

ANEXA II

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETĂRII ȘI PROSPECTULUI PREZENTATE DE EMEA

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMAT GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU LOSEC ȘI DENUMIRILE ASOCIATE (A SE VEDEA ANEXA I)

Losec (omeprazol) a fost inclus în lista de produse pentru armonizarea rezumatelor caracteristicilor produsului (RCP), fiind inițiată o sesizare în vederea soluționării divergențelor și armonizării RCP-urilor autorizate la nivel național în întreaga Europă. De asemenea, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) a profitat de ocazie pentru a armoniza Modulul 3. Domeniul de aplicare al sesizării a inclus toate autorizațiile, fie acestea cu eliberare numai pe bază de prescripție medicală (POM/Rx) sau fără prescripție medicală (fără rețetă sau OTC). În prezent, pe piață există 4 formule separate ale Losec: comprimate gastrorezistente, capsule, pulbere pentru soluție perfuzabilă și pulbere pentru soluție injectabilă. De asemenea, sunt disponibile fără rețetă Losec comprimate MUPS (sistem de pelete multiunitare). DAPP a propus 5 RCP-uri separate: unul pentru capsule de 10 mg, 20 mg și 40 mg, unul pentru comprimate de 10 mg, 20 mg și 40 mg, unul pentru pulbere perfuzabilă de 40 mg, unul pentru pulbere injectabilă de 40 mg și unul pentru comprimate de 10 mg și 20 mg pentru utilizare fără rețetă. Cu această propunere, comprimatele și capsulele eliberate numai pe bază de prescripție medicală vor avea aceleași indicații pentru toate concentrațiile (a fost demonstrată bioechivalența între comprimatele și capsulele cu aceeași concentrație), ca și soluțiile perfuzabile și injectabile. RCP-ul pentru formula fără rețetă va diferi mai ales în secțiunile de indicații, doze și atenționări.

Omeprazol este un substituent de benzimidazol care aparține grupei terapeutice a inhibitorilor pompei de protoni (IPP). Acesta se administrează ca precursor medicamentos și inhibă, în special și proporțional cu doza, H⁺/K⁺-ATPaza gastrică (pompă de protoni), împiedicând astfel transferul de ioni de H⁺ în lumenul gastric, care este responsabil pentru secreția de acid din celulele parietale ale stomacului.

PREZENTĂRI CU ELIBERARE NUMAI PE BAZĂ DE PRESCRIPTIE MEDICALĂ

Secțiunea 4.1 – Indicații terapeutice la adulți – capsule și comprimate

CHMP a evaluat propunerea DAPP ținând cont de RCP-urile naționale și de cunoștințele științifice actuale și a discutat indicațiile pentru fiecare afecțiune medicală individuală. A fost, de asemenea, discutată și justificată utilizarea profilactică a Losec, diferită de indicațiile de tratament.

a) „Tratamentul bolii de reflux gastroesofagian (BRGE) simptomatice”

DAPP a propus ca atât ulcerul duodenal, cât și ulcerul gastric să fie prezentat în indicații individuale separate de indicația BRGE. Deși definiția a ceea ce constituie o boală de reflux tipică poate diferi, în general, BRGE se aplică pacienților cu simptome care sugerează reflux sau complicații ale acestuia, dar nu neapărat însoțit de inflamație esofagiană. Simptomele cardinale asociate cu BRGE sunt pirozis și regurgitare. Cele mai recente orientări includ simptomele drept cel mai important element pentru diagnosticul BRGE. Cel mai frecvent și eficace tratament al esofagitei peptice sau BRGE simptomatice constă în reducerea secreției de acid gastric fie cu blocanți de H₂, fie cu un IPP și, prin urmare, CHMP a considerat că această indicație poate fi aprobată.

b) „Tratamentul esofagitei de reflux” și „tratamentul de lungă durată al pacienților cu esofagită de reflux vindecată”

