

## **VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Prenome przeznaczone do publicznej wiadomości**

### **VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby**

Omeprazol jest przeznaczony do stosowania w leczeniu stanów patologicznych, które wymagają ograniczenia wydzielania kwasu żołądkowego. Substancja ta uznawana jest za dobrze poznany i dobrze tolerowany środek, skuteczny u osób dorosłych lub dzieci w terapii skojarzonej, której celem jest eradykacja infekcji H. pylori lub w monoterapii w leczeniu i profilaktyce refluksu żołądkowo-przełykowego z zapaleniem przełyku lub bez bądź uszkodzenia układu pokarmowego wywołanego przez NLPZ. Jest ona także stosowana w leczeniu ostrych wrzodów dwunastnicy i żołądka, a także w terapii podtrzymującej i profilaktyce nawrotu tych dwóch stanów patologicznych oraz w leczeniu dyspepsji czynnościowej. Zespół Zollingera-Ellisona, rzadki stan patologiczny charakteryzujący się wyjątkowo silnym wydzielaniem kwasu żołądkowego, jest także skutecznie leczony za pomocą omeprazolu.

### **VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia**

Omeprazol, podstawiony benzimidazol, to prototypowy inhibitor pompy protonowej w komórkach okładzinowych żołądka. Leki należące do tej klasy: omeprazol, jego analogi (lanzoprazol, rabeprazol i pantoprazol) oraz jego (S)-izomer (esomeprazol) zapewniają najskuteczniejszą obecnie terapię przeciwwrzodową i w ostatnim dziesięcioleciu stały się popularne na całym świecie. Ponadto inhibitory pompy protonowej to podstawa w leczeniu refluksu żołądkowo-przełykowego i zespołu Zollingera-Ellisona.

Pierwszy obszerny opis jego właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycznych opublikowano w 1986 r. (Clissold et al, 1986). W wielu krajach omeprazol wprowadzono w leczeniu ludzi pod koniec lat osiemdziesiątych XX wieku, a w ciągu ostatniego dziesięciolecia był on szeroko stosowany z opisanych wskazań terapeutycznych. Kliniczną farmakologię, skuteczność i bezpieczeństwo cząsteczki analizowano w bardzo wielu opublikowanych badaniach, w tym ponad 4500 badań prowadzonych u ludzi.

### **VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia**

Nie dotyczy.

### **VI.2.4 Podsumowanie danych na temat bezpieczeństwa stosowania produktu**

#### **Ważne zagrożenia zidentyfikowane**

<b>Zagrożenie</b>	<b>Dostępne informacje</b>	<b>Możliwość zapobiegania</b>
Nadwrażliwość na omeprazol, podstawione benzimidazole lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.	Pacjenci z nadwrażliwością, w wywiadzie, na leki zawierające inne inhibitory pompy protonowej lub ich składniki nie powinni stosować tego produktu.	Tak, poprzez informacje zawarte w ChPL i tekstach w języku polskim.
Możliwy wzrost ryzyka złamań stawu biodrowego (złamań szyjki kości udowej), nadgarstka i kręgow w związku ze stosowaniem	Inhibitory pompy protonowej, szczególnie stosowane w wysokich dawkach i długoterminowo (>1 roku), mogą	Tak, poprzez rutynowe działania minimalizujące, w tym ChPL, PL. Pacjenci zagrożeni osteoporozą powinni być

Zagrożenie	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
inhibitorów pompy protonowej, szczególnie jeśli są one stosowane w wysokich dawkach i długoterminowo (>1 roku)	umiarkowanie zwiększyć ryzyko złamania stawu biodrowego, nadgarstka i kręków, zwłaszcza u osób starszych lub w obecności innych, potwierdzonych czynników ryzyka. Badania obserwacyjne sugerują, że inhibitory pompy protonowej mogą podwyższać ogólne ryzyko złamania o 10–40%	leczeni zgodnie z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi oraz powinni przyjmować odpowiednie ilości witaminy D i wapnia.
Właściwy dla klasy wpływ inhibitorów pompy protonowej na stężenia magnezu we krwi u osób poddawanych terapii długoterminowej obserwowano u pacjentów leczonych przez co najmniej trzy miesiące, a w większości przypadków — przez rok.	Mogą wystąpić ciężkie objawy hipomagnezemii, takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy i arytmia komorowa, ale mogą one rozpocząć się w sposób utajony i pozostać niezauważone. W najcięższych przypadkach hipomagnezemia ustępowała po podaniu magnezu i przerwaniu terapii inhibitorem pompy protonowej.	Tak, poprzez rutynowe działania minimalizujące, w tym ChPL, PL. W przypadku pacjentów, u których przewiduje się długotrwałą terapię lub którzy przyjmują inhibitory pompy protonowej z digoksyną lub lekami, które mogą powodować hipomagnezemię (np. diuretykami), lekarze powinni rozważyć pomiar stężeń magnezu przed rozpoczęciem terapii inhibitorem pompy protonowej i okresowo w trakcie terapii.
Stosowanie jednocześnie z substancjami czynnymi, których wchłanianie zależy od pH: atazanawir, nelfinawir, digoksyna.	Obniżona kwasowość żołądka w trakcie terapii omeprazolem może ograniczyć lub nasilić wchłanianie substancji czynnych, których absorpcja zależy od pH soku żołądkowego.	Tak, poprzez rutynowe działania minimalizujące, w tym ChPL, PL. Jednoczesne podawanie omeprazolu z nelfinawirem jest przeciwwskazane. Jednoczesne podawanie omeprazolu z atazanawirem jest przeciwwskazane. Jednoczesne leczenie omeprazolem i wysokimi dawkami digoksyny u starszych pacjentów należy prowadzić z zachowaniem ostrożności. Należy także wdrożyć terapeutyczne monitorowanie digoksyny.
Stosowanie u leczonych długoterminowo pacjentów ze zmniejszoną rezerwą witaminy B12 w organizmie	Omeprazol, jak wszystkie leki hamujące wydzielanie kwasu żołądkowego, może zmniejszyć wchłanianie	Tak, poprzez rutynowe działania minimalizujące, w tym ChPL.

