

## **II. MELLÉKLET**

**AZ EMEA ÁLTAL BETERJESZTETT TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS AZ  
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, A CÍMKESZÖVEG, VALAMINT A BETEGTÁJÉKOZTATÓ  
MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKLÁSA**

## TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

### A LOSEC ÉS KAPCSOLÓDÓ NEVEK (LÁSD I. MELLÉKLET) Tudományos Értékelésének Átfogó Összegzése

A Losec (omeprazol) felvételre került azon gyógyszerkészítmények listájába, amelyek alkalmazási előírását harmonizálni kell, és egy betérjesztés született a különbségek megszüntetésére és az európai országokban helyi szinten engedélyezett alkalmazási előírások harmonizálására. A forgalomba hozatali engedély jogosultja egyúttal élt a lehetőséggel a 3. modul harmonizálására. A betérjesztés valamennyi engedélyre vonatkozott függetlenül attól, hogy recept köteles vagy recept nélkül kapható (OTC) készítményről volt szó. A Losec jelenleg 4 különböző gyógyszerformában van forgalomban: gyomornedv-ellenálló tabletták, kapszula, por oldatos infúzióhoz és por oldatos injekcióhoz. Recept nélkül kapható formában kapható a Losec MUPS (multiple unit pellet system) tabletták. A forgalomba hozatali engedély jogosultja 5 különböző alkalmazási előírást javasolt: egyet a 10 mg, 20 mg és 40 mg kapszulához; egyet a 10 mg, 20 mg és 40 mg tablettához; egyet a 40 mg por oldatos infúzióhoz készítményhez; egyet a 40 mg por oldatos injekcióhoz készítményhez; egyet pedig a recept nélkül kapható 10 mg és 20 mg tablettához. E javaslat szerint a receptköteles tablettáknak és kapszuláknak minden erősség esetén ugyanaz lesz az indikációja (az azonos erősségű tabletták és kapszulák közötti bioekvivalencia bizonyított), és ugyanez a helyzet az oldatos infúzió és injekció esetén. Az indikációk, adagolás és a figyelmeztetések pontok vonatkozásában a recept nélkül kapható készítmény alkalmazási előírása tér el a legjobban.

Az omeprazol a protonpumpa gátlók csoportjába tartozó szubsztituált benzimidazol. Alkalmazása előanyag (prodrug) formájában történik, és specifikusan és az adaggal arányosan gátolja a gyomorban lévő H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPáz (protonpumpa), ezáltal gátolva a H<sup>+</sup> ionok bejutását a gyomor lumenébe; ezutóbbi folyamat felelős a gyomor parietális sejtjeiben végbe menő savszekrécióért.

#### RECEPTKÖTELES GYÓGYSZERFORMÁK

##### **4.1 pont – Terápiás javallatok felnőtteknél – kapszula és tabletták**

A CHMP megvizsgálta a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatát figyelembe véve a hatályos országos alkalmazási előírásokat, a tudományos ismereteket és a megbeszélte javallatokat, minden egyes egészségügyi probléma esetében. A Losec profilaktikus alkalmazását, a kezelési javallatoktól elkülönítve, ugyancsak tárgyalták és indokolták.

##### *a.) „Tünetekkel járó gastro-oesophagealis reflux betegség (GERD) kezelése”*

A forgalomba hozatali engedély jogosultja azt javasolta, hogy a nyombélfekély és a gyomorfekély a GERD indikációtól külön önálló javallatként szerepeljen. Bár annak meghatározása, hogy tekinthető tipikus reflux betegségnek, eltérhet, általánosságban a GERD olyan betegekre vonatkozik, akiknek tünetei refluxra vagy annak szövődésére utalnak, de nem feltétlenül alakult ki nyelőcsőgyulladás. A GERD kórképpel összefüggő döntő tünetek a gyomorégés és a savas visszafolyás. A legújabb irányelvek szerint a GERD diagnosztizálásának legfontosabb része a tünetek meghatározása. A peptikus oesophagitis vagy tünetekkel járó GERD leggyakoribb és leghatásosabb kezelése a gyomorsav termelődés csökkentése H<sub>2</sub> blokkolókkal vagy protonpumpa gátlóval, ezért a CHMP ezt a javallatot elfogadhatónak ítélte.