Esofagita de reflux apare în urma combinației dintre refluxul gastroesofagian excesiv de suc gastric și clearance-ul esofagian alterat al refluxatului. Probabilitatea dezvoltării de simptome de reflux sau leziuni epiteliale esofagiene depinde de o anomalie cantitativă a numărului de evenimente de reflux și/sau de expunerea esofagiană la acid. Tratamentul esofagitei de reflux include reducerea acidității, IPP constituind în prezent cel mai eficace tratament pentru esofagita de reflux, și CHMP a considerat, prin urmare, că această indicație poate fi aprobată.

c) „Tratamentul ulcerelor duodenale” și „profilaxia recidivei ulcerelor duodenale”

Indicația în ulcerale *H. pylori* negative a fost separată de indicația în cazul infecției concomitente cu *H. pylori*. În ceea ce privește profilaxia recidivei ulcerelor duodenale *H. pylori* negative, a fost reexaminată literatura de specialitate disponibilă. Indicațiile de profilaxie a recidivei ulcerelor duodenale și gastrice *H. pylori* negative sunt prezente în așa-numitele „ulcere idiopatice”. Întrucât aceste ulcere sunt dificil de tratat și sunt asociate cu complicații mai frecvente și mai grave, prevenirea recidivei reprezintă un mod de acțiune rezonabil. CHMP a considerat că profilaxia recidivei ulcerelor duodenale *H. pylori* negative este demonstrată suficient și că aceste indicații pot fi aprobate.

c) „Tratamentul ulcerelor gastrice” și „profilaxia recidivei ulcerelor gastrice”

Indicațiile de ulcer gastric au fost separate de indicațiile de ulcer duodenal, precum și de ulcerale induse de AINS și *H. pylori* pozitive. Ulcerale gastrice la pacienții vârstnici pot fi localizate mai proximal în stomac decât la pacienții mai tineri. Ulcerale gastrice proximale sunt adesea întinse, tind să se vindece lent și pot fi mai predispuse la recidivă. Aceste ulcere sunt, de asemenea, asociate cu o frecvență ridicată de complicații potențial fatale. Prin urmare, prevenirea recidivei ulcerelor gastrice este un mod de acțiune rezonabil. CHMP a considerat că profilaxia recidivei ulcerelor gastrice *H. pylori* negative este demonstrată suficient și că aceste indicații pot fi aprobate.

e) „Tratamentul ulcerelor gastrice și duodenale induse de AINS” și „profilaxia ulcerelor gastrice și duodenale induse de AINS la pacienții cu risc”

În ceea ce privește prevenirea ulcerelor gastrice, ulcerelor duodenale sau eroziunilor gastroduodenale asociate cu medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) la pacienții cu risc, profilaxia formării ulcerelor la utilizatorii de AINS cu risc este un mod de acțiune rezonabil, având în vedere incidența ridicată și din ce în ce mai mare a acestora. Prevenirea ulcerelor este în prezent inițiată cu regularitate la un număr considerabil de pacienți care utilizează AINS, fiind demonstrată eficacitatea superioară a IPP față de antagoniștii de H_2 în vindecarea ulcerelor gastroduodenale induse de AINS când nu se poate întrerupe administrarea AINS. IPP sunt, de asemenea, eficace pentru profilaxia primară a ulcerelor induse de AINS. CHMP a considerat că profilaxia ulcerelor induse de AINS este demonstrată suficient și că aceste indicații pot fi aprobate. Cu toate acestea, ulcerale peptice și eroziunile sunt entități clinice diferite. Ulcerale peptice sunt asociate cu un risc crescut de complicații gastrointestinale în regiunea superioară, cum ar fi hemoragii, dar acest lucru poate să nu fie valabil pentru eroziunile superficiale observate frecvent în timpul tratamentului cu AINS. CHMP a considerat că datele disponibile nu permit să se ajungă la o concluzie cu privire la eventualele beneficii ale pacienților care prezintă doar eroziuni de pe urma tratamentului cu IPP. Mențiunea referitoare la eroziuni a fost deci ștearsă din indicație.

f) „În asociere cu antibiotice adecvate, eradicarea *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) în boala peptică ulceroasă”

