

Dobra praktyka nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (GVP)

Moduł V – PLAN ZARZĄDZANIA RYZYKIEM

Substancja aktywna (INN):	Omeprazol
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC):	A02BC01
Nazwa podmiotu odpowiedzialnego::	Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. ul. Marszałka J. Piłsudskiego 5 95-200 Pabianice Polska
Liczba produktów leczniczych, do których odnosi się niniejszy plan zarządzania ryzykiem:	1
Omawiany produkt (nazwa handlowa):	Prazol, 20 mg, 40 mg, kapsułki twarde

Data zablokowania danych dla niniejszego RMP: 19.05.2014 r.

Numer wersji: 01

Data ostatecznego podpisania: 20.05.2014

VI.2 Podsumowanie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Choroba wrzodowa dwunastnicy i żołądka

Rozpoznaje się czterokrotnie więcej przypadków choroby wrzodowej dwunastnicy niż żołądka [¹].

Ryzyko rozwoju choroby wrzodowej żołądka w czasie całego życia wynosi ok. 10% [²]. Wg danych na rok 2010, co roku na świecie z powodu choroby wrzodowej żołądka umiera ok. 250 000 osób, co oznacza zmniejszenie liczby przypadków z 320 000 w roku 1990 [³].

W krajach zachodnich występowanie zakażeń *H. pylori* zwiększa się proporcjonalnie do wieku (tj. 20% w wieku 20 lat, 30% w wieku 30 lat, 80% w wieku 80 lat itp.). Chorobowość jest większa w krajach trzeciego świata, gdzie szacuje się ją na około 70% populacji, podczas gdy w krajach rozwiniętych maksymalny odsetek wynosi 40%. Ogólnie rzecz biorąc częstość występowania zakażeń wywołanych *H. pylori* zmniejsza się na całym świecie, w szczególności w krajach rozwiniętych. Zakażenie przenosi się poprzez żywność, zanieczyszczoną wodę i ludzką ślinę (np. podczas całowania lub używania wspólnych sztućców) [⁴].

W mniejszej ilości przypadków zakażenie *H. pylori* przyczynia się do choroby wrzodowej, natomiast u większego odsetka osób wystąpi niespecyficzny dyskomfort, bóle brzucha lub zapalenie żołądka.

Choroba wrzodowa miała ogromny wpływ na chorobowość i śmiertelność do ostatnich dekad 20. wieku, kiedy trendy epidemiologiczne zaczęły wskazywać na gwałtowne zmniejszenie częstości jej występowania. Za główną przyczynę zmniejszenia częstości występowania choroby wrzodowej uważa się opracowanie nowych, skutecznych leków i leków hamujących wytwarzanie kwasu solnego, a także odkrycie przyczyny choroby – *H. pylori*.

Zespół Zollingera-Ellisona

Trudno jest dokładnie przewidzieć chorobowość i częstość występowania zespołu Zollingera-Ellisona (ZES), ponieważ stosowanie inhibitorów pompy protonowej może maskować objawy

¹ Kurata JH and Haile BM. Epidemiology of peptic ulcer disease. Clin Gastroenterol. 1984 May;13(2):289-307.

² Snowden FM. Emerging and reemerging diseases: a historical perspective. Immunol Rev. 2008 Oct;225:9-26.

³ Lozano R et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012 Dec 15;380(9859):2095-128.

⁴ Brown LM. Helicobacter pylori: epidemiology and routes of transmission. Epidemiol Rev. 2000;22(2):283-97.

nadmiernego wydzielania kwasu solnego, uniemożliwiając rozpoznanie ZES [⁵]. Szacuje się, że występuje on u 1 do 3 pacjentów na milion rocznie w Stanach Zjednoczonych, i uważa się, że jest odpowiedzialny za 1% przypadków choroby wrzodowej dwunastnicy. Rozpoznanie choroby przypada zwykle na wiek od 20 do 50 lat, ale donoszono także o przypadkach rozpoznania w wieku 9 i 90 lat. Przypadki choroby występują równie często u mężczyzn i kobiet. U około 20% pacjentów z ZES występuje zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu I; pozostałe przypadki są sporadyczne. Obecnie progresja do guza gastrynowego z przerzutami jest najczęstszą przyczyną zgonów, podczas gdy wcześniej najczęstszą przyczyną zgonów były powikłania choroby wrzodowej [⁶].

VI.2.2 Omówienie korzyści wynikających z leczenia

Z uwagi na to, że Prazol jest generycznym produktem leczniczym, podmiot odpowiedzialny nie przeprowadził badań skuteczności.