##### *b.) „Reflux oesophagitis kezelése” és a „A reflux oesophagitisből gyógyult betegek hosszú távú ellátása”*

A reflux oesophagitis a gyomorsav fokozott gastroesophagealis reflux és a visszafolyó sav nyelőcsőből történő kevésbé hatékony kiürülésének kombinációja. A reflux tünetek kialakulásának, illetve a nyelőcső epithelium sérülésének valószínűsége a reflux események és/vagy a nyelőcső savval való érintkezésének száma által okozott kvantitatív kóros elváltozás függvénye. A reflux oesophagitis kezelése magában foglalja a gyomorsav mennyiségének csökkentését, és jelenleg a protonpumpa gátlók tekinthetők a reflux oesophagitis leghatásosabb kezelésének, ezért a CHMP ezt a javallatot elfogadhatónak találta.

c.) „Nyombélfekélyek kezelése” és „Nyombélfekélyek kiújulásának megelőzése”

A *H. pylori* negatív fekélyek javallatát elválasztották az egyidejű *H. pylori* fertőzés javallatától. A *H. pylori* negatív nyombélfekélyek kiújulásának megelőzése tekintetében a rendelkezésre álló szakirodalmat vizsgálták meg. Az ún. „idiopathiás fekélyek” közé tartozik a *H. pylori* negatív nyombél- és gyomorfekély kiújulásának megelőzése indikáció. Mivel ezeknek a fekélyeknek a kezelése nehézkes, és az ezekkel járó szövődmények gyakoribbak és súlyosabbak, a kiújulás megelőzése ésszerű lépés. A CHMP megállapította, hogy a *H. pylori* negatív nyombélfekélyek kiújulásának megelőzése megfelelően megalapozott, és ezeket a javallatokat elfogadhatónak ítélte.

d.) „Gyomorfekélyek kezelése” és „Gyomorfekélyek kiújulásának megelőzése”

A gyomorfekély javallatokat elkülönítették a nyombélfekély javallatoktól és a nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek alkalmazásához társuló és a *H. pylori* pozitív fekélyektől. Idősebb betegeknel a gyomorfekély a gyomor proximálisabb részén található, mint fiatalabb betegeknel. A proximális gyomorfekélyek gyakran nagyobbak, rendszerint lassabban gyógyulnak, és hajlamosabbak lehetnek a kiújulásra. Ezek a fekélyek nagy gyakorisággal potenciálisan fatális szövődményekkel járnak együtt. Ezért a gyomorfekély kiújulásának megelőzése ésszerű intézkedés. A CHMP megállapította, hogy a *H. pylori* negatív gyomorfekélyek kiújulásának megelőzése megfelelően megalapozott, és ezeket a javallatokat elfogadhatónak ítélte.

e.) „Nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek alkalmazásához társuló gyomor- és nyombélfekély” és „A nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek alkalmazásához társuló gyomor- és nyombélfekély megelőzése kockázatnak kitett betegeknel”

A nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek alkalmazásához társuló gyomor- és nyombélfekély, illetve gastroduodenalis eróziók megelőzése kockázatnak kitett betegeknel, a fekélyképződés megelőzése kockázatnak kitett nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszert szedőknél ésszerű intézkedés, a nagy és egyre növekvő incidencia miatt. A fekélyek megelőzését jelenleg számos nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszert szedő betegnél rendszeresen megkezdik, és egyértelműen igazolódott, hogy a protonpumpa gátlók a H<sub>2</sub>-antagonistáknál hatásosabbak a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek alkalmazásához társuló gastroduodenalis fekélyek gyógyításában (amikor a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek alkalmazása nem hagyható abba). A protonpumpa gátlók a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek alkalmazásához társuló fekélyek elsődleges megelőzésében is hatásosak. A CHMP úgy találta, hogy a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek alkalmazásához társuló fekélyek megelőzése elegendően megalapozott és ezeket a javallatokat elfogadhatónak ítélte. A peptikus fekélyek és az eróziók azonban különböző klinikai képeknek tekinthetőek. A peptikus fekélyek a gastrointestinalis traktus felső részét érintő szövődmények fokozott kockázatával, például vérzéssel, társulnak, de ugyanez nem igaz a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszeres kezeléssel gyakran társuló felületes eróziók esetén. A CHMP úgy vélte, hogy a rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg, hogy azon betegeknel, akiknél kizárólag az erózió van jelen, valóban kedvező hatása a protonpumpa gátló kezelés. Az eróziók kifejezést ezért törölték a javallatból.

f.) „Megfelelő antibiotikumokkal kombinálva, a *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradikáció peptikus fekélybetegség esetén”

A CHMP úgy vélte, hogy majdnem minden létező irányelv szerint a *H. pylori* fertőzéssel társuló eróziók vagy fekélyek esetén szükséges a megfelelő kezelés a mikroorganizmus eradikációjára. Ez az ajánlás azon alapul, hogy rengeteg adat áll rendelkezésre azzal kapcsolatban, hogy a *H. pylori* fertőzések kezelése csökkenti a fekély kiújulását és a szövődmények, például a vérzés előfordulását. A javasolt antibiotikum kombinációkkal kapcsolatos további információk a 4.2 pontban találhatóak. A CHMP ezt a javallatot elfogadhatónak találta.

g.) *Savtúltermeléssel járó dyspepsia*

A CHMP felhívta a figyelmet, hogy a gyomorégés nem szerepel a dyspepsiának a klinikai vizsgálatvezetők nemzetközi bizottsága (Róma III Bizottság) által elfogadott definíciójában. Emellett a H<sub>2</sub>-receptor antagonisták hatása gyorsabb. Az európai irányelvek és a szakirodalom alapján, valamint az ezen indikációval kapcsolatos egyértelmű vizsgálati eredmények hiányában ez a javallatot

és az azzal összefüggő adagolást törölték a javasolt harmonizált alkalmazási előírásból.

*h) „A Zollinger-Ellison-szindróma kezelése”*

A Zollinger Ellison-szindróma kezelése indikáció már harmonizált az Európai Unión belül, és a CHMP ezt a javallatot elfogadhatónak tekintette.

*i) Általános anaesthesia során a gyomortartalom aspirációjának veszélye esetén/Savaspiráció profilaxis*

A CHMP úgy vélte, hogy ez az indikáció a kémiai pneumoniához hasonló (amelyet többek között a gyomorsav okoz). Ez a javallat általában nem elfogadott, és a protonpumpa gátlók használatát a kémiai pneumonia kezelésében nem támogatják a pneumonia ezen típusának kezelésére/megelőzésére vonatkozó különféle irányelvek. A forgalomba hozatali engedély jogosultja nem támasztotta alá megfelelően a javasolt indikáció, és bár ezekben a vizsgálatokban nem merült fel váratlan, illetve új biztonságossági probléma, a CHMP úgy vélte, hogy ez a javallat nem elfogadható, mert a hatásosság nem igazolt. Ezt a javallatot és az azzal összefüggő adagolást törölték a harmonizált alkalmazási előírásból.