CHMP a considerat că, în conformitate cu aproape toate orientările existente, toți pacienții cu eroziuni sau ulcere asociate infecției cu *H. pylori* trebuie să urmeze tratament pentru eradicarea bacteriei. Această recomandare se bazează pe volumul impresionant de date care demonstrează că vindecarea infecțiilor cu *H. pylori* reduce recurența ulcerelor și complicațiile precum hemoragiile. Informații suplimentare privind combinațiile recomandate de antibiotice sunt incluse în secțiunea 4.2. CHMP a considerat că această indicație poate fi aprobată.

g) Dispepsie acidă

CHMP a remarcat că pirozismul nu este inclus în definiția dispepsiei convenită de un comitet internațional de investigatori clinici (Comitetul Roma III). În plus, antagoniștii receptorilor H_2 au un efect mai rapid. Pe baza literaturii de specialitate și a orientărilor europene și din cauza lipsei de studii concludente relevante pentru această indicație, indicația și posologia asociată au fost șterse din RCP-ul armonizat propus.

h) „Tratamentul sindromului Zollinger-Ellison”

Indicația pentru tratamentul sindromului Zollinger Ellison este deja armonizată în întreaga Uniune Europeană, iar CHMP a considerat că această indicație poate fi aprobată.

i) *Pacienți considerați cu risc de aspirație a conținutului gastric în timpul anesteziei generale/profilaxia aspirației acide*

CHMP a considerat că această indicație este similară pneumoniei chimice (cauzată, printre altele, de aspirația acidului gastric). Această indicație nu este, în general, acceptată, iar utilizarea IPP în tratamentul pneumoniei chimice nu este recomandată în diferitele ghiduri privind tratamentul/profilaxia acestui tip de pneumonie. Datele prezentate de DAPP nu au justificat suficient indicația solicitată și, deși în urma acestor studii nu au apărut motive de îngrijorare noi sau neașteptate legate de siguranță, CHMP a considerat această indicație inacceptabilă dată fiind eficacitatea nedemonstrată. Indicația și posologia asociată au fost șterse din RCP-ul armonizat.

Secțiunea 4.1 – Indicații terapeutice la copii și adolescenți – capsule și comprimate

CHMP a fost de acord cu următoarele indicații la copii și adolescenți, în conformitate cu rezultatul evaluării datelor pediatrie, realizată în cooperare la nivelul UE:

La copii cu vârsta de peste 1 an și cu o greutate ≥ 10 kg

- *Tratamentul esofagitei de reflux*
- *Tratamentul simptomatic al pirozisului și regurgitării acide în boala de reflux gastroesofagian*

La copii și adolescenți cu vârsta de peste 4 ani

- *În asociere cu antibiotice în tratamentul ulcerului duodenal cauzat de *H. pylori**

Secțiunea 4.1 – Indicații terapeutice la adulți – pulbere pentru soluție injectabilă și pulbere pentru soluție perfuzabilă

Indicațiile intravenoase au fost deja în mare măsură armonizate. După ce a discutat diferitele texte existente din RCP-urile naționale și a remarcat că experiența privind utilizarea formelor intravenoase ale Losec la copii și adolescenți este limitată, CHMP a adoptat următoarele indicații armonizate la adulți pentru Losec cu administrare intravenoasă, ca alternativă la terapia pe cale orală:

- *Tratamentul ulcerelor duodenale*
- *Profilaxia recidivei ulcerelor duodenale*
- *Tratamentul ulcerelor gastrice*
- *Profilaxia recidivei ulcerelor gastrice*
- *În asociere cu antibiotice adecvate, eradicarea *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) în boala peptică ulceroasă*
- *Tratamentul ulcerelor gastrice și duodenale induse de AINS*
- *Profilaxia ulcerelor gastrice și duodenale induse de AINS la pacienții cu risc*
- *Tratamentul esofagitei de reflux*
- *Tratamentul de lungă durată al pacienților cu esofagită de reflux vindecată*
- *Tratamentul bolii de reflux gastroesofagian simptomatice*
- *Tratamentul sindromului Zollinger-Ellison*

