss u/jew esponiment għall-aċidu tal-esofagu. It-trattament tal-esofagite ta' rifluss jinkludi t-tnaqqis tal-aċidu u l-PPIs attwalment huma kkunsidrati bħala l-iżjed trattament effettiv għall-esofagite ta' rifluss u għalhekk is-CHMP qies li din l-indikazzjoni tista' tiġi approvata.

c) *“Trattament tal-ulċeri duwodenali”* u *“Prevenzjoni tal-ħruġ mill-ġdid ta' ulċeri duwodenali”*
L-indikazzjoni f'ulċeri negattivi *H. pylori* kienet mifruda mill-indikazzjoni b'infezzjoni minn *H. pylori* simultanja. Rigward it-tfaċċar mill-ġdid ta' ulċeri duwodenali negattivi *H. pylori*, ġiet eżaminata l-

letteratura disponibbli. Huwa fl-hekk imsejha “ulċeri idjopatiċi” li hemm indikati l-indikazzjonijiet dwar il-prevenzjoni tal-ħruġ mill-ġdid tal-ulċeri duwodenali negattivi *H. pylori* u l-ulċeri gastrici. Billi dawn l-ulċeri huma diffiċli biex jiġu ttrattati u huma assoċjati ma’ kumplikazzjonijiet aktar frekwenti u iżjed serji, il-prevenzjoni tar-rikaduti hija kors ta’ azzjoni raġonevoli. Is-CHMP hass li l-prevenzjoni tal-ħruġ mill-ġdid ta’ ulċeri duwodenali negattivi *H. pylori* hija muriya b’mod suffiċjenti u qies li dawn l-indikazzjonijiet jistgħu jiġu approvati.

d) “Trattament tal-ulċeri gastrici” u “Prevenzjoni tal-ħruġ mill-ġdid ta’ ulċeri gastrici”

L-indikazzjonijiet fl-ulċeri gastrici kienu separate mill-indikazzjonijiet tal-ulċeri duwodenali kif ukoll mill-ulċeri relatati man-NSAID u l-ulċeri *H. pylori* pożittivi. L-ulċeri gastrici f’pazjenti anzjani jistgħu jkunu pożizzjonati b’mod iżjed prossimali fl-istonku milli f’pazjenti iżgħar. L-ulċeri gastrici prossimali hafna drabi huma kbar, għandhom tendenza li jfiqu bil-mod, u jistgħu jkunu aktar probabbli li jerġgħu jitfaċċaw. Ulċeri bħal dawn huma assoċjati wkoll ma’ frekwenza għolja ta’ kumplikazzjonijiet li jistgħu jkunu fatali. Għalhekk, il-prevenzjoni tal-ħruġ mill-ġdid tal-ulċeri gastrici hija kors ta’ azzjoni raġonevoli. Is-CHMP hass li l-prevenzjoni tal-ħruġ mill-ġdid ta’ ulċeri gastrici *H. pylori* negattivi hija muriya b’mod suffiċjenti u qies li dawn l-indikazzjonijiet jistgħu jiġu approvati.

e) “Trattament ta’ ulċeri gastrici u ulċeri duwodenali assoċjati ma’ NSAIDs” u “Prevenzjoni ta’ ulċeri gastrici u ulċeri duwodenali assoċjati ma’ NSAIDs f’pazjenti f’riskju”

Rigward il-prevenzjoni ta’ ulċeri gastrici, ulċeri duwodenali jew erużjonijiet gastroduwodenali assoċjati ma’ mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAID) f’pazjenti f’riskju, il-prevenzjoni tal-ħolqien ta’ ulċeri f’utenti ta’ NSAIDs li jkunu f’riskju hija kors ta’ azzjoni raġonevoli, minhabba l-inċidenza għolja u dejjem tiżdied. Il-prevenzjoni tal-ulċeri attwalment tinbeda fuq bażi regolari f’numru konsiderevoli ta’ pazjenti li jużaw NSAIDs u giet dimostrata l-effikaċja akbar tal-PPIs fuq l-antagonisti H_2 fil-fejqa ta’ ulċeri gastroduwodenali assoċjati man-NSAIDs meta n-NSAIDs ma jkunux jistgħu jitwaqqfu. Il-PPIs huma effettivi wkoll għall-prevenzjoni primarja ta’ ulċeri assoċjati man-NSAIDs. Is-CHMP hass li l-prevenzjoni tal-ulċeri assoċjati man-NSAIDs hija muriya b’mod suffiċjenti u qies li dawn l-indikazzjonijiet jistgħu jiġu approvati. Madankollu, l-ulċeri u l-erużjonijiet peptici huma entitajiet kliniċi differenti. L-ulċeri peptici huma assoċjati ma’ riskju akbar ta’ kumplikazzjonijiet fil-parti ta’ fuq tal-apparat gastro-intestinali, bħal fsada, iżda l-istess jista’ ma jkunx minnu għall-erużjonijiet superficjali li jidhru ta’ sikwit waqt trattament b’NSAIDs. Is-CHMP hass li l-informazzjoni disponibbli ma tagħmilhiex possibbli li jiġi konkluż jekk pazjenti b’erużjonijiet biss jibbenefikawx mit-trattament bil-PPIs. Ir-riferiment għall-erużjonijiet għaldaqstant tneħħa mill-indikazzjoni.

*f) “F’kombinazzjoni ma’ antibijotiċi xierqa, il-qerda tal-*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) fil-mard tal-ulċeri peptici”*

Is-CHMP hass li skont il-gwida ezistenti kważi kollha, il-pazjenti kollha b’erużjonijiet jew ulċeri assoċjati ma’ infezzjoni tal-*H. pylori* għandhom ikunu sottoposti għal terapija sabiex jinqered l-organizmu. Din ir-rakkomandazzjoni hija bbażata fuq dejta overwhelming li turi li l-kura ta’ infezzjonijiet tal-*H. pylori* tnaqqas ir-rikorrenza tal-ulċeri u ta’ kumplikazzjonijiet bħall-fsada. Aktar informazzjoni dwar il-kombinazzjonijiet rakkomandati ta’ antibijotiċi hija mogħtija f’Sezzjoni 4.2. Is-CHMP qies li din l-indikazzjoni tista’ tiġi approvata.

g) Dispepsja relatata mal-aċidu

Is-CHMP innota li l-qrusa tal-istonku ma kinitx inkluda fid-definizzjoni ta’ dispepsja kif maqbula minn kumitat internazzjonali ta’ investigaturi kliniċi (Kumitat III ta’ Ruma). Barra minn hekk, l-antagonisti tar-riċetturi H_2 għandhom effett iżjed immedjat. Ibbażat fuq il-linji gwida u l-letteratura Ewropea, u minhabba n-nuqqas ta’ studji konklużivi rilevanti għal din l-indikazzjoni, din l-indikazzjoni u l-pożoloġija assoċjata tneħħew mill-SPC armonizzat li ġie propost.

h) “Trattament għas-sindrome ta’ Zollinger-Ellison”

L-indikazzjoni għat-trattament tas-sindrome ta’ Zollinger Ellison hija diġà armonizzata madwar l-UE u s-CHMP qies li din l-indikazzjoni tista’ tiġi approvata.

i) Pazjenti kkunsidrati li qegħdin f’riskju ta’ aspirazzjoni ta’ kontenuti gastrici waqt anestezija ġenerali/Profilassi kontra l-aspirazzjoni tal-aċidu

Is-CHMP hass li din l-indikazzjoni hija simili għall-pulmonite kimika (ikkawżata fost l-ohrajn mill-aspirazzjoni tal-aċidu gastriku). Din l-indikazzjoni mhijiex aċċettata b'mod ġenerali u l-użu tal-PPIs fit-trattament tal-pulmonite kimika mhuwiex inkoraġġit fid-diversi gwidi dwar it-trattament/prevenzjoni ta' din il-pulmonite. L-informazzjoni pprezentata mill-MAH ma appoġġjatz biżżejjed l-indikazzjoni mitluba u għalkemm ma hareġ l-ebda tħassib mhux mistenni jew ġdid dwar is-sigurtà minn dawn l-istudji, is-CHMP hass li din l-indikazzjoni mhijiex aċċettabbli minhabba l-effikaċja li ma gietx muriġja. L-indikazzjoni u l-pożoloġija assoċjata ġew imneħħija mill-SPC armonizzat.

Sezzjoni 4.1 - Indikazzjonijiet terapewtiċi f'pazjenti pedjatriċi - kapsuli u pilloli

Is-CHMP qabel fuq l-indikazzjonijiet segwenti f'pazjenti pedjatriċi, bi qbil mal-eżitu tal-valutazzjoni bi qsim tax-xogħol tal-UE tal-informazzjoni pedjatrika:

Fi tfal ta' iżjed minn sena u ≥ 10 kg

- *Trattament tal-esofaġite ta' rifuks*
- *Trattament sintomatiku tal-qruša fl-istonku u r-rigurgitazzjoni tal-aċidu f'mard ta' rifuks gastro-esofaġali*

Fi tfal u adoloxxenti ta' 'l fuq minn 4 snin

- *F'kombinazzjoni ma' antibijotiċi fit-trattament ta' ulċera duwodenali kkawżata mill-H. pylori*