Do leczenia ostrej fazy choroby wrzodowej dwunastnicy i żołądka dostępnych jest wiele leków o udowodnionej skuteczności. Leki z grupy antagonistów receptora histaminowego H₂ podawane raz na dobę pozostają podstawą leczenia choroby wrzodowej z uwagi na ich skuteczność, łatwość stosowania i doskonały profil bezpieczeństwa. Silniejsze i długotrwałe hamowanie wytwarzania kwasu solnego zapewnia inhibitor ATP-azy K⁺/H⁺ (pompy protonowej) – omeprazol. Lek ten pobudza także szybsze gojenie wrzodów, jednak u większości pacjentów ta nieznaczna korzyść może nie rekompensować wyższego kosztu. Nie wiadomo, czy szybsze gojenie będzie się przekładać na mniejszy odsetek powikłań choroby wrzodowej. Do czasu uzyskania kolejnych danych, lek ten może być lekiem z wyboru u pacjentów z dużymi lub powikłanymi owrzodzeniami. U pacjentów z chorobą wrzodową oporną na leczenie, omeprazol wykazuje wyraźną przewagę nad innymi dostępnymi lekami. Leki wspierające mechanizmy obronne śluzówki stają się coraz bardziej popularne w leczeniu choroby wrzodowej dwunastnicy, ale nie przebadano ich tak dobrze jak w leczeniu choroby wrzodowej żołądka [⁷].

Zespół Zollingera-Ellisona charakteryzuje się występowaniem opornej na leczenie choroby wrzodowej, biegunki i nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego związanym z guzem wydzielającym gastrynę. Zespół Zollingera-Ellisona jest związany jest z zespołem

⁵ Corleto VD et al. Does the widespread use of proton pump inhibitors mask, complicate and/or delay the diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome? *Aliment Pharmacol Ther.* 2001 Oct;15(10):1555-61.

⁶ Norton JA. Neuroendocrine tumors of the pancreas and duodenum. *Curr Probl Surg.* 1994 Feb;31(2):77-156.

⁷ McQuaid KR and Isenberg JI. Medical therapy of peptic ulcer disease. *Surg Clin North Am.* 1992 Apr;72(2):285-316.

gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu I w 25–35% przypadków [8]. Do końca lat 70. jedynym skutecznym leczeniem nadmiernego wydzielania kwasu solnego była całkowita resekcja żołądka [9]. Obecnie leczenie koncentruje się na kontrolowaniu nadmiernego wydzielania kwasu solnego oraz lokalizacji guza i jego przerzutów. Inhibitory pompy protonowej są najskuteczniejszymi dostępnymi lekami przeciwwydzielniczymi i można je podawać w dużych dawkach [8].

VI.2.3 Brakujące dane odnoszące się do korzyści wynikających z leczenia

Nie ma wystarczających danych uzyskanych w ramach długotrwałej obserwacji, pozwalających na ocenę potencjalnego ryzyka umożliwiającą wyciągnięcie wiarygodnych i ostatecznych wniosków dotyczących bezpieczeństwa omeprazolu w grupie pediatrycznej [10].

VI.2.4 Podsumowanie zagadnień dotyczących bezpieczeństwa

Obecnie wszystkie zagrożenia dla bezpieczeństwa związane ze stosowaniem omeprazolu są dobrze znane, a odpowiednie ostrzeżenia uwzględniono w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla pacjenta.

Ważne zidentyfikowane ryzyka

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
Zaburzenia żołądka i jelit	Najczęstsze działania niepożądane (1-10% pacjentów) związane ze stosowaniem omeprazolu to: bóle brzucha, zaparcia, biegunka, wzdęcia i nudności / wymioty. Kandydoza przewodu pokarmowego występuje z częstotliwością od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ [10]. Leki zmniejszające wydzielanie kwasu solnego mogą powodować wzrost drobnoustrojów, w tym grzybów, ze względu na wysokie pH w żołądku [11]. <i>Larner AJ i Lendrum R</i> przedstawili dwa opisy przypadków kandydozy przełyku rozpoznane przypadkowo podczas	Odpowiednie ostrzeżenie w ChPL i ulotce dla pacjenta. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy zaprzestać stosowania leku.

⁸ Nieto JM and Pisegna JR. The role of proton pump inhibitors in the treatment of Zollinger-Ellison syndrome. *Expert Opin Pharmacother.* 2006 Feb;7(2):169-75.

⁹ Tomassetti P et al. Treatment of Zollinger-Ellison Syndrome. *World J Gastroenterol.* 2005 Sep 21;11(35):5423-32.

¹⁰ Prazol, 40 mg, kapsułki twarde. Charakterystyka produktu leczniczego.