Secțiunea 4.2 - Doze și mod de administrare

În ceea ce privește modul de administrare al capsulelor și comprimatelor, referitor la pacienții cu dificultăți de deglutiție, CHMP a fost de acord să se poate deschide capsula și înghiți conținutul pe baza studiilor *in vivo* (de bioechivalență), precum și *in vitro* privind administrarea sub formă de comprimate/granule dispersate/suspendate a formelor farmaceutice orale. Alternativ, pacienții pot suge capsula și înghiți peletele cu apă. CHMP a fost de acord că datele disponibile privind administrarea comprimatului MUPS imediat după un mic dejun bogat în grăsimi indică o absorbție întârziată și diminuată a omeprazolului. Deși nu este de natură să prezinte relevanță clinică, această interacțiune cu alimentele justifică recomandarea ca Losec să fie administrat de preferință fără alimente.

Doze la adulți: capsulă și comprimat

Pentru tratamentul bolii de reflux gastroesofagian simptomatice, doza recomandată este de 20 mg în fiecare zi. Pacienții pot prezenta un răspuns suficient la o doză zilnică de 10 mg și, prin urmare, trebuie avută în vedere ajustarea individuală a dozei. Dacă nu a fost obținut controlul simptomatologiei după patru săptămâni de tratament cu 20 mg în fiecare zi, se recomandă investigații suplimentare.

Pentru tratamentul esofagitei de reflux, doza recomandată este de 20 mg o dată pe zi. La majoritatea pacienților, vindecarea are loc în decurs de patru săptămâni. La pacienții cu esofagită severă, se recomandă o doză de 40 mg o dată pe zi, iar vindecarea are loc, de obicei, în decurs de opt săptămâni. Pentru tratamentul de lungă durată al pacienților cu esofagită de reflux vindecată, doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi.

Pentru tratamentul ulcerelor duodenale, doza recomandată este de 20 mg o dată pe zi. La majoritatea pacienților, vindecarea are loc în decurs de două săptămâni. La pacienții cu ulcer duodenal cu răspuns insuficient, se recomandă o doză de 40 mg o dată pe zi, iar vindecarea are loc, de obicei, în decurs de patru săptămâni. Pentru profilaxia recidivei ulcerului duodenal la pacienți fără infecție cu *H. pylori* sau când eradicarea *H. pylori* nu este posibilă, doza recomandată este de 20 mg o dată pe zi.

Pentru tratamentul ulcerelor gastrice, doza recomandată este de 20 mg o dată pe zi. La majoritatea pacienților, vindecarea are loc în decurs de patru săptămâni. La pacienții cu ulcer gastric cu răspuns insuficient, se recomandă o doză de 40 mg o dată pe zi, iar vindecarea are loc, de obicei, în decurs de opt săptămâni. Pentru profilaxia recidivei la pacienți cu ulcer gastric cu răspuns insuficient, doza recomandată este de 20 mg o dată pe zi.

Pentru tratamentul ulcerelor gastrice și duodenale induse de AINS, doza recomandată este de 20 mg o dată pe zi. La majoritatea pacienților, vindecarea are loc în decurs de patru săptămâni. Pentru profilaxia ulcerelor gastrice sau ulcerelor duodenale induse de AINS la pacienții cu risc (vârsta > 60 ani, antecedente de ulcere gastrice și duodenale sau hemoragie GI superioară), doza recomandată este de 20 mg o dată pe zi.

În ceea ce privește eradicarea *H. pylori* în boala peptică ulceroasă, sunt propuse o serie de terapii cu regim triplu (Losec plus două antibiotice). Acestea se bazează pe date dovedite și sunt în prezent confirmate ca cele mai eficace combinații, având rolul de a permite alternative de tratament în funcție de necesitățile locale și de practicile clinice. Selecția antibioticelor trebuie să țină cont de toleranța individuală la medicamente a pacientului și trebuie realizată în conformitate cu modelele de rezistență și ghidurile de tratament naționale, regionale și locale. CHMP a considerat că terapiile duale sunt mai puțin eficace decât terapiile triple, dar că acestea ar putea fi avute în vedere în cazurile în care hipersensibilitatea cunoscută face imposibilă utilizarea vreunei combinații triple.

Pentru tratamentul sindromului Zollinger-Ellison, doza trebuie ajustată individual și tratamentul trebuie continuat atât timp cât este indicat clinic. Doza inițială recomandată este de 60 mg pe zi. Toți pacienții cu boală severă și răspuns insuficient la alte terapii au fost controlați în mod eficient și peste 90% din pacienți au rămas la doze de 20-120 mg pe zi. Când doza zilnică este mai mare de 80 mg, aceasta trebuie divizată și administrată de două ori pe zi.

Doze la copii și adolescenți: capsulă și comprimat

CHMP a stabilit recomandări specifice de dozare și durată a tratamentului pentru fiecare indicație individuală la copii și adolescenți, ținând cont de vârsta (≥ 1 an, ≥ 2 ani și copii și adolescenți cu vârste peste 4 ani) și greutatea pacienților. La copiii și adolescenții cu vârste peste 4 ani, tratați pentru ulcere duodenale cauzate de *H. pylori*, selecția terapiei combinate corespunzătoare trebuie să țină seama de orientările oficiale naționale, regionale și locale cu privire la rezistența bacteriană, durata tratamentului și utilizarea adecvată a agenților antibacterieni.

Pulbere pentru soluție perfuzabilă și pulbere pentru soluție injectabilă

CHMP a considerat formulele i.v. drept alternative la terapia orală la pacienții adulți în cazurile în care utilizarea produselor medicamentoase cu administrare orală este inadecvată. Pentru majoritatea indicațiilor, se recomandă o doză zilnică de 40 mg, deși la pacienții cu sindrom *Zollinger-Ellison* doza inițială recomandată este de 60 mg pe zi. RCP prevede, de asemenea, orientări privind ajustarea dozelor și recomandări practice de administrare a formulilor. Experiența privind administrarea formulilor intravenoase ale Losec la copii și adolescenți este limitată, însă nu se preconizează probleme specifice legate de siguranță.

Populații speciale: toate formulele

În ceea ce privește populațiile speciale, ajustarea dozei nu este necesară la pacienții cu insuficiență renală, deoarece omeprazolul este aproape complet metabolizat de CYP450, așadar, insuficiența renală nu influențează farmacocinetica. La pacienții cu insuficiență hepatică însă, o doză zilnică de 10–20 mg poate fi suficientă. Pentru pacienții vârstnici (> 65 ani), nu este necesară ajustarea dozei.

Secțiunea 4.3 – Contraindicații

S-a raportat că omeprazolul interacționează cu unele medicamente antiretrovirale. pH-ul gastric mărit în timpul tratamentului cu omeprazol poate afecta absorbția, iar alte mecanisme posibile de interacțiune sunt prin intermediul CYP2C19. În RCP se menționează, prin urmare, că administrarea concomitentă de atazanavir și nelfinavir cu inhibitori ai pompei de protoni nu este recomandată și că, dacă administrarea concomitentă este considerată inevitabilă, se recomandă o monitorizare clinică atentă în paralel cu o creștere a dozei medicamentului antiretroviral, întrucât concentrațiile plasmatice de nelfinavir și atazanavir scad în cazul administrării concomitente de omeprazol. Administrarea concomitentă de nelfinavir este contraindicată, iar administrarea concomitentă de atazanavir este nerecomandată.

Deși datele din literatura de specialitate indică în mod clar că nu există o reactivitate încrucișată între diferiții substituenți de benzimidazol, există date care sugerează o reactivitate încrucișată suspectată. Datorită riscului potențial ridicat pentru pacienți, CHMP a adoptat o afirmație care contraindică utilizarea la pacienți hipersensibili la omeprazol, la substituenți de benzimidazol sau la oricare dintre excipienți.

Secțiunea 4.4 - Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În RCP a fost inclusă o atenționare privind faptul că prezența sau absența *H. pylori* trebuie determinată înainte de tratament. Utilizarea endoscopiei și/sau radiografiei în cazul ulcerelor asociate hipersecreției de acid nu mai este necesară pe baza practicii actuale, aceste tehnici fiind, prin urmare, omise. A fost inserată o afirmație privind potențiala creștere sau reducere a absorbției substanțelor active cu o absorbție dependentă de pH-ul gastric datorită acidității intragastrice scăzute. În RCP se menționează, de asemenea, că raportul risc/beneficiu al tratamentului cu omeprazol în regimul de menținere trebuie reevaluat continuu și că pacienții trebuie ținuti sub supraveghere regulată, mai ales când se depășește o perioadă de tratament de 1 an.

CHMP a considerat că în RCP trebuie să se menționeze incidența crescută a infecțiilor bacteriene gastrointestinale datorate acidității gastrice scăzute. Sunt menționate *Salmonella* și *Campylobacter*; cu toate acestea, a fost ștersă mențiunea privind infecțiile cu *C. difficile*, deoarece, pe baza datelor disponibile, nu s-a stabilit o posibilă relație de cauzalitate între infecția cu *C. difficile* și utilizarea de IPP.

CHMP a fost de părere că inhibarea prelungită a acidității prin intermediul IPP poate favoriza malabsorbția vitaminei B12 și a introdus o atenționare potrivit căreia omeprazolul poate reduce absorbția vitaminei B12 și că acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții aflați în tratament pe termen lung.

CHMP a evaluat posibila interacțiune dintre omeprazol și clopidogrel și a considerat că se justifică introducerea unei atenționări, având în vedere potențiala gravitate a reacțiilor adverse observate. După consultarea subgrupului pentru evenimente cardiovasculare al Grupului de lucru pentru eficacitate, CHMP a confirmat că se observă o interacțiune farmacocinetică și farmacodinamică între inhibitorii CYP2C19 și clopidogrel, deși implicația clinică a acestei constatări nu este clară. Prin urmare, în RCP se menționează că omeprazolul este un inhibitor al CYP2C19 și că au fost raportate date eterogene din studiile clinice și observaționale privind implicațiile clinice ale interacțiunii PK/PD în materie de evenimente cardiovasculare majore. În consecință, nu se recomandă administrarea concomitentă de omeprazol și clopidogrel.

Secțiunea 4.5 - Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune – toate formulele

Această secțiune a fost rescrisă într-un stil mai ușor de urmărit grupând posibilele interacțiuni, mărind vizibilitatea celor mai severe consecințe clinice și indicând amplitudinea efectelor interacțiunilor. Interacțiunile cu tacrolimus și fenitoină au fost păstrate și s-a recomandat monitorizarea, dar o interacțiune cu metotrexat a fost considerată nejustificată. Trebuie evitată utilizarea concomitentă cu posaconazol și erlotinib.

Secțiunea 4.6: Sarcina și alăptarea – toate formulele

CHMP a considerat că există suficiente informații privind experiența la om pentru a afirma că excreția omeprazolului în laptele matern este redusă și nu este de natură să influențeze sugarul. Datele din studiile epidemiologice privind administrarea Losec în timpul sarcinii nu indică efecte adverse și CHMP a considerat că omeprazolul se poate utiliza în timpul sarcinii.

Secțiunea 4.7: Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje – toate formulele

CHMP a remarcat că, deși Losec nu este de natură să afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, au fost observate amețeală și tulburări de vedere la utilizarea Losec și a afirmat că pacienții care prezintă aceste reacții adverse la medicament nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

Secțiunea 4.8 - Reacții adverse

Reacțiile adverse la medicament identificate sau suspectate sunt enumerate în această secțiune. Niciuna dintre acestea nu a fost considerată a fi asociată dozei, reacțiile fiind clasificate în funcție de frecvență. În RCP se menționează că, pentru formulele comprimate și capsule, experiența privind siguranța din studiile clinice arată că profilul reacțiilor adverse la copii cu vârste până la 16 ani este, în general, identic cu cel pentru adulți în tratamentul atât pe termen scurt, cât și pe termen lung și că nu există date pe termen lung privind efectele asupra pubertății și creșterii.

Secțiunea 4.9 – Supradozaj

Nu s-au raportat urmări grave ale supradozajelor cu omeprazol și astfel nu a fost necesar și nu poate fi recomandat un tratament specific. Afirmatia „tratament simptomatic” oferă medicului unele orientări privind modul în care să trateze un supradozaj. A fost inserată o afirmație suplimentară pentru formulele perfuzabile și injectabile, potrivit căreia, pe baza studiilor clinice, dozele în exces nu au provocat reacții adverse asociate dozei.

Secțiunea 5.1: Proprietăți farmacodinamice

CHMP a discutat despre asocierea omeprazolului cu apariția fracturii osoase/fracturii de șold la populația în vârstă, în special la cea afectată de osteoporoză. CHMP a considerat că informațiile disponibile în prezent nu sunt suficiente pentru a include o atenționare în RCP, totuși, ca urmare a motivelor de îngrijorare exprimate, rezultatul studiului epidemiologic propus de DAPP privind riscul de căderi și fracturi va fi evaluat pentru a determina implicațiile pentru RCP-ul Losec.

Secțiunea 5.2 - Proprietăți farmacocinetice

CHMP a luat notă de datele care demonstrează că omeprazol nu mărește incidența sau gravitatea reacțiilor adverse la populația cu metabolism insuficient și a considerat că deși pacienții cu metabolism insuficient prezintă o ASC medie de 5 până la 10 ori mai mare decât subiecții cu o enzimă CYP2C19 funcțională, nu există dovezi că pacienții care metabolizează insuficient pe calea CYP2C19 sunt expuși unui risc crescut atunci când sunt tratați cu omeprazol la dozele recomandate.

PREZENTĂRI CU ELIBERARE FĂRĂ PRESCRIPTIE MEDICALĂ: LOSEC 10 ȘI 20 MG COMPRIMATE (OTC)

Tratamentul inițial al BRGE este fondat pe o abordare bazată pe simptome; se poate utiliza un studiu empiric al supresiei acidului. Simptomele care răspund adecvat la un acidosupresor și care revin în urma întreruperii tratamentului permit diagnosticarea BRGE. CHMP a considerat că informațiile științifice disponibile demonstrează în mod suficient eficacitatea omeprazolului în tratamentul pirozisului și refluxului de acid și superioritatea acestuia față de placebo, în special pentru utilizarea fără rețetă pe termen scurt la doze de 20 mg pe zi. În mod similar, CHMP a considerat că există suficiente dovezi din literatura de specialitate și experiența post-punere pe piață pe termen lung potrivit cărora omeprazol 20 mg în fiecare zi reprezintă un dozaj sigur în decurs de 14 zile. Statutul juridic al Losec ca „medicament eliberat fără prescripție medicală” a fost considerat a fi în conformitate cu Orientările CE privind modificarea clasificării pentru furnizarea unui produs medicamentos de uz uman. Profilul de siguranță cunoscut al omeprazolului confirmă absența pericolului direct sau indirect pentru sănătatea umană și măsurile de precauție care limitează utilizarea la 2 săptămâni de tratament sunt considerate acceptabile. CHMP a concluzionat că omeprazol este o medicație adecvată pentru ameliorarea pirozisului și regurgitării acide în cadrul regimului fără rețetă, cu condiția ca pacientul să respecte dozajul recomandat și utilizarea corectă, conform instrucțiunilor din RCP și din Prospectul pentru pacient.

Armonizarea RCP-ului și prospectului pentru produsul fără rețetă

În general, RCP-ul și prospectul pentru Losec în prezentarea fără rețetă au fost aliniate cu cele ale produselor eliberate numai pe bază de prescripție medicală. În ceea ce privește secțiunea 4.1, CHMP a adoptat următoarea indicație armonizată:

„Losec comprimate gastrorezistente este indicat pentru tratamentul simptomelor de reflux (de exemplu, pirozis, regurgitare acidă) la adulți”

CHMP a remarcat că datele de studiu arată că o doză de 20 mg o dată pe zi produce o inhibare mai pronunțată și constantă decât dozele mai mici și a stabilit, prin urmare, o doză zilnică maximă de 20 mg. Autotratamentul trebuie limitat la o perioadă maximă de 14 zile și pacientul trebuie instruit să consulte un medic dacă simptomele persistă. Pacienții cu insuficiență hepatică trebuie să ceară sfatul medicului înainte de a lua Losec. Ameliorarea simptomelor după inițierea tratamentului cu IPP poate dura mai mult timp, prin urmare, a fost, de asemenea, adăugată o afirmație prin care să se informeze

pacienții că ar putea fi nevoie de 2-3 zile înainte ca ameliorarea simptomatică să fie percepută. În acord cu indicația, acest produs nu trebuie administrat copiilor.