Sezzjoni 4.1 - Indikazzjonijiet terapewtiċi f'persuni adulti - trab għal injezzjoni u trab għal infużjoni

L-indikazzjonijiet għal ġol-vina fil-parti l-kbira kienu diġà armonizzati. Wara li ddiskuta d-diversi testi eżistenti fl-SPCs nazzjonali u nnota li l-esperjenza dwar l-użu ta' formulazzjonijiet għal ġol-vina ta' Losec f'pazjenti pedjatriċi hija limitata, is-CHMP adotta l-indikazzjonijiet armonizzati segwenti f'persuni adulti għal Losec għal użu fil-vini, bħala alternattiva għat-terapija orali:

- *Trattament ta' ulċeri duwodenali*
- *Prevenzjoni tal-ħruġ mill-ġdid ta' ulċeri duwodenali*
- *Trattament ta' ulċeri gastrici*
- *Prevenzjoni tal-ħruġ mill-ġdid ta' ulċeri gastrici*
- *F'kombinazzjoni ma' antibijotiċi xierqa, il-qerda tal-Helicobacter pylori (H. pylori) fil-mard tal-ulċeri peptici*
- *Trattament ta' ulċeri gastrici u ulċeri duwodenali assoċjati man-NSAIDs*
- *Prevenzjoni ta' ulċeri gastrici u ulċeri duwodenali assoċjati man-NSAIDs f'pazjenti f'riskju*
- *Trattament tal-esofaġite ta' rifuks*
- *Ġestjoni fit-tul ta' pazjenti b'esofaġite ta' rifuks imfejqa*
- *Trattament ta' mard ta' rifuks esofaġali sintomatiku*
- *Trattament tas-sindrome ta' Zollinger-Ellison*

Sezzjoni 4.2 – Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Dwar il-metodu ta' kif għandhom jingħataw il-kapsuli u l-pilloli, fir-rigward ta' pazjenti b'diffikultajiet biex jibilghu, is-CHMP qabel li l-kapsula tista' tinfetah u jinbelghu l-kontenuti fuq il-bazi tal-istudji in-vivo (bijoekwivalenza) kif ukoll tal-istudji in-vivo dwar it-tehid bħala pilloli/granijiet imxerrda/sospizi tal-forom farmaċewtiċi orali. B'mod alternattiv, il-pazjenti jistgħu jerdghu l-kapsula u jibilghu l-prikuni bl-ilma. Is-CHMP qabel li t-tagħrif disponibbli dwar l-ġoti tal-pillola MUPS immedjatament wara kolazzjon b'kontenut għoli ta' xaham juri assorbiment ittardjat jew imnaqqas ta' omeprazole. Għalkemm din l-interazzjoni mal-ikel mhijiex probabbli lit kun ta' rilevanza klinika, hija jixirqilha r-rakkomandazzjoni li Losec għandu preferibbilment jittiehed mingħajr ikel.

Pożoloġija fl-adulti: kapsula u pillola

Ghat-trattament tal-mard ta' rfluss gastro-intestinali sintomatiku, id-doża rakkomandata hija 20 mg kuljum. Il-pazjenti jistgħu jirrispondu adegwament għal 10 mg kuljum, u għalhekk għandu jiġi kkunsidrat aġġustament individwali tad-doża. Jekk ma jinkisibx kontroll tas-sintomi wara erba' ġimgħat ta' trattament b'20 mg kuljum, hija rakkomandata aktar investigazzjoni.

Ghat-trattament tal-esofaġite ta' rfluss, id-doża rakkomandata hija 20 mg darba kuljum. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti, il-fejqaq isehh fi żmien 4 ġimgħat. F'pazjenti b'esofaġite severa hija rakkomandata doża ta' 40 mg darba kuljum u l-fejqaq ġeneralment isehh fi żmien tmien ġimgħat. Għall-ġestjoni fit-tul ta' pazjenti b'esofaġite ta' rfluss imfejqa, id-doża rakkomandata hija 10 mg darba kuljum.

Ghat-trattament tal-ulċeri duwodenali, id-doża rakkomandata hija 20 mg darba kuljum. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti, il-fejqaq isehh fi żmien ġimgħatejn. F'pazjenti b'ulċera duwodenali li ma tirrispondix tajjeb hija rakkomandata doża ta' 40 mg darba kuljum u l-fejqaq ġeneralment isehh fi żmien erba' ġimgħat. Għall-prevenzjoni tat-tfaċċar mill-ġdid ta' ulċeri duwodenali f'pazjenti b'*H. pylori* negattiv jew meta ma tkunx possibbli l-qerda tal-*H. pylori*, id-doża rakkomandata hija 20 mg darba kuljum.