Zagrożenie	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
lub czynnikami ryzyka zmniejszonego wchłaniania witaminy B12	witamina B12 (cyjanokobalaminy) wskutek hipochlorhydrii lub achlorhydrii.	
Jednoczesne stosowanie z sakwinawirem, takrolimusem i metotreksatem	Interakcje omeprazolu z tymi produktami leczniczymi zachodzą w drodze nieznanymi mechanizmów.	Tak, poprzez rutynowe działania minimalizujące, w tym ChPL, PL. Należy prowadzić ścisłą obserwację stężeń takrolimusu oraz czynności nerek (klirens kreatyniny), a także (w razie potrzeby) dostosować dawkę takrolimusu. W przypadku podawania wysokich dawek metotreksatu można rozważyć tymczasowe odstawienie omeprazolu.
Wpływ na nieprawidłowe wyniki badań diagnostycznych w kierunku guzów neuroendokrynych	Podwyższone stężenie CgA może zakłócać badania diagnostyczne w kierunku guzów neuroendokrynych.	Tak, poprzez rutynowe działania minimalizujące, w tym ChPL. Aby uniknąć tego rodzaju interferencji, leczenie omeprazolem należy tymczasowo przerwać pięć dni przed pomiarem stężenia CgA.
<b>Interakcje z klopidogrelem (osłabienie działania klopidogrelu)</b>	Wyniki z badań, którymi objęto zdrowych uczestników wykazały interakcję farmakokinetyki (PK)/farmakodynamiki (PD) pomiędzy klopidogrelem (dawka początkowa: 300 mg/doba, dawka podtrzymująca: 75 mg/doba) i omeprazolem (80 mg/doba w postaci doustnej), która prowadziła do obniżenia ekspozycji na czynny metabolit klopidogrelu o około 46% i obniżyła maksymalne hamowanie (indukowane ADP) agregacji płytek krwi o średnio 16%. Sprzeczne doniesienia dotyczące konsekwencji interakcji PK/PD omeprazolu w zakresie dużych	Tak, poprzez rutynowe działania minimalizujące, w tym ChPL, PL: <i>jako środek ostrożności należy odradzać jednoczesne stosowanie omeprazolu i klopidogrelu.</i>

Zagrożenie	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	incydentów sercowo-naczyniowych obserwowano zarówno w badaniach obserwacyjnych, jak i klinicznych. Jako środek ostrożności należy odradzać jednoczesne stosowanie omeprazolu i kłopidogrelu.	
<b>Omeprazol może opóźnić rozpoznanie nowotworu złośliwego z powodu złagodzenia objawów.</b>	W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów ostrzegawczych (np. znaczącej, niezamierzonej utraty masy ciała, nawracających wymiotów, zaburzeń połykania, wymiotów krwawych lub obecności krwi w stolcu) i przypadku podejrzenia lub obecności wrzodu żołądka należy wykluczyć złośliwy proces nowotworowy, ponieważ leczenie może złagodzić jego objawy i opóźnić rozpoznanie.	Tak, poprzez rutynowe działania minimalizujące, w tym ChPL, PL: <i>objawy ostrzegawcze są wyraźnie wymienione oraz podane jest zalecenie odbycia konsultacji lekarskiej</i>