¹¹ Goenka MK et al. Candida overgrowth after treatment of duodenal ulcer. A comparison of cimetidine, famotidine, and omeprazole. *J Clin Gastroenterol.* 1996 Jul;23(1):7-10.

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
	badania endoskopowego u pacjentów leczonych omeprazolem. U pacjentów nie występowały inne czynniki predysponujące do rozwoju kandydozy. Zakażenia ustępowały szybko po włączeniu leczenia przeciwgrzybiczego i odstawieniu omeprazolu [12].	
Interakcje z innymi produktami leczniczymi	Omeprazol wykazuje niekorzystny wpływ na farmakokinetykę leków takich jak diazepam, indynawir, nelfinawir, atazanawir, takrolimus, mykofenolan mofetylu, kłopidogrel, digoksyna, itrakonazol, pozakonazol i doustne suplementy żelaza. Tymczasem można się spodziewać zmniejszenia skuteczności leczenia omeprazolem ze względu na znaczne pobudzenie eliminacji omeprazolu przy jednoczesnym stosowaniu efawirentu i leków ziołowych, takich jak ziele dziurawca, miłorzęb i yin zhi huang. Mechanizm interakcji pomiędzy lekami obejmuje indukcję lub hamowanie cytochromu P450, hamowanie glikoproteiny P lub transport leków za pośrednictwem białka oporności raka piersi i hamowanie wchłaniania doustnego poprzez hamowanie wydzielania kwasu solnego. Czasami interakcje omeprazolu z innymi lekami nie były charakterystyczne dla klasy inhibitorów pompy protonowej (IPP). Inne odpowiednie IPP lub antagoniści receptora histaminowego 2 mogą stanowić alternatywę terapeutyczną, stosowaną w celu uniknięcia działań niepożądanych. Stopień interakcji między lekami związany ze stosowaniem omeprazolu i efekty kliniczne zależą od czynników takich jak status genotypu CYP1A2 i CYP2C19, pochodzenie etniczne, dawka i okres leczenia omeprazolem,	Odpowiednie ostrzeżenie w ChPL i ulotce dla pacjenta. Zależnie od produktu leczniczego, należy unikać jednoczesnego podawania omeprazolu lub należy prowadzić monitorowanie działania leku.

¹² Larner AJ and Lendrum R. Oesophageal candidiasis after omeprazole therapy. Gut. 1992 June; 33(6): 860–861.

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
	formulacja farmaceutyczna leku (np. mykofenolan mofetylu lub tabletki powlekane dojelitowe, zawierające mykofenolan sodu), inne jednocześnie stosowane leki (np. omeprazol-indinawir a omeprazol-indinawir-rytonawir) i schemat podawania (np. intensyfikacja dawkowania mykofenolanu mofetylu w porównaniu ze standardowym dawkowaniem) [13].	
Nadwrażliwość/reakcje alergiczne	IPP są dobrze tolerowane, ale mogą wywoływać reakcje nadwrażliwości. Mimo że samo odstawienie IPP po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości jest wystarczające w przypadku większości pacjentów, istnieją scenariusze kliniczne wymagające leczenia IPP. W artykule przeglądowym <i>Bose i wsp.</i> , omeprazol był IPP najczęściej związanym z reakcjami nadwrażliwości. Najczęstszymi objawami klinicznymi reakcji nadwrażliwości na IPP były reakcje skórne. Określono niepodrażniające stężenia na podstawie testów skórnych i śródskórnych. Testy skórne wykazały zmienne wzorce reaktywności krzyżowej dla różnych IPP [14].	Odpowiednie ostrzeżenie w ChPL i ulotce dla pacjenta. Stosowanie produktu Prazol jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na omeprazol, podstawione pochodne benzoimidazolu lub którąkolwiek z substancji pomocniczych [10].
Zwiększone ryzyko złamań kości	Dane pochodzące z badania prospektywnego prowadzonego na dużej grupie kobiet po menopauzie i przeglądu systematycznego badań epidemiologicznych dokonanego przez <i>Khalili H i wsp.</i> wykazują znaczący związek pomiędzy regularnym stosowaniem IPP a ryzykiem złamania kości biodrowej. Ponadto wyniki pokazują, że ryzyko wzrasta wraz z czasem stosowania IPP i wydaje się być ograniczone do kobiet	Odpowiednie ostrzeżenie w ChPL i ulotce dla pacjenta. Pacjenci narażenia na ryzyko osteoporozy powinni być leczeni zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi oraz należy im zapewnić właściwą podaż witaminy D i wapnia [10].