#### **4.1 pont – Terápiás javallatok gyermekeknél – kapszula és tablettá**

A CHMP gyermekgyógyászati betegek számára az alábbi indikációkat fogadta el a gyermekgyógyászati adatok Európai Unió megosztott feldolgozásának eredményeivel összhangban:

*1 éves kor feletti vagy  $\geq 10$  kg testsúlyú gyermekeknél*

- *Reflux oesophagitis kezelése*
  - *A gyomorerégés és a savas visszafolyás tüneti kezelése gastroesophagealis reflux betegségben*
- Gyermekek és serdülők, 4 éves kor felett*
- *Antibiotikumokkal kombinálva a H. pylori által okozott nyombélfekély kezelése*

#### **4.1 pont – Terápiás javallatok felnőtteknél – por oldatos injekcióhoz és infúzióhoz**

Az intravénás indikációk harmonizálása nagyrészt már megtörtént. Az egyes országokban érvényben lévő alkalmazási előírások szövegeinek megbeszélés után, és figyelembe véve, hogy a Losec intravénás gyógyszerformáinak gyermekgyógyászati alkalmazásával kapcsolatos tapasztalatok korlátozottak, a CHMO az alábbi harmonizált javallatokat fogadta el felnőttek számára a Losec intravénás gyógyszerformáira vonatkozóan, a szájon át alkalmazott terápia alternatívájaként.

- *Nyombélfekély kezelése*
- *A nyombélfekély kiújulásának megelőzése*
- *Gyomorfekély kezelése*
- *A gyomorfekély kiújulásának megelőzése*
- *Megfelelő antibiotikumokkal kombinálva, a Helicobacter pylori (H. pylori) eradikációja peptikus fekélybetegség esetén*
- *A nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek alkalmazásához társuló gyomor- és nyombélfekély kezelése*
- *A nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek alkalmazásához társuló gyomor- és nyombélfekély megelőzése kockázatnak kitett betegeknél*
- *Reflux oesophagitis kezelése*
- *A reflux oesophagitisből gyógyult betegek hosszú távú ellátása*
- *A tünetekkel járó gastroesophagealis reflux betegség kezelése*
- *A Zollinger-Ellison-szindróma kezelése*

#### **4.2 pont – Adagolás és alkalmazás**

Ami a kapszula és a tabletták alkalmazását illeti, azoknál a betegeknél, akik nyelési nehézségekkel küzdenek, a CHMP elfogadta, hogy a kapszula kinyitható és a tartalma lenyelhető; a szájon át alkalmazott gyógyszerformák diszpergált/szuszpendált tabletták/granulátum bevitelével kapcsolatos *in vivo* (bioekvivalencia) és *in vitro* vizsgálatok alapján. A másik lehetőség, hogy a beteg kiszívja a kapszula tartalmát, és a golyócskákat vízzel lenyeli. A CHMP egyetértett azzal, hogy a közvetlenül magas zsírtartalmú reggeli után bevett MUPS tablettából az omeprazol később és kisebb mértékben szívódik fel. Bár ennek az étel-interakciónak feltehetőleg nincs klinikai jelentősége, arra figyelmeztet, hogy a Losec-et célszerű étkezések között bevenni.

Adagolás felnőtteknél: kapszula és tabletták

A tünetekkel járó gastroesophagealis reflux betegség kezelése esetén a javasolt adag naponta 20 mg. A betegek megfelelően reagálhatnak a napi 10 mg adagra is, ezért az adagolást egyedi alapon kell beállítani. Ha a tünetek nem múlnak négy hetes, napi 20 mg-os kezelés után, további kivizsgálás javasolt.

A reflux oesophagitis kezelésére a javasolt adag naponta egyszer 20 mg. A legtöbb beteg négy héten belül meggyógyul. Súlyos oesophagitis esetén naponta egyszer 40 mg javasolt, a gyógyulás pedig általában nyolc héten belül következik be. A reflux oesophagitisből gyógyult betegek hosszú távú ellátására a javasolt adag naponta egyszer 10 mg.

A nyombélfekély kezelésére a javasolt adag naponta egyszer 20 mg. A legtöbb beteg két héten belül meggyógyul. A kezelésre rosszul reagáló nyombélfekély esetén naponta egyszer 40 mg javasolt, a gyógyulás pedig általában négy héten belül következik be. A nyombélfekély kiújulásának megelőzésére *H. pylori* negatív betegeknél, illetve, amikor a *H. pylori* eradikáció nem lehetséges, a javasolt adag naponta egyszer 20 mg.