#### Istotne potencjalne zagrożenia

Zagrożenie	Wiedza na ten temat (oraz przyczyna, z której wynika potencjalne zagrożenie)
Torbiele gruczołowe żołądka (lub rozwój polipów gruczołów dna żołądka) obserwowano z nieco wyższą częstotliwością w trakcie leczenia długotrwałego.	Zmiany te to fizjologiczna konsekwencja wyraźnego zahamowania wydzielania kwasu żołądkowego. Są one łagodne i wydają się być odwracalne.
Nieznacznie podwyższone ryzyko infekcji układu pokarmowego, np. Salmonella i Campylobacter.	Omeprazol wiązano z niewielkim wzrostem częstotliwości występowania biegunki zakaźnej.
– Ciężkie zaburzenia wzroku.	Ciężkie zaburzenia widzenia, np. ślepota, były ściśle nadzorowane. W okresie zgłaszania doniesiono o pojedynczych przypadkach ślepoty lub powiązanych zdarzeń niepożądanych. Jednakże w przypadkach tych inne czynniki dostarczają bardziej prawdopodobnych wyjaśnień. Podmiot odpowiedzialny (AstraZeneca) wnioskuje, że dostępne dane nie wskazują związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy omeprazolem a ciężkimi zaburzeniami wzroku. Jednakże z

Zagrożenie	Wiedza na ten temat (oraz przyczyna, z której wynika potencjalne zagrożenie)
	powodu powagi zdarzeń, ta kwestia dotycząca bezpieczeństwa będzie nadal ściśle nadzorowana i zostanie przedstawiona w kolejnym raporcie PSUR. (FAR procedury PSUR NL/H/PSUR/0058/001; marzec 2013 r.)
– Wady wrodzone serca	Wady serca — Rhim AD, Hardy JR, Haynes K, Testani JM, Yang Y-X. Maternal use of proton pump inhibitors (PPI) during pregnancy is associated with an increased risk for cardiac birth defects: analysis of 208,951 pregnancies from the THIN database. Streszczenie zaprezentowano podczas Digestive Disease Week w maju 2010 r. (niepublikowane). Badanie kohortowe przeprowadzone na danych z bazy danych THIN wykazało istnienie podwyższonego ryzyka wad wrodzonych serca. Podmiot odpowiedzialny (AstraZeneca) został zobowiązany do ścisłej obserwacji tego problemu. (FAR procedury PSUR NL/H/PSUR/0058/001; marzec 2013 r.)
– Rabdomioliza	Na podstawie danych przeanalizowanych w trakcie procedury PSUR NL/H/PSUR/0058/001; marzec 2013 r.; rabdomioliza została uznana za problem i pozostanie pod ścisłą obserwacją.

#### Ważne informacje brakujące

Zagrożenie	Dostępne informacje
Długotrwałe stosowanie poza zarejestrowanymi wskazaniami u dzieci z chorobami przewlekłymi	Brak długoterminowych danych dotyczących wpływu leczenia omeprazolem u dzieci oraz na dojrzewanie i wzrost.
Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby	Metabolizm omeprazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby jest zmieniony, co prowadzi do wzrostu AUC. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wystarczająca może być dawka dobową wynosząca 10–20 mg.
Wpływ na dojrzewanie i wzrost w populacji pediatrycznej	Bezpieczeństwo stosowania omeprazolu oceniano u łącznie 310 dzieci w wieku od 0 do 16 lat z chorobą związaną z kwasem żołądkowym. Istnieją ograniczone dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa uzyskane u 46 dzieci, które otrzymywały omeprazol jako leczenie podtrzymujące w badaniu klinicznym dotyczącym ciężkiego nadżerkowego zapalenia przełyku przez maksymalnie 749 dni. Profil zdarzeń niepożądanych był zasadniczo taki sam, jak w przypadku dorosłych leczonych krótkoterminowo i długoterminowo. Brak długoterminowych danych dotyczących wpływu leczenia omeprazolem na dojrzewanie i wzrost.

**VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń**

Nie dotyczy.

**VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu**

Dla wyżej wymienionego produktu nie są przewidziane badania planowane ani badania narzucone przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP)/ właściwe władze krajowe. W związku z tym nie ma konieczności prowadzenia badań skuteczności po wprowadzeniu produktu do obrotu ani badań bezpieczeństwa po wprowadzeniu produktu do obrotu.

**Wykaz badań w planie rozwoju po wprowadzeniu produktu do obrotu**

Nie dotyczy.

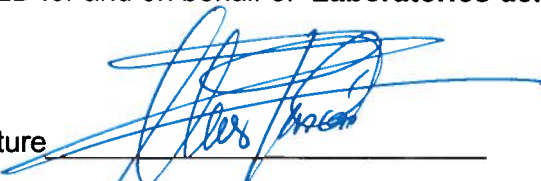
**Badania stanowiące warunek wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu**

Nie dotyczy.

**VI.2.7 Podsumowanie zmian w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym**

Nie dotyczy.

SIGNED for and on behalf of **Laboratorios del Dr. Esteve, S.A**

Signature 

Date 24-12-2014

Name: Neus Gascón

Title: EU Qualified Person for Pharmacovigilance