¹³ Wei Li et al. Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management. *Ther Clin Risk Manag.* 2013; 9: 259–271.

¹⁴ Bose S et al. Evaluation and management of hypersensitivity to proton pump inhibitors. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013 Dec;111(6):452-7.

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
	z historią palenia w wywiadzie. Związek ten pozostał w dużej mierze niezmieniony nawet po dostosowaniu czynników związanych zarówno ze stosowaniem IPP, jak i ryzyka złamania kości biodrowej, a także przyczyn stosowania IPP. Zwiększone ryzyko złamania kości biodrowej nie występowało po dwóch latach lub więcej od zaprzestania stosowania IPP [15].	
Hipomagnezemia	Konsekwencją długotrwałego stosowania IPP jest rosnąca liczba przypadków hipomagnezemii w przebiegu stosowania IPP. Przegląd statematyczny dokonany przez Hess MW i wsp. wykazał, że is hipomagnezemia w przebiegu stosowania IPP jest charakterystyczna dla tej grupy leków i występowała po 5,5 latach (mediana) stosowania IPP. Zakres wieku, w którym wystąpiły objawy był szeroki: od 14 dni do 13 lat. Zaprzestanie stosowania IPP prowadziło do szybkiego ustępowania objawów hipomagnezemii w przebiegu stosowania IPP w ciągu 4 dni, natomiast ponowne włączenie IPP wywoływało nawrót w ciągu 4 dni. Leki z grupy antagonistów receptora histaminowego typu 2 stanowiły preferowane leczenie zastępcze w przypadku hipomagnezemii wywołanej stosowaniem IPP i zapobiegały jej nawrotowi. W przypadku hipomagnezemii w przebiegu stosowania IPP nie określono specyficznego profilu ryzyka związanego z hipomagnezemią. Przypadki hipomagnezemii w	Odpowiednie ostrzeżenie w ChPL i ulotce dla pacjenta. Regularne monitorowanie stężenia magnezu w surowicy. W przypadku istniejącej hipomagnezemii, odstawienie IPP powinno skutkować szybką normalizacją, która może być wspierana dodatkową suplementacją wapnia i magnezu [16].

¹⁵ Khalili H et al. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. BMJ. 2012 Jan 30;344:e372.

¹⁶ Hess MW et al. Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. Aliment Pharmacol Ther. 2012 Sep;36(5):405-13.

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
	przebiegu stosowania IPP były związane z występowaniem ciężkich objawów niedoboru magnezu i identyfikacja ich przyczyny była możliwa tylko poprzez odstawienie IPP. Świadomość kliniczna możliwości wystąpienia hipomagnezarii w przebiegu stosowania IPP jest kluczowa dla uniknięcia narażania pacjentów na ryzyko. [16].	
Nietolerancja fruktozy, zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy oraz niedobór sacharazy-izomaltazy	Kapsułki produktu Prazol zawierają sacharozę. [10]. Nietolerancja fruktozy jest zaburzeniem trawienia, w którym wchłanianie fruktozy jest osłabione przez niedobór przenośników fruktozy w enterocytach jelita cienkiego. Skutkuje to zwiększeniem stężenia fruktozy w całym jelicie. Zespół nieprawidłowego wchłaniania glukozy i galaktozy jest stanem, w którym komórki wyściełające jelito nie mogą wchłaniać glukozy, galaktozy i cukrów, co uniemożliwia prawidłowe trawienie tych cząsteczek i utworzonych z nich większych cząsteczek. Niedobór sacharazy-izomaltazy jest stanem, w którym sacharaza, enzym niezbędny do prawidłowego metabolizmu sacharozy, nie jest wytwarzany w jelicie cienkim.	Odpowiednie ostrzeżenie w ChPL i ulotce dla pacjenta. Nie należy stosować tego produktu leczniczego u pacjentów z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy [10].

Ważne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Obecny stan wiedzy
Zwiększone ryzyko zakażeń bakteryjnych	Leczenie inhibitorami pompy protonowej może prowadzić do niewielkiego zwiększenia ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego takimi patogenami jak: <i>Salmonella</i> i <i>Campylobacter</i> [10]. Wyniki badania kliniczno-kontrolnego przeprowadzonego przez Neal KR i wsp. wykazały, że stosowanie omeprazolu predysponuje do wystąpienia zakażenia wywołanego przez <i>Campylobacter</i>. Stwierdzenie, że obecni użytkownicy, ale nie poprzedni użytkownicy omeprazolu byli narażeni na zwiększone ryzyko sugeruje istnienie związku

Ryzyko	Obecny stan wiedzy
	przyczynowo-skutkowego. Omeprazol prawdopodobnie zwiększa ryzyko lub nasilenie zakażeń poprzez zmniejszenie zabijania spożytych drobnoustrojów w żołądku. Niektóre przypadki biegunki wywołane stosowaniem omeprazolu mogą być infekcyjne i powinny być zbadane na podstawie posiewu kału. Podsumowując, inhibitory pompy protonowej powodują znaczące zwiększenie ryzyka zakażeń <i>Campylobacter</i> u osób w wieku 45 lat i starszych [17]. W badaniu prowadzonym przez <i>Fried M i wsp.</i> 25 pacjentów ambulatoryjnych z chorobą wrzodową oceniano po upływie 5,7 (0,5) tygodni (średnia (SEM)) leczenia dawką 20 mg (9 pacjentów) lub 40 mg (16 pacjentów) omeprazolu. Grupa kontrolna składała się z 15 pacjentów ambulatoryjnych, których skierowano na diagnostykę endoskopową bez uprzedniego leczenia przeciwwydzielniczego. U żadnego pacjenta w grupie kontrolnej nie wystąpił nadmierny wzrost bakterii w dwunastnicy. Liczba bakterii w soku dwunastniczym u pacjentów leczonych omeprazolem była wyraźnie większa w porównaniu z grupą kontrolną. Podobnie jak bakterie bytujące w jamie ustnej, bakterie typu kałowego wykryto u 7 z 14 pacjentów, a bakterie beztlenowe u 3 z 14 pacjentów. Wzrost bakterii był zbliżony dla obu dawek omeprazolu. Wyniki te wskazują, że nadmierny wzrost w dwunastnicy obu rodzajów bakterii: bytujących w jamie ustnej i bakterii kałowych występuje często u pacjentów ambulatoryjnych leczonych omeprazolem [18].

Ważne brakujące informacje

Ryzyko	Obecny stan wiedzy
Długotrwała obserwacja w grupie pediatrycznej	Bezpieczeństwo omeprazolu oceniono łącznie u 310 dzieci w wieku od 0 do 16 lat z chorobami związanymi z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego. Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące od 46 dzieci otrzymujących leczenie podtrzymujące omeprazolem podczas badania klinicznego dotyczącego ciężkiego nadżerkowego zapalenia przełyku w okresie do 749 dni. Profil zdarzeń niepożądanych był generalnie taki sam jak u dorosłych, zarówno przy leczeniu krótko-, jak i długotrwałym. Nie są dostępne dane pochodzące z długotrwałych obserwacji dotyczących wpływu leczenia omeprazolem na dojrzewanie i wzrost [10].

¹⁷ Neal KR et al. Omeprazole as a risk factor for campylobacter gastroenteritis: case-control study. *BMJ*. 1996 Feb 17;312(7028):414-5.

¹⁸ Fried M et al. Duodenal bacterial overgrowth during treatment in outpatients with omeprazole. *Gut*. 1994 Jan;35(1):23-6.

VI.2.5 Podsumowanie działań dotyczących minimalizacji ryzyka

Dla wszystkich leków opracowano charakterystykę produktu leczniczego, zawierającą szczegółowe informacje dla lekarzy, farmaceutów i innych pracowników służby zdrowia, dotyczące stosowania leku, zagrożeń i zaleceń dotyczących ich minimalizacji. Skrócona wersja tego dokumentu, napisana uproszczonym językiem, jest dostępna w formie ulotki dla pacjenta. Środki przedstawione w niniejszych dokumentach są określane mianem rutynowych środków minimalizacji ryzyka.

Produkt leczniczy objęty niniejszym planem zarządzania ryzykiem nie ma dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

VI.2.6 Zakładany plan nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Dla produktu leczniczego objętego niniejszym planem zarządzania ryzykiem nie przewiduje się badań skuteczności lub bezpieczeństwa po dopuszczeniu do obrotu.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych do Planu Zarządzania ryzykiem

Tabela 1 Główne zmiany w planie zarządzania ryzykiem

Wersja	Data	Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa	Uwagi
01	19 Maj 2014	Ważne zidentyfikowane ryzyka 1. Zaburzenia żołądka i jelit 2. Nadwrażliwość/reakcje alergiczne 3. Interakcje z innymi produktami leczniczymi 4. Zwiększone ryzyko złamań kości 5. Hipomagnezemia 6. Nietolerancja fruktozy, zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy oraz niedobór sacharazy-izomaltazy Ważne potencjalne ryzyka 1. Zwiększone ryzyko zakażeń bakteryjnych Ważne brakujące informacje 1. Długotrwała obserwacja w grupie pediatrycznej	Pierwsze wydanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Prazol.