Au fost introduse informații privind necesitatea unei supravegheri periodice atunci când se depășește o perioadă de tratament de un an, iar pacienții cu simptome cronice recurente de indigestie sau pirozis trebuie să meargă la medic la intervale regulate, mai ales pacienții cu vârste peste 55 de ani, deoarece vârsta înaintată este un factor de risc pentru apariția tulburărilor gastrice. Pacienții sunt, de asemenea, sfătuiți să consulte un medic dacă au antecedente de ulcer gastric sau operație gastrointestinală, în caz de icter, insuficiență hepatică sau boală hepatică și dacă se află sub tratament simptomatic continuu pentru indigestie sau pirozis timp de 4 sau mai multe săptămâni. Pacienților li se spune, de asemenea, să nu ia omeprazol ca medicație preventivă. În ceea ce privește interacțiunea cu clopidogrel, în acord cu recomandarea pentru formulele eliberate numai pe bază de prescripție medicală, pacienții trebuie să își informeze în mod expres medicul sau farmacistul dacă iau clopidogrel.

CALITATEA – MODULUL 3

DAPP a înaintat o propunere de armonizare a modulului referitor la calitate. Armonizările propuse vizează, în principal, produsul medicamentos și DAPP a prezentat informații satisfăcătoare privind aspectul, polimorfismele, specificațiile și stabilitatea substanțelor medicamentoase (omeprazol magneziu pentru comprimate MUPS, omeprazol pentru capsule și omeprazol sodiu pentru formulele injectabile și perfuzabile). Au fost, de asemenea, prezentate informații corespunzătoare despre produsul medicamentos, incluzând aspectul fizic, fabricația, specificația, stabilitatea, perioada de valabilitate și condițiile de păstrare. Cu toate acestea, au fost solicitate o serie de clarificări, în principal cu privire la secțiunile referitoare la fabricație, controlul produsului medicamentos, sistemul de închidere a recipientului și stabilitate, pentru toate formulele. Pe baza analizării datelor și luând în considerare angajamentele oferite de DAPP de a prezenta o actualizare a Modulului 3 în mai 2010, CHMP a adoptat un Modul 3 armonizat.

MOTIVE PENTRU MODIFICAREA REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETĂRII ȘI PROSPECTULUI

În concluzie, pe baza evaluării propunerii și răspunsurilor DAPP și în urma discuțiilor comitetului, CHMP a adoptat seturi armonizate de documente privind Informațiile despre produs pentru diferitele prezentări ale Losec și ale denumirilor asociate, ținând cont de formele farmaceutice și diferențiind între prezentările cu eliberare numai pe bază de prescripție medicală și cele fără rețetă. În special, au fost armonizate indicațiile și recomandările de dozare asociate. A fost, de asemenea, adoptat un Modul 3 armonizat. Au fost acceptate angajamentele DAPP enumerate în Scrisoarea de angajament din 14 decembrie 2009. Pe baza celor de mai sus, CHMP consideră că raportul risc/beneficiu al Losec este favorabil și că documentele armonizate privind Informațiile despre produs pot fi aprobate.

Întrucât

- domeniul de aplicare al sesizării a constat în armonizarea Rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului.
- Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul propuse de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au fost evaluate pe baza documentației prezentate și a discuției științifice din cadrul Comitetului,

CHMP a recomandat modificarea autorizațiilor de punere pe piață pentru care Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt prezentate în Anexa III pentru Losec și denumirile asociate (a se vedea Anexa I). Condițiile de emitere a autorizațiilor de punere pe piață sunt descrise în Anexa IV.