Ghat-trattament tal-ulċeri gastrici, id-doża rakkomandata hija 20 mg darba kuljum. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti, il-fejqaq isehh fi żmien erba' ġimgħat. F'pazjenti b'ulċera gastrika li ma tirrispondix tajjeb hija rakkomandata doża ta' 40 mg darba kuljum u l-fejqaq ġeneralment jinkiseb fi żmien tmien ġimgħat. Għall-prevenzjoni tat-tfaċċar mill-ġdid f'pazjenti b'ulċera gastrika li ma tirrispondix tajjeb, id-doża rakkomandata hija 20 mg darba kuljum.

Ghat-trattament ta' ulċeri gastrici u duwodenali assoċjati man-NSAIDs, id-doża rakkomandata hija 20 mg darba kuljum. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti l-fejqaq isehh fi żmien erba' ġimgħat. Għall-prevenzjoni tal-ulċeri gastrici jew l-ulċeri duwodenali assoċjati man-NSAIDs f'pazjenti li huma f'riskju (età > 60, storja preċedenti ta' ulċeri gastrici u duwodenali, jew ta' fsada fil-parti ta' fuq tal-apparat gastro-intestinali), id-doża rakkomandata hija 20 mg darba kuljum.

Rigward il-qerda tal-*H. pylori* fil-mard tal-ulċeri peptici, huma proposti numru ta' terapiji ta' reġim triplu (Losec flimkien ma' żewġ antibijotiċi). Dawn huma bbażati fuq dejta stabbilita u attwalment huma kkonfermati bħala l-iżjed kombinazzjonijiet effikaċi, u huma maħsuba sabiex jippermettu alternattivi ta' trattament skont il-htigijiet u l-prattika klinika lokali. L-għażla tal-antibijotiċi għandha tikkunsidra t-tolleranza għall-medicini tal-pazjent individwali, u għandha titwettaq skont il-mudelli ta' reżistenza u linji gwida għat-trattament nazzjonali, reġjonali u lokali. Is-CHMP qies li t-terapiji doppji huma inqas effettivi mit-terapiji tripli, iżda li huma jistgħu jiġu kkunsidrati f'każijiet fejn sensitività eċċessiva magħrufa ma tippermettix l-użu ta' kwalunkwe kombinazzjoni tripla.

Ghat-trattament tas-sindrome ta' Zollinger-Ellison, id-doża għandha tiġi aġġustata b'mod individwali u t-trattament jitkompla sakemm ikun klinikament indikat. Id-doża tal-bidu rakkomandata hija 60 mg kuljum. Il-pazjenti kollha b'mard sever u rispons inadegwat għal terapiji oħra ġew ikkontrollati b'mod effettiv u iżjed minn 90% tal-pazjenti nżammu fuq dozi ta' 20-120 mg kuljum. Meta d-doża taqbeż it-80 mg kuljum, din għandha tinqasam u tingħata darbtejn kuljum.

Pożoloġija pedjatrika: kapsula u pillola

Is-CHMP qabel fuq rakkomandazzjonijiet speċifiċi dwar id-doża u t-tul tat-trattament għal kull indikazzjoni individwali għal pazjenti pedjatriċi, billi kkunsidra l-età tal-pazjenti (≥ 1 sena, $\geq$ santejn u tfal u adoloxxenti ta' 1 fuq minn 4 snin ittrattati għal ulċeri duwodenali kkawżati mill-*H. pylori*, l-għażla tat-terapija ta' kombinazzjoni xierqa għandha tikkunsidra l-gwida nazzjonali, reġjonali u lokali uffiċjali rigward ir-reżistenza batterika, it-tul tat-trattament u l-użu xieraq ta' sustanzi antibatterici.

Trab għal infużjoni u trab għal injezzjoni

Is-CHMP qies li l-formulazzjonijiet IV huma alternattivi għat-terapija orali f'pazjenti adulti fejn l-użu ta' prodotti medicinali orali ma jkunx addattat. Għall-maġġoranza tal-indikazzjonijiet, hija rakkomandata doża ta' 40 mg kuljum, għalkemm f'pazjenti bis-Sindrome ta' Zollinger-Ellison, id-doża tal-bidu rakkomandata hija 60 mg kuljum. L-SPC jipprovdi wkoll gwida dwar l-aġġustamenti

tad-doża u parir prattiku dwar l-ghoti tal-formulazzjonijiet. L-esperjenza dwar l-użu ta' formulazzjonijiet għal ġol-vina ta' Losec f'pazjenti pedjatriċi hija limitata, madankollu ma huma mbassra l-ebda kwistjonijiet speċifiċi dwar is-sigurtà.

Popolazzjonijiet speċjali: il-formulazzjonijiet kollha

Rigward il-popolazzjonijiet speċjali, m'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża f'pazjenti li jkollhom indeboliment fil-funzjoni renali, billi omeprazole huwa metabolizzat kważi għal kollox minn CYP450, indeboliment tal-kliwi għalhekk ma jaffettwax il-farmakokinetiċi. Madankollu, f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied, tista' tkun suffiċjenti doża ta' 10-20 mg kuljum. M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għall-anzjani (>65 sena).

Sezzjoni 4.3 - Kontra-indikazzjonijiet

Omeprazole kien irrappurtat li jinteragixxi ma' xi mediċini antiretrovirali. Iz-żieda fil-pH gastriku waqt trattament b'omeprazole tista' taffettwa l-assorbiment, waqt li mekkaniżmi ta' interazzjoni possibbli oħra huma permezz tal-CYP2C19. L-SPC għalhekk jgħid li l-ghoti ta' atazanavir u nelfinavir fl-istess hin ma' inibituri tal-pompa tal-proton mhuwiex rakkomandat u li jekk l-ghoti fl-istess hin ikun ikkunsidrat bħala mhux evitabbli, huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku mill-qrib flimkien ma' zieda fid-doża tal-mediċina antiretrovirali, billi l-livelli ta' nelfinavir u atazanavir fil-plażma jitbaxxew fil-każ ta' għoti fl-istess hin ma' omeprazole. L-ghoti fl-istess hin ta' nelfinavir huwa kontra-indikat, l-ghoti fl-istess hin ta' atazanavir mhuwiex rakkomandat.

Filwaqt li d-dejta mil-letteratura tindika b'mod qawwi li m'hemmx cross-reattività bejn id-diversi benzimidazoles sostituti, teżisti dejta li tindika suspett ta' cross-reattività. Minhabba r-riskju potenzjali għoli għall-pazjenti, is-CHMP adotta dikjarazzjoni li tikkontra-tindika l-użu f'pazjenti sensittivi żżejjed għal omeprazole, għall-benzimidazoles sostituti jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Sezzjoni 4.4 - Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Fl-SPC ġiet inkluża twissija li qabel it-trattament għandu jiġi stabbilit l-istatus tal-*H. pylori*. L-użu tal-endoskopija u/jew tar-raġġi x fil-każ ta' ulċeri relatati mal-aċidu m'għadux neċessarju skont il-prattika kurrenti u għalhekk dawn il-metodi thallew barra. Ġiet inkluża dikjarazzjoni dwar iż-żieda jew it-tnaqqis potenzjali fl-assorbiment tas-sustanzi attivi b'assorbiment dipendenti fuq il-pH gastriku minhabba tnaqqis fl-aċidità intragastrika. L-SPC isemmi wkoll li l-benefiċċju-riskju tat-trattament b'omeprazole fis-sitwazzjoni ta' manteniment għandu jiġi evalwat mill-ġdid kontinwament u li l-pazjenti għandhom jinżammu taht sorveljanza regolari, speċjalment meta jaqbżu perjodu ta' trattament ta' sena.

Is-CHMP hass li ż-żieda fl-okkorrenza ta' infezzjonijiet batteriċi gastro-intestinali minhabba t-tnaqqis fl-aċidità gastrika għandha tiġi msemija fl-SPC. Is-Salmonella u l-Campylobacter huma msemija; madankollu tnehhiet ir-referenza għal-infezzjonijiet mill-*C. difficile*, billi l-informazzjoni disponibbli ma stabbilietx relazzjoni kawżali possibbli bejn infezzjoni mill-*C. difficile* u l-użu tal-PPIs.

Is-CHMP kien tal-opinjoni li l-inibizzjoni prolungata tal-aċidu mill-PPIs tista' tippromwovi l-assorbiment hażin tal-vitamina B12 u dahhal twissija li tghid li omeprazole jista' jnaqqas l-assorbiment tal-vitamina B12 u dan għandu jiġi kkunsidrat f'pazjenti fuq terapija fit-tul.

Is-CHMP ivvaluta l-interazzjoni potenzjali bejn omeprazole u clopidogrel u hass li twissija hija ġustifikata, minhabba s-serjetà potenzjali tal-episodji avversi li kienu osservati. Wara konsultazzjoni tas-sottogrupp Kadjoaskulari tal-Grupp ta' Hidma dwar l-Effiċaċja, is-CHMP ikkonferma li hija osservata interazzjoni farmakokinetika u interazzjoni farmakodinamika bejn l-inibituri ta' CYP2C19 u clopidogrel, għalkemm mhix ċara l-implikazzjoni klinika ta' din is-sejba. L-SPC għalhekk isostni li omeprazole huwa inibitur ta' CYP2C19 u li kienet irrappurtata dejta inkonsistenti minn studji ta' osservazzjoni u kliniċi dwar l-implikazzjonijiet kliniċi tal-interazzjoni.

farmakokinetika/farmakodinamika f'termini ta' episodji kardjovaskulari maġġuri. L-użu fl-istess hin ta' omeprazole u clopidogrel għalhekk mhuwiex inkoraġġit.

Sezzjoni 4.5 – Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet ohra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott – il-formulazzjonijiet kollha

Din is-sezzjoni nkitbet mill-ġdid bi stil iżjed faċli għall-qarrej billi l-interazzjonijiet possibbli ġew miġburin flimkien, żdiedet il-viżibilità tal-iżjed konsegwenzi kliniċi severi u ġie indikat id-daqs tal-effetti tal-interazzjoni. Inżammet l-interazzjoni ma' tacrolimus u phenytoin u kien rakkomandat monitoraġġ iżda l-interazzjoni ma' methotrexate ma tqisix ġustifikata. L-użu konkomitanti ma' posaconazol u erlotinib għandu jiġi evitat.

Sezzjoni 4.6: Tqala u treddiġh – il-formulazzjonijiet kollha

Is-CHMP hass li hemm informazzjoni suffiċjenti dwar l-esperjenza umana biex jgħid li t-tnehhija ta' omeprazole fil-halib hija baxxa u mhux probabbli li taffettwa lit-tarbija. Tagħrif minn studji epidemjoloġiċi dwar l-użu ta' Losec waqt it-tqala ma jindika l-ebda effetti ħżiena u s-CHMP hass li omeprazole jista' jintuza waqt it-tqala.

Sezzjoni 4.7: Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni – il-formulazzjonijiet kollha

Is-CHMP innota li għalkemm Losec mhuwiex probabbli li jaffettwa l-hila biex issuq jew thaddem magni, kienu osservati sturdament u disturbi viżwali bl-użu ta' Losec, u sostna li l-pazjenti li jkollhom dawn ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina m'għandhom isjuq jew iħaddmu magni.

Sezzjoni 4.8 - Effetti mhux mixtieqa

Ir-reazzjonijiet avversi identifikati jew suspettati tal-mediċina huma elenkati f'din is-sezzjoni. L-ebda waħda ma nstabet li kienet relatata mad-doża u r-reazzjonijiet huma kklassifikati skont il-frekwenza. L-SPC jgħid li għall-formulazzjonijiet tal-pillola u l-kapsula, l-esperjenza dwar is-sigurtà mill-provi kliniċi turi li l-profil tal-episodji avversi fit-tfal sa 16-il sena huwa ġeneralment l-istess bħal tal-adulti fi trattament kemm fuq perjodu qasir kif ukoll fuq perjodu twil u li ma hemm l-ebda informazzjoni fuq perjodu fit-tul dwar l-effetti fuq il-pubertà u t-tkabbir.

Sezzjoni 4.9 - Doża eċċessiva

Ma kienx hemm rapporti ta' eżiti serji wara dozi eċċessivi b'omeprazole, u għalhekk, ma kien meħtieġ jew jista' jiġi rakkomandat l-ebda trattament speċifiku. Id-dikjarazzjoni "trattament sintomatiku", tipprovdi xi gwida lit-tabib dwar kif għandu jimmaniġġja doża eċċessiva. Kienet inserita dikjarazzjoni addizzjonali għall-formulazzjonijiet tal-infużjoni u tal-injezzjoni, li ssostni li fuq il-bażi ta' provi kliniċi, id-dozi eċċessivi ma wasslu għall-ebda reazzjoni avversa marbuta mad-doża.

Sezzjoni 5.1: Tagħrif farmakodinamiku

Is-CHMP iddiskuta l-assoċjazzjoni ta' omeprazole mas-seħħ ta' ksur tal-ghadam/ksur tal-ġenbejn fl-anzjani, speċjalment il-popolazzjoni affettwata mill-osteoporozzi. Is-CHMP qies li l-informazzjoni attwalment disponibbli mhijiex suffiċjenti għal twissija fl-SPC, madankollu, minhabba t-tħassib

imqajjem, se jiġi valutat l-eżitu tal-istudju epidemjologiku propost tal-MAH dwar ir-riskju ta' waqgħat u ksur sabiex jiġu determinati l-implikazzjonijiet għall-SPC ta' Losec.

Sezzjoni 5.2 - Tagħrif farmakokinetiku

Is-CHMP innota informazzjoni li turi li omeprazole ma jżid l-inċidenza jew il-gravità tal-effetti sekondarji fil-popolazzjoni b' metabolizzazzjoni hażina u kkunsidra li għalkemm il-metabolizzaturi ħżiena juru AUC medja ta' 5 sa 10 darbiet oghla mill-individwi li jkollhom enzima CYP2C19 funzjonali, m'hemmx evidenza li l-pazjenti li huma metabolizzaturi ħżiena ta' CYP2C19 huma f'riskju akbar meta jiġu trattati b'omeprazole fid-dożi rakkomandati.

PREŻENTAZZJONIJIET OVER THE COUNTER: PILLOLI LOSEC 10 U 20 MG (OTC)

It-trattament inizjali ta' GERD huwa ġestit b'approċċ ibbażat fuq is-sintomi; tista' tintuża prova empirika tat-trażżin tal-aċidu. Is-sintomi li jirrispondu adegwatament għal suppressant tal-aċidu u jergħu lura malli jitwaqqaf, jippermettu dijanjosi tal-GERD. Is-CHMP hass li l-informazzjoni xjentifika disponibbli turi b'mod suffiċjenti l-effikaċja ta' omeprazole fit-trattament tal-qrusa fl-istonku u tar-rifluss tal-aċidu u s-superjorità tagħha fuq il-plaċebo, b'mod partikolari għall-użu OTC għal perjodu qasir ta' 20 mg kuljum. Bl-istess mod, is-CHMP hass li hemm evidenza suffiċjenti mill-letteratura u esperjenza twila wara t-tqeghid fis suq li omeprazole 20 mg huwa doża mingħajr periklu fuq 14-il ġurnata. L-istatus legali ta' Losec bhala "prodott mediċinali li m'għandux bżonn riċetta tat-tabib" tqies li huwa skont il-Linja gwida tal-KE dwar il-Bdil tal-Klassifikazzjoni għall-Forniment ta' Prodott Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem. Il-profil tas-sigurtà magħruf ta' omeprazole jikkonferma n-nuqqas ta' periklu dirett jew indirett għas-saħħa umana u l-miżuri ta' kawżjoni li jillimitaw l-użu għal trattament ta' ġimagħtejn huma kkunsidrati bhala aċċettabbli. Is-CHMP ikkonkluda li omeprazole huwa medikazzjoni xierqa sabiex ittaffi l-qrusa fl-istonku u r-rigurgitazzjoni tal-aċidu fis-sitwazzjoni OTC, bil-kundizzjoni li l-pazjent jikkonforma mad-doża u l-użu korrett rakkomandat, kif indikati fl-SPC u l-Fuljett ta' Tagħrif.

Armonizzazzjoni tal-SPC u l-PL għall-prodott OTC

B'mod ġenerali, l-SPC u l-PL tal-preżentazzjoni OTC ta' Losec ġew allinjati ma' dawk tal-prodotti li jingħataw biss b'riċetta tat-tabib. Rigward Sezzjoni 4.1, is-CHMP adotta l-indikazzjoni armonizzata segwenti:

"Il-pilloli gastro-intestinali Losec huma indikati għat-trattament ta' sintomi ta' rifluss (eż. qrusa fl-istonku, rigurgitazzjoni tal-aċidu) f'persuni adulti"

Is-CHMP innota li d-dejta mill-istudji wriet li doża ta' 20 mg darba kuljum tipproduċi inibizzjoni iżjed pronunzjata u konsistenti mid-doża aktar baxxi u għalhekk qabel fuq doża massima ta' 20 mg kuljum. It-trattament mill-pazjent innifsu għandu jkun limitat għal perjodu massimu ta' 14-il ġurnata, u l-pazjent għandu jingħata struzzjonijiet sabiex jikkonsulta tabib jekk is-sintomi jippersistu. Pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied għandhom jingħataw parir minn tabib qabel ma jiehdu Losec. Is-solljiev mis-sintomi wara l-bidu ta' trattament bil-PPIs jista' jiehu ż-żmien, u għalhekk żdiedet ukoll dikjarazzjoni li tinforma lill-pazjenti li jistgħu jkunu meħtieġa 2-3 ijiem qabel ma jinhass titjib fis-sintomi. Bi qbil mal-indikazzjoni, dan il-prodott m'għandux jintuża fit-tfal.

Iddahhlet informazzjoni dwar il-ħtieġa ta' sorveljanza regolari meta jinqabeż perjodu ta' trattament ta' sena u l-pazjenti b'sintomi rikorrenti fuq perjodu fit-tul ta' indigestjoni jew qrusa fl-istonku għandhom jaraw it-tabib tagħhom f'intervalli regolari, speċjalment il-pazjenti ta' 1 fuq minn 55 sena billi ż-żieda fl-età hija fattur ta' riskju għall-iżvilupp ta' disturbi gastrici. Il-pazjenti ngħataw struzzjonijiet ukoll biex jikkonsultaw tabib jekk kellhom ulċera gastrika jew għamlu operazzjoni gastro-intestinali, fil-każ ta' suffeġra, indeboliment tal-fwied, jew mard tal-fwied jew jekk ikunu fuq trattament sintomatiku kontinwu tal-indigestjoni jew il-qrusa fl-istonku għal 4 ġimgħat jew aktar. Il-pazjenti ġew mgħarrfa wkoll biex ma jiddux omeprazole bhala medikazzjoni preventiva. Rigward l-interazzjoni ma'

clopidogrel, bi qbil mar-rakkomandazzjoni li jinghata biss b'ricetta tat-tabib, il-pazjenti ghandhom jghidu speċifikament lit-tabib jew lill-ispizjar taghhom jekk ikunu qeghdin jiehdu clopidogrel.

IL-KWALITÀ – MODULU 3

Il-MAH issottometta proposta għall-armonizzazzjoni tal-modulu dwar il-Kwalità. L-armonizzazzjonijiet proposti jirrigwardaw prinċipalment il-prodott mediċinali u l-MAH ipprova informazzjoni sodisfaċenti dwar id-dehra, il-polimorfizmi, l-ispeċifikazzjonijiet u l-istabilità tas-sustanzi tal-medicina (omeprazole magnesium għall-pilloli MUPS, omeprazole għall-kapsuli u omeprazole sodium għall-formulazzjonijiet tal-injezzjoni u tal-infużjoni). Giet ipprovduta wkoll informazzjoni xierqa dwar il-prodott mediċinali, u kienu koperti d-dehra fiżika, il-manifattura, l-ispeċifikazzjoni, l-istabilità, kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali, u hażna. Madankollu, ġew mitluba numru ta' kjarifiki, l-aktar fir-rigward tas-sezzjonijiet dwar il-Manifattura, il-Kontroll tal-Prodott Mediċinali, is-Sistema ta' Għeluq tal-Kontenitur u l-Istabilità, għall-formulazzjonijiet kollha. Abbażi tal-eżami tad-dejta u wara li kkunsidra l-impenji moghtija mill-MAH sabiex jipprovdì aġġornament tal-Modulu 3 f'Mejju 2010, is-CHMP adotta Modulu 3 armonizzat.

RAĠUNIJET GHALL-EMENDA TAS-SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT, IT-TIKKETTA U L-FULJETT TA' TAGHRIF

Fl-aħħar nett, fuq il-bażi tal-valutazzjoni tal-proposta u t-tweġibiet tal-MAH u wara d-diskussjonijiet tal-kumitat, is-CHMP adotta settijiet armonizzati ta' dokumenti ta' Informazzjoni dwar il-Prodott għad-diversi preżentazzjonijiet ta' Losec u ismijiet assoċjati miegħu, billi kkunsidra l-ghamliet farmaċewtiċi u ddistiŋgwa bejn il-preżentazzjonijiet b'ricetta biss u l-preżentazzjonijiet OTC. B'mod partikolari, ġew armonizzati l-indikazzjonijiet u r-rakkomandazzjonijiet assoċjati taghhom dwar il-pożoloġija. Gie adottat ukoll Modulu 3 armonizzat. Ġew miftiehma l-impenji mill-MAH, kif elenkati fl-Ittra ta' Impenn datata 14 ta' Diċembru 2009. Fuq il-bażi ta' dan ta' hawn fuq, is-CHMP iqis il-proporzjon tal-benefiċċju/riskju ta' Losec bħala wiehed favorevoli u d-dokumenti armonizzati ta' Informazzjoni dwar il-Prodott bħala approvabbli.

Billi

- l-ambitu tar-riferiment kien l-armonizzazzjoni tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, it-tikketta u l-fuljett ta' tagħrif.

- is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, it-tikketta u l-fuljett ta' tagħrif proposti mid-Detenturi tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq ġew valutati fuq il-bażi tad-dokumentazzjoni ppreżentata u d-diskussjoni xjentifika fi hdan il-Kumitat,

is-CHMP irrakkomanda l-emenda tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq li s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, it-tikketta u l-fuljett ta' tagħrif għalihom huma ppreżentati fl-Anness III għal Losec u ismijiet assoċjati miegħu (ara Anness I). Il-kundizzjonijiet tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq huma deskritti f'Anness IV.