A gyomorfekély kezelésére a javasolt adag naponta egyszer 20 mg. A legtöbb beteg négy héten belül meggyógyul. A kezelésre rosszul reagáló gyomorfekély esetén naponta egyszer 40 mg javasolt, a gyógyulás pedig általában nyolc héten belül következik be. A kezelésre rosszul reagáló gyomorfekélyben szenvedő betegeknél a kiújulás megelőzésére a javasolt adag naponta egyszer 20 mg.

A nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek alkalmazásához társuló gyomor- és nyombélfekély kezelésére a javasolt adag naponta egyszer 20 mg. A legtöbb beteg négy héten belül meggyógyul. Kockázatnak kitett betegeknél (60 évesnél idősebb, kórtörténetben szereplő gyomor- és nyombélfekély, vagy a gastrointestinalis traktus felső részét érintő vérzés) a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek alkalmazásához társuló gyomor- és nyombélfekély megelőzésére ajánlott adag naponta egyszer 20 mg.

A *H. pylori* eradikáció tekintetében peptikus fekélybetegségben többféle hármas kombinációs terápia (Losec plusz kétféle antibiotikum) javasolt. Ezek a rendelkezésre álló adatokon alapulnak, és jelenleg igazoltan a leghatásosabb kombinációnak tekinthetőek; a helyi igényeknek és a klinikai gyakorlatnak megfelelő kezelési alternatívákat kínálnak. Az antibiotikum kiválasztásánál figyelembe kell venni az adott beteg gyógyszer-érzékenységét, valamint az országos, regionális, helyi rezisztencia adatokat és kezelési irányelveket. A CHMP úgy találta, hogy a kettős terápia kevésbé hatásos, mint a hármas kezelések, de olyan esetekben, ahol az ismert túlérzékenység kizárja a hármas kombináció alkalmazását, a kettős terápia is mérlegelhető.

A Zollinger-Ellison-szindróma kezelése során az adagot egyedileg kell beállítani és a kezelést addig kell folytatni, amíg klinikailag indokolt. A javasolt kezdeti adag napi 60 mg. Súlyos betegségben szenvedők, valamint olyan betegek esetében, akik más terápiaira nem reagáltak megfelelően a kórállapot hatékonyan kézben tartható napi 20-120 mg adaggal, és a betegek 90% ilyen adagokkal kezelhető. Ha az adag meghaladja a napi 80 mg-ot, szét kell osztani és napi két adagban kell bevenni.

Gyermekgyógyászati adagolás: kapszula és tabletták

A CHMP egyetértett azzal, hogy gyermekgyógyászati betegeknél az adagolást és a kezelés javasolt időtartamát egyedileg kell meghatározni figyelembe véve a beteg életkorát ( $\geq 1$  éves kor,  $\geq 2$  éves kor, valamint 4 évesnél idősebb gyermekek és serdülők) és testsúlyát. A *H. pylori* által okozott nyombélfekély miatt kezelt 4 évesnél idősebb gyermekek és serdülők esetén, a megfelelő kombinációs terápia kiválasztásánál figyelembe kell venni a baktérium rezisztenciára, a kezelés időtartamára és az antibakteriális hatóanyagok helyes alkalmazására vonatkozó hivatalos országos, regionális és helyi irányelveket.

Por infúzióhoz és por injekcióhoz

Az CHMP úgy találta, hogy az i.v. gyógyszerformák megfelelő alternatívái a szájon át történő kezelésnek olyan felnőtt betegeknél, ahol a per os gyógyszerkészítmények használata nem kivitelezhető. A legtöbb indikációban a javasolt napi adag 40 mg, bár *Zollinger-Ellison*-szindrómában a javasolt kezdő adag napi 60 mg. Az alkalmazásai előírás a az adag módosításával kapcsolatos útmutatásokat is tartalmaz, valamint gyakorlati tanácsokat ad az egyes gyógyszerformák beadására vonatkozóan. A Losec intravénás gyógyszerformáinak gyermekgyógyászati alