

ANEKS II

**WNIOSKI NAUKOWE ORAZ PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA PACJENTA
PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA**

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU LOSEC I POD RÓŻNYMI NAZWAMI (PATRZ ANEKS I)

Preparat Losec (omeprazol) został ujęty w wykazie produktów, których ChPL wymagają harmonizacji. Wszczęto więc procedurę arbitrażu w celu usunięcia rozbieżności i ujednolicenia ChPL zatwierdzonych w poszczególnych krajach w Europie. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wykorzystał również okazję do ujednolicenia modułu 3. Zakres arbitrażu objął wszystkie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zarówno dotyczące produktów dostępnych wyłącznie na receptę (POM/Rx), jak i produktów dostępnych bez recepty (ang. over-the-counter, OTC). Preparat Losec występuje obecnie na rynku w czterech różnych postaciach: tabletki dojelitowe, kapsułki, proszek do sporządzania roztworu do infuzji i proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Bez recepty dostępny jest także preparat Losec MUPS w tabletkach (o strukturze mikropuletek, ang. multiple unit pellet system – MUPS). Podmiot odpowiedzialny zaproponował 5 oddzielnych ChPL: jedną dla kapsułek o mocy 10 mg, 20 mg i 40 mg; jedną dla tabletek o mocy 10 mg, 20 mg i 40 mg; jedną dla proszku do sporządzania roztworu do infuzji 40 mg; jedną dla proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 40 mg oraz jedną dla tabletek o mocy 10 mg i 20 mg dostępnych bez recepty. Zgodnie z tą propozycją tabletki i kapsułki dostępne wyłącznie na receptę miałyby mieć takie same wskazania dla wszystkich mocy (wykazano biorównoważność tabletek i kapsułek o tej samej mocy), podobnie jak roztwory do infuzji i do wstrzykiwań. ChPL produktu dostępnego bez recepty będzie różnić się w największym stopniu pod względem wskazań do stosowania, dawkowania oraz w punktach zawierających ostrzeżenia.

Omeprazol jest podstawionym benzimidazolem należącym do grupy terapeutycznej inhibitorów pompy protonowej (ang. proton pump inhibitors, IPP). Podawany jako prolek wybiórczo i proporcjonalnie do dawki, hamuje aktywność żołądkowej H⁺/K⁺-ATP-azy (pompy protonowej) i w ten sposób hamuje transfer jonów H⁺ do światła żołądka, dzięki któremu możliwe jest wydzielanie kwasu w komórkach okładzinowych ściany żołądka.

POSTACI DOSTĘPNE WYŁĄCZNIE NA RECEPTĘ

Punkt 4.1 – Wskazania do stosowania u osób dorosłych – kapsułki i tabletki

CHMP ocenił propozycję podmiotu odpowiedzialnego, biorąc pod uwagę obecnie obowiązujące w poszczególnych krajach ChPL i wiedzę naukową, oraz omówił wskazania dla każdej oddzielnej jednostki chorobowej. Omówiono ponadto i uzasadniono profilaktyczne stosowanie preparatu Losec jako odmienne od wskazań do stosowania.

a) „Leczenie objawowej żołądkowo-przełykowej choroby refluksowej (GERD)”

Podmiot odpowiedzialny zaproponował oddzielenie wskazań do stosowania w chorobie wrzodowej żołądka i chorobie wrzodowej dwunastnicy od wskazań do stosowania w GERD. Choć czynniki określające występowanie typowej choroby refluksowej mogą się od siebie różnić, w ogólnym ujęciu określenie „GERD” jest stosowane w odniesieniu do pacjentów z objawami wskazującymi na refluks lub jego powikłania, jednak niekoniecznie w odniesieniu do chorych z zapaleniem przełyku. Główne objawy związane z GERD to zgaga i zarzucanie treści żołądkowej. W ostatnich wytycznych objawy chorobowe uznano za najważniejszy element rozpoznania GERD. Najczęściej stosowanym i skutecznym leczeniem trawienno-zapalenia przełyku lub objawowego GERD jest zmniejszenie wydzielania kwasu żołądkowego za pomocą blokerów receptorów H₂ lub za pomocą IPP. Dlatego też CHMP uznał to wskazanie za możliwe do zatwierdzenia.

b) „Leczenie refluksowego zapalenia przełyku” i „Długoterminowe leczenie pacjentów z wygojonym refluksowym zapaleniem przełyku”

Do refluksowego zapalenia przełyku dochodzi w wyniku nadmiernego cofania się soku żołądkowego z żołądka do przełyku i zaburzonego opróżniania zarzucanej treści żołądkowej z przełyku. Prawdopodobieństwo rozwoju objawów refluksu lub uszkodzenia nabłonka przełyku jest zależne od

zaburzeń związanych z liczbą zdarzeń refluksowych i/lub ekspozycji przełyku na działanie kwasu żołądkowego. Leczenie refluksowego zapalenia przełyku polega na zmniejszaniu ilości kwasu i obecnie uznaje się, że IPP są najskuteczniejsze w leczeniu refluksowego zapalenia przełyku. Dlatego też CHMP uznał to wskazanie za możliwe do zatwierdzenia.

c) „*Leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy*” i „*Zapobieganie nawrotom choroby wrzodowej dwunastnicy*”

Wskazanie do stosowania w chorobie wrzodowej dwunastnicy niezwiązanej z zakażeniem *H. pylori* zostało oddzielone od wskazania do stosowania w chorobie wrzodowej ze współistniejącym zakażeniem *H. pylori*. Dokonano przeglądu dostępnego piśmiennictwa dotyczącego zapobieganiu nawrotom choroby wrzodowej dwunastnicy bez współistniejącego zakażenia *H. pylori*. Zapobieganie nawrotom choroby wrzodowej dwunastnicy i żołądka niezwiązanym z zakażeniem *H. pylori* dotyczy właśnie wspomnianych „idiopatycznych wrzodów”. Ponieważ tego rodzaju wrzody są trudne do leczenia i wiążą się z częstszymi i poważniejszymi powikłaniami, zapobieganie ich nawrotom jest rozsądnym kierunkiem działania. CHMP uznał, że zapobieganie nawrotom choroby wrzodowej dwunastnicy niezwiązanej z zakażeniem *H. pylori* zostało w dostateczny sposób udowodnione, zatem uznał te wskazania za możliwe do zatwierdzenia.

d) „*Leczenie choroby wrzodowej żołądka*” i „*Zapobieganie nawrotom choroby wrzodowej żołądka*”

Oddzielono wskazanie do stosowania w chorobie wrzodowej żołądka od wskazań do stosowania w chorobie wrzodowej dwunastnicy oraz we wrzodach związanych ze stosowaniem NLPZ i wywołanych przez *H. pylori*. Wrzody żołądka u pacjentów w podeszłym wieku mogą być umiejscowione bardziej proksymalnie w żołądku niż u młodszych pacjentów. Tego rodzaju wrzody żołądka są często duże, mają tendencję do powolnego gojenia się i mogą wykazywać skłonność do nawrotów. Takie wrzody wiążą się także z dużą częstością występowania potencjalnie śmiertelnych powikłań. Zapobieganie nawrotom choroby wrzodowej żołądka jest więc rozsądnym kierunkiem działania. CHMP uznał, że zapobieganie nawrotom choroby wrzodowej żołądka niezwiązanej z zakażeniem *H. pylori* jest w dostateczny sposób udowodnione, zatem uznał te wskazania za możliwe do zatwierdzenia.

e) „*Leczenie wrzodów żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem NLPZ*” i „*Zapobieganie występowaniu wrzodów żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem NLPZ u pacjentów z grupy ryzyka*”

Z uwagi na wysoką i rosnącą częstość występowania wrzodów żołądka i dwunastnicy lub nadżerek żołądka i dwunastnicy w związku ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) u pacjentów obciążonych ryzykiem, zapobieganie powstawaniu wrzodów u stosujących NLPZ pacjentów z grupy ryzyka jest rozsądnym kierunkiem działania. Obecnie u znaczącej liczby pacjentów stosujących NLPZ rutynowo wdraża się postępowanie zapobiegające powstawaniu wrzodów, zaś w przypadkach, gdy konieczne jest stałe stosowanie NLPZ, wykazano przewagę IPP nad antagonistami H_2 w odniesieniu do skuteczności gojenia się wrzodów żołądka i dwunastnicy. IPP są również skuteczne w prewencji pierwotnej wrzodów związanych ze stosowaniem NLPZ. CHMP uznał, że zapobieganie występowaniu wrzodów wywołanych przez NLPZ zostało w dostateczny sposób udowodnione, dlatego też zatwierdził powyższe wskazania. Wrzody trawienne i nadżerki są jednak różnymi jednostkami klinicznymi. Wrzody trawienne związane są ze zwiększonym ryzykiem powikłań żołądkowo-jelitowych takich jak krwawienie, jednak nie zawsze stosuje się to do powierzchniowych nadżerek często obserwowanych podczas leczenia za pomocą NLPZ. CHMP uznał, że dostępne dane nie pozwalają na wyciągnięcie wniosków odnośnie do tego, czy pacjenci z samymi nadżerkami odnoszą korzyści ze stosowania IPP. Dlatego też ze wskazania usunięto wzmiankę o nadżerkach.

f) „*Eradykacja Helicobacter pylori (H. pylori) w chorobie wrzodowej w skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami*”

CHMP uznał, że prawie wszystkie istniejące wytyczne zalecają eradykację *H. pylori* u wszystkich pacjentów z nadżerkami lub wrzodami związanymi z zakażeniem tym drobnoustrojem. Zalecenie jest oparte na ogromnej liczbie danych wskazujących na fakt, że wyleczenie zakażenia *H. pylori* zmniejsza występowanie nawrotów wrzodów oraz powikłań takich jak krwawienie. Dalsze informacje dotyczące

zalecanych skojarzeń antybiotyków zamieszczono w punkcie 4.2 poniżej. CHMP uznał to wskazanie za możliwe do zatwierdzenia.

g) Niestrawność związana z działaniem kwasu żołądkowego

CHMP zauważył, że zgaga nie została ujęta w definicji niestrawności uzgodnionej przez międzynarodowy komitet badaczy klinicznych (komitet ds. kryteriów rzymskich III). Ponadto szybszy efekt wywierają antagoniści receptora H_2 . W oparciu o wytyczne europejskie i dane z piśmiennictwa oraz z powodu braku jednoznacznych dowodów uzyskanych na podstawie badań dotyczących powyższego wskazania, wskazanie to i związane z nim dawkowanie zostało usunięte z proponowanej ujednoliconej ChPL.

h) „Leczenie zespołu Zollingera-Ellisona”

Wskazanie w leczeniu zespołu Zollingera-Ellisona zostało już ujednolicone w UE i CHMP uznał to wskazanie za możliwe do zatwierdzenia.

i) U pacjentów, u których istnieje ryzyko aspiracji treści żołądkowej podczas znieczulenia ogólnego/Zapobieganie aspiracji kwasów

CHMP uznał, że to wskazanie jest zbliżone do chemicznego zapalenia płuc (wśród innych wywołanych przez aspirację treści żołądkowej). Wskazanie to nie jest powszechnie zatwierdzone, a stosowanie IPP w leczeniu chemicznego zapalenia płuc nie znajduje poparcia w wielu wytycznych dotyczących leczenia/profilaktyki takiego zapalenia płuc. Dane przedstawione przez podmiot odpowiedzialny nie były wystarczające do poparcia proponowanego wskazania i chociaż w badaniach nie obserwowano nieoczekiwanych ani nowych problemów dotyczących bezpieczeństwa, CHMP uznał to wskazanie za niedopuszczalne ze względu na brak potwierdzonej skuteczności. Z ujednoliconej ChPL usunięto to wskazanie i związane z nim dawkowanie.

Punkt 4.1 – Wskazania do stosowania u dzieci – kapsułki i tabletki

CHMP zgodził się na następujące wskazania do stosowania u dzieci zgodne z wynikiem unijnego wspólnego projektu oceny danych dotyczących dzieci:

U dzieci w wieku powyżej 1 roku i o masie ciała ≥ 10 kg

- *Leczenie refluksowego zapalenia przełyku*
- *Leczenie objawowe zgagi i zarzucania treści żołądkowej w żołądkowo-przełykowej chorobie refluksowej*

U dzieci i nastolatków w wieku powyżej 4 lat

- *W skojarzeniu z antybiotykami stosowanymi w leczeniu wrzodów dwunastnicy wywołanych przez *H. pylori**

Punkt 4.1 – Wskazania do stosowania u osób dorosłych – proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań oraz proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Wskazania do stosowania dożylnego zostały już w dużym stopniu ujednolicone. CHMP omówił różne teksty obecnie zawarte w ChPL obowiązujących w poszczególnych państwach i zwrócił uwagę, że doświadczenie dotyczące stosowania postaci dożylniej preparatu Losec u dzieci jest ograniczone, po czym przyjął następujące ujednolicone wskazania do stosowania preparatu Losec w postaci dożylniej u pacjentów dorosłych jako alternatywę dla leczenia doustnego:

- *Leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy*
- *Zapobieganie nawrotom choroby wrzodowej dwunastnicy*
- *Leczenie choroby wrzodowej żołądka*
- *Zapobieganie nawrotom choroby wrzodowej żołądka*
- *Eradykacja *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) w skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami w chorobie wrzodowej*
- *Leczenie wrzodów żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem NLPZ*

- *Zapobieganie występowaniu wrzodów żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem NLPZ u pacjentów z grupy ryzyka*
- *Leczenie refluksowego zapalenia przełyku*
- *Długoterminowe leczenie pacjentów z wygojonym refluksowym zapaleniem przełyku*
- *Leczenie objawowej żołądkowo-przełykowej choroby refluksowej*
- *Leczenie zespołu Zollingera-Ellisona*

Punkt 4.2 – Dawkowanie i sposób podawania

W odniesieniu do sposobu podawania kapsułek i tabletek pacjentom z zaburzeniami przełykania, w oparciu o wyniki badań *in vivo* (biorównoważność) oraz *in vitro* dotyczących przyjmowania rozpuszczonych/zawieszonych tabletek lub rozpuszczonego/zawieszonego granulatu w postaciach do stosowania doustnego CHMP zgodził się, aby kapsułka mogła być otwierana, a jej zawartość połykana. Pacjenci mogą ewentualnie ssać kapsułkę i połykać granulki, popijając je wodą. CHMP uznał, że dostępne dane dotyczące podawania tabletek MUPS niezwłocznie po wysokotłuszczowym śniadaniu wskazują na opóźnione i zmniejszone wchłanianie omeprazolu. Choć najprawdopodobniej taka interakcja z pokarmem ma małe znaczenie klinicznie, niemniej stanowi ona podstawę do zalecenia, by preparat Losec przyjmować najlepiej na czczo.

Dawkowanie u osób dorosłych: kapsułki i tabletki

Zalecana dawka w leczeniu objawowej żołądkowo-przełykowej choroby refluksowej wynosi 20 mg na dobę. Pacjenci mogą wystarczająco odpowiedzieć na leczenie dawką 10 mg na dobę, należy zatem wziąć pod uwagę dostosowanie dawki do indywidualnych przypadków. Jeśli po czterech tygodniach leczenia dawką 20 mg na dobę objawy nie ustąpią, zaleca się dalsze badania diagnostyczne.

Zalecana dawka w leczeniu refluksowego zapalenia przełyku wynosi 20 mg na dobę. U większości pacjentów do wygojenia zmian dochodzi w ciągu czterech tygodni. U pacjentów z ciężkim zapaleniem przełyku zalecana dawka wynosi 40 mg raz na dobę, a do wygojenia zmian dochodzi zazwyczaj w ciągu ośmiu tygodni. Zalecana dawka w długoterminowym leczeniu pacjentów z wygojonym refluksowym zapaleniem przełyku wynosi 10 mg raz na dobę.

Zalecana dawka w leczeniu choroby wrzodowej dwunastnicy wynosi 20 mg raz na dobę. U większości pacjentów do wygojenia zmian dochodzi w ciągu dwóch tygodni. U pacjentów z wrzodami dwunastnicy słabo odpowiadającymi na leczenie zalecana dawka wynosi 40 mg raz na dobę, a do wygojenia zmian dochodzi zazwyczaj w ciągu czterech tygodni. W przypadku zapobiegania nawrotom choroby wrzodowej dwunastnicy u pacjentów niezakażonych *H. pylori* lub w przypadkach, gdy eradykacja *H. pylori* nie jest możliwa, zalecana dawka wynosi 20 mg raz na dobę.

Zalecana dawka w leczeniu choroby wrzodowej żołądka wynosi 20 mg raz na dobę. U większości chorych do wygojenia zmian dochodzi w ciągu czterech tygodni. U pacjentów z wrzodami żołądka słabo odpowiadającymi na leczenie zaleca się dawkę 40 mg raz na dobę, a do wygojenia zmian dochodzi zazwyczaj w ciągu ośmiu tygodni. W przypadku zapobiegania nawrotom u pacjentów z wrzodami żołądka słabo odpowiadającymi na leczenie zalecana dawka wynosi 20 mg raz na dobę.

Zalecana dawka w leczeniu wrzodów żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem NLPZ wynosi 20 mg raz na dobę. U większości chorych do wygojenia zmian dochodzi w ciągu czterech tygodni. W zapobieganiu występowaniu wrzodów żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem NLPZ u pacjentów z grupy ryzyka (wiek powyżej 60 lat, wcześniejsze rozpoznanie wrzodów żołądka i dwunastnicy lub krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego) zalecana dawka wynosi 20 mg raz na dobę.

W celu eradykacji *H. pylori* w chorobie wrzodowej zaproponowano liczne potrójne schematy leczenia (preparat Losec w skojarzeniu z dwoma antybiotykami). Bazują one na ustalonych danych i są obecnie najskuteczniejszymi skojarzeniami; mają także na celu dostarczenie alternatywnych sposobów

leczenia w zależności od lokalnych potrzeb i praktyki klinicznej. Przy wyborze antybiotyków należy uwzględnić indywidualną tolerancję na leki u pacjentów i zgodność z krajowymi, regionalnymi i miejscowymi modelami oporności oraz wytycznymi dotyczącymi leczenia. CHMP uznał, że podwójne schematy leczenia są mniej skuteczne od potrójnych schematów leczenia, ale można je rozważyć w przypadkach znanej nadwrażliwości wykluczającej stosowanie jakiegokolwiek skojarzenia trzech leków.

W leczeniu zespołu Zollingera-Ellisona dawkę należy dostosować indywidualnie, a leczenie powinno być kontynuowane tak długo, jak jest to klinicznie wskazane. Zalecana dawka początkowa wynosi 60 mg na dobę. Wszyscy pacjenci z ciężką postacią choroby i nieodpowiadający w dostateczny sposób na inne rodzaje leczenia uzyskali skuteczną poprawę i ponad 90% pacjentów kontynuowało leczenie dawkami 20-120 mg na dobę. Dawki przekraczające 80 mg na dobę powinny być dzielone i podawane dwa razy na dobę.

Dawkowanie u dzieci: kapsułki i tabletki

CHMP uzgodnił specjalne zalecenia dotyczące dawkowania i czasu trwania leczenia dla każdego oddzielnego wskazania do stosowania u dzieci z uwzględnieniem wieku (≥ 1 rok i ≥ 2 lata u dzieci oraz u młodzieży powyżej 4 lat) i masy ciała pacjenta. U dzieci i młodzieży w wieku powyżej 4 lat leczonych z powodu wrzodów dwunastnicy wywołanych przez *H. pylori* przy wyborze odpowiedniego leczenia skojarzonego należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne krajowe, regionalne i miejscowe, uwzględniające oporność bakterii, czas trwania leczenia i właściwe stosowanie leków przeciwbakteryjnych.

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji i proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań CHMP uznał, że postaci dożylnie stanowią alternatywę dla leczenia doustnego u dorosłych pacjentów w przypadkach, gdy stosowanie produktów leczniczych w postaci doustnej jest niewłaściwe.

W większości wskazań zalecana dawka dobową wynosi 40 mg, chociaż u pacjentów z zespołem *Zollingera-Ellisona* zaleca się rozpoczynanie leczenia od dawki 60 mg na dobę. W ChPL podano także wytyczne odnośnie do sposobów dostosowania dawki i praktyczne porady dotyczące sposobu podawania tych postaci leku. Doświadczenia dotyczące stosowania preparatu Losec w postaci dożylnej u dzieci są ograniczone, nie przewiduje się jednak szczególnych problemów związanych z bezpieczeństwem.

Specjalne populacje pacjentów: wszystkie postaci

W odniesieniu do specjalnych populacji pacjentów nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ omeprazol jest prawie całkowicie metabolizowany w układzie enzymatycznym CYP450, zatem zaburzenie czynności nerek nie wpływa na farmakokinetykę leku. Natomiast u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wystarczająca może być dobową dawka 10-20 mg. Nie ma konieczności dostosowywania dawki leku u osób w podeszłym wieku (>65 lat).

Punkt 4.3 – Przeciwwskazania

Wykazano interakcje omeprazolu z niektórymi lekami antyretrowirusowymi. Zwiększone pH żołądka podczas leczenia omeprazolem może mieć wpływ na wchłanianie, natomiast inne możliwe mechanizmy interakcji mają związek z układem enzymatycznym CYP2C19. W ChPL zawarto więc stwierdzenie, że nie zaleca się jednoczesnego stosowania atazanawiru i nelfinawiru z inhibitorami pompy protonowej, a w przypadkach, gdy jednoczesne stosowanie jest nieuniknione, zaleca się ściśle monitorowanie stanu klinicznego oraz zwiększenie dawki leku antyretrowirusowego, ponieważ przy jednoczesnym stosowaniu omeprazolu poziomy nelfinawiru i atazanawiru w osoczu są obniżone. Jednoczesne stosowanie nelfinawiru jest przeciwwskazane, jednoczesne stosowanie atazanawiru nie jest zalecane.

Choć dane z piśmiennictwa wyraźnie wskazują na brak reakcji krzyżowych pomiędzy różnymi podstawionymi benzimidazolami, istnieją dane wskazujące na podejrzenie obecności reakcji krzyżowych. Z uwagi na wysokie potencjalne ryzyko dla pacjentów CHMP przyjął dodatkowe

przeciwwskazanie u pacjentów z nadwrażliwością na omeprazol, podstawione benzimidazole lub jakiegokolwiek substancje pomocnicze.

Punkt 4.4 – Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W ChPL zamieszczono ostrzeżenie, zgodnie z którym przed rozpoczęciem leczenia należy określić status dotyczący *H. pylori*. Zgodnie z obowiązującą praktyką wykonywanie badań endoskopowych i/lub badań radiologicznych w przypadku wrzodów trawiennych nie jest już konieczne, metody te są więc pomijane. Zawarto informację dotyczącą możliwości zwiększenia lub zmniejszenia wchłaniania substancji czynnych, których wchłanianie jest zależne od pH żołądka, z powodu zmniejszonej kwasności wewnątrz żołądka. W ChPL zamieszczono także wzmiankę o potrzebie stałego przeprowadzania oceny stosunku korzyści do ryzyka dotyczącej leczenia podtrzymującego omeprazolem oraz prowadzenia regularnej obserwacji pacjentów, szczególnie w przypadku gdy okres leczenia przekracza 1 rok.

CHMP uznał, że w ChPL należy zamieścić wzmiankę o zwiększonej częstości występowania zakażeń bakteryjnych przewodu pokarmowego z powodu zmniejszonej kwasności soku żołądkowego. Wymieniono bakterie *Salmonella* i *Campylobacter*, natomiast usunięto wzmiankę o zakażeniach wywołanych przez *C. difficile*, ponieważ dostępne dane nie wskazują na możliwy związek przyczynowy pomiędzy zakażeniem *C. difficile* a stosowaniem IPP.

CHMP uznał, że przedłużone hamowanie wydzielania kwasów przez IPP może prowadzić do zaburzeń wchłaniania witaminy B12 i zamieścić ostrzeżenie stwierdzające, iż omeprazol może zmniejszać wchłanianie witaminy B12 i należy w związku z tym uwzględnić tę kwestię w przypadku pacjentów leczonych długoterminowo.

CHMP ocenił możliwą interakcję pomiędzy omeprazolem a kłopidogrelem i uznał, że ostrzeżenie jest uzasadnione z uwagi na potencjalną ciężkość obserwowanych zdarzeń niepożądanych. Po konsultacji z podgrupą EWP-CVS CHMP potwierdził, że obserwowane są interakcje farmakokinetyczne i farmakodynamiczne pomiędzy inhibitorami CYP2C19 a kłopidogrelem, chociaż znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane. W ChPL stwierdzono więc, że omeprazol jest inhibitorem CYP2C19 oraz że wyniki badań klinicznych i obserwacyjnych dotyczących znaczenia klinicznego interakcji PK/PD w odniesieniu do ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych są niespójne. Dlatego też nie zaleca się jednoczesnego stosowania omeprazolu i kłopidogrelu.

Punkt 4.5 – Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji – wszystkie postaci

Punkt ten został ponownie zredagowany w bardziej czytelny i przystępny sposób poprzez zgrupowanie możliwych interakcji, co uwydatniło najpoważniejsze skutki kliniczne i wskazało na zakres wpływu interakcji. Utrzymano interakcję z takrolimusem i fenytoiną z zaleceniem monitorowania, jednak interakcja z metotreksatem została uznana za nieuzasadnioną. Należy unikać jednoczesnego stosowania z pozakonazolem i erlotynibem.

Punkt 4.6: Ciąża i laktacja – wszystkie postaci

CHMP uznał, że istnieją wystarczające dane wynikające z doświadczeń wśród ludzi, aby stwierdzić, że wydzielanie omeprazolu do mleka ludzkiego jest niskie i że mało prawdopodobnym jest, by wpływało na dziecko. Dane z badań epidemiologicznych dotyczących stosowania preparatu Losec w czasie ciąży wskazują na brak działań niepożądanych. CHMP uznał więc, że omeprazol może być stosowany w okresie ciąży.

Punkt 4.7 – Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu – wszystkie postaci

CHMP zwrócił uwagę, że chociaż preparat Losec prawdopodobnie nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych ani obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu, podczas stosowania tego preparatu obserwowano zawroty głowy czy zaburzenia widzenia. Dlatego też CHMP uznał, że pacjenci doświadczający tego rodzaju niepożądanych reakcji na lek nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Punkt 4.8 – Działania niepożądane

W tym punkcie wymieniono stwierdzone lub podejrzewane reakcje niepożądane na lek. Żadne z tych działań nie zostało uznane za zależne od dawki i reakcje zostały sklasyfikowane według częstości występowania. W ChPL podano, że w przypadku tabletek i kapsułek doświadczenia z badań dotyczących bezpieczeństwa klinicznego wskazują, że profil działań niepożądanych u dzieci do 16. roku życia jest generalnie taki sam jak u osób dorosłych w leczeniu krótko- i długoterminowym, natomiast brak jest danych dotyczących wpływu leczenia długoterminowego na dojrzewanie i wzrost.

Punkt 4.9 – Przedawkowanie

Nie zgłaszano żadnych poważnych następstw przedawkowania omeprazolu, nie było więc potrzeby ani zastosowania, ani zalecenia jakiegokolwiek szczególnego leczenia. Określenie „leczenie objawowe” zawiera pewne wskazówki dla lekarza odnośnie do sposobu postępowania w przypadku przedawkowania. W przypadku postaci do podawania we wlewach lub wstrzyknięciach dodano twierdzenie, zgodnie z którym w badaniach klinicznych nie obserwowano żadnych zależnych od dawki reakcji niepożądanych po stosowaniu nadmiernych dawek.

Punkt 5.1: Właściwości farmakodynamiczne

CHMP omówił związek omeprazolu z występowaniem złamań kości/złamań biodra w populacji osób w podeszłym wieku, zwłaszcza tych cierpiących na osteoporozę. CHMP uznał, że dostępne dane nie są wystarczające do zamieszczenia ostrzeżenia w ChPL, jednak z powodu wniesionych zastrzeżeń podmiot odpowiedzialny zaproponował badanie epidemiologiczne dotyczące ryzyka upadków i złamań, którego wyniki zostaną ocenione w celu ustalenia następstw dla ChPL preparatu Losec.

Punkt 5.2 – Właściwości farmakokinetyczne

CHMP zwrócił uwagę na dane wskazujące, iż omeprazol nie zwiększa częstości występowania ani nie powoduje nasilenia się działań niepożądanych w populacji osób o słabym metabolizmie i uznał, że chociaż osoby o słabym metabolizmie mają 5- do 10-krotnie wyższą średnią wartość AUC niż osoby posiadające czynny enzym CYP219, nie ma dowodów na twierdzenie, jakoby podczas leczenia omeprazolem w zalecanych dawkach ryzyko u tych pacjentów było większe.

PREPARATY DOSTĘPNE BEZ RECEPTY: LOSEC 10 MG I 20 MG, TABLETKI

Wstępne leczenie GERD jest objawowe. Można zastosować empiryczną próbę zahamowania wytwarzania kwasu. Objawy odpowiadające we właściwy sposób na leczenie środkami hamującymi wytwarzanie kwasu i nawrót tych objawów po przerwaniu leczenia pozwalają na rozpoznanie GERD. CHMP uznał, że dostępne dane naukowe w dostateczny sposób potwierdzają skuteczność omeprazolu w leczeniu zgagi i refluksu żołądkowego oraz jego przewagę nad placebo zwłaszcza w przypadkach

krótkotrwałego stosowaniu bez recepty w dawce 20 mg na dobę. CHMP w podobny sposób uznał, że istnieją dostateczne dane z piśmiennictwa i z długotrwałego doświadczenia w stosowaniu po dopuszczeniu do obrotu świadczące o tym, że podawanie omeprazolu w dawce 20 mg na dobę przez okres 14 dni jest bezpieczne. Uznano, że prawny status preparatu Losec jako produktu leczniczego dostępnego bez recepty spełnia wspólnotowe wymagania „Guideline on Changing the Classification for the Supply of a Medicinal Product for Human Use” (wytyczne dotyczące zmiany kategorii dostępności produktów leczniczych stosowanych u ludzi). Znany profil bezpieczeństwa omeprazolu potwierdza brak bezpośrednich i pośrednich zagrożeń dla zdrowia ludzi, zaś środki ostrożności ograniczające stosowanie do 2 tygodni leczenia uznano za wystarczające. CHMP uznał, że omeprazol jest odpowiednim lekiem z grupy OTC do łagodzenia objawów zgagi i zarzucania treści żołądkowej pod warunkiem, że pacjent przestrzega zalecanego dawkowania i właściwego stosowania zgodnie z instrukcjami zawartymi w ChPL i ulotce dla pacjenta.

Harmonizacja ChPL i ulotki dla pacjenta dotyczących produktu leczniczego dostępnego bez recepty

W ogólnym ujęciu, ChPL i ulotka dla pacjenta dotyczące preparatu Losec dostępnego bez recepty zostały uzgodnione z dokumentami dotyczącymi produktów leczniczych dostępnych na receptę. W przypadku punktu 4.1 CHMP przyjął następujące ujednolicone wskazanie:

„Preparat Losec tabletki dojelitowe jest wskazany w leczeniu objawów refluksu (np. zgagi czy zarzucania treści żołądkowej) u osób dorosłych”.

CHMP zwrócił uwagę, że w badaniach wykazano, iż dawka 20 mg raz na dobę prowadzi do wyraźniejszego i bardziej stałego hamowania niż dawki niższe, dlatego też wyraził zgodę na maksymalną dawkę dobową w wysokości 20 mg. Samodzielne leczenie nie powinno trwać dłużej niż 14 dni, pacjenci zaś powinni zostać pouczeni, aby skonsultować się z lekarzem, jeśli objawy nie ustąpią. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby powinni uzyskać poradę lekarza przed rozpoczęciem leczenia preparatem Losec. Ustąpienie objawów po rozpoczęciu leczenia za pomocą IPP może wymagać czasu, dodano więc stwierdzenie informujące pacjentów o tym, że poprawa może być odczuwalna dopiero po upływie 2-3 dni. Zgodnie ze wskazaniem produkt ten nie powinien być stosowany u dzieci.

Zawarto także informację o potrzebie regularnej kontroli w przypadku okresu leczenia przekraczającego 1 rok, zaś pacjentom z długotrwałymi i nawracającymi objawami niestrawności lub zgagi zalecono regularne wizyty u lekarza. Dotyczy to w szczególności osób w wieku powyżej 55 lat z uwagi na fakt, iż ryzyko rozwoju chorób żołądka zwiększa się wraz z wiekiem. Pacjenci zostali także pouczeni, aby skonsultować się z lekarzem w przypadku wystąpienia żółtaczki, zaburzeń czynności wątroby lub choroby wątroby, jeśli w przeszłości występowały u nich wrzody żołądka lub wykonano u nich zabieg chirurgiczny w obrębie przewodu pokarmowego, oraz jeśli stale stosują leczenie objawowe z powodu niestrawności lub zgagi przez okres 4 tygodni lub dłuższy. Zamieszczono także zalecenie, zgodnie z którym nie należy przyjmować omeprazolu w profilaktyce. W odniesieniu do interakcji z kłopidogrelem, zgodnie z zaleceniami dotyczącymi postaci dostępnych wyłącznie na receptę pacjenci powinni szczególnie poinformować lekarza lub farmaceutę w przypadku stosowaniu kłopidogrelu.

JAKOŚĆ – MODUŁ 3

Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję ujednolicenia modułu jakości. Proponowane ujednolicenia dotyczą głównie produktu leczniczego, zaś podmiot odpowiedzialny przedstawił wyczerpujące informacje dotyczące wyglądu, polimorfizmu, specyfikacji i stabilności substancji leczniczych (soli magnezowej omeprazolu w przypadku tabletek MUPS, omeprazolu w przypadku kapsułek i soli sodowej omeprazolu w przypadku postaci do wlewów dożylnych i wstrzykiwań). Podmiot odpowiedzialny przedstawił również właściwe informacje dotyczące produktu leczniczego, takie jak opis wyglądu, informacje dotyczące wytwarzania, specyfikację, stabilność, okres ważności oraz sposób przechowywania. Zażądano jednak wielu wyjaśnień, głównie w odniesieniu do wytwarzania produktu leczniczego, jego kontroli, systemu zamykania opakowania i danych

dotyczących stabilności dla wszystkich postaci. Na podstawie przeglądu danych oraz z uwzględnieniem zobowiązania ze strony podmiotu odpowiedzialnego do przedstawienia aktualizacji modułu 3 w maju 2010 r., CHMP przyjął ujednolicony moduł 3.

PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA PACJENTA

Podsumowując, na podstawie oceny propozycji podmiotu odpowiedzialnego i jego odpowiedzi oraz po dyskusjach w Komitecie CHMP zatwierdził ujednolicone zestawy dokumentów dotyczących informacji o produkcie dla różnych postaci preparatu Losec pod różnymi nazwami, uwzględniając postaci farmaceutyczne i dokonując rozróżnienia pomiędzy postaciami dostępnymi wyłącznie na receptę a tymi dostępnymi bez recepty. W szczególności ujednolicono wskazania do stosowania i związane z nimi zalecenia dotyczące dawkowania. Przyjęto także ujednolicony moduł 3. Uzgodniono zobowiązania podmiotu odpowiedzialnego, które spisano w piśmie dotyczącym zobowiązań z dnia 14 grudnia 2009 r. Z uwagi na powyższe CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka preparatu Losec jest korzystny, oraz zatwierdził ujednolicone dokumenty dotyczące informacji o produkcie.

Zważywszy, że:

- zakres arbitrażu obejmował harmonizację charakterystyk produktów leczniczych, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta;
- charakterystyka produktów leczniczych, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta proponowane przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostały poddane ocenie na podstawie przedłożonej dokumentacji i dyskusji naukowej przeprowadzonej w Komitecie;

CHMP zalecił wprowadzenie zmiany do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, dla których charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowania i ulotka dla pacjenta zostały przedstawione w Aneksie III, w odniesieniu do preparatu Losec pod różnymi nazwami (patrz Aneks I). Warunki pozwolenia na dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu opisano w Aneksie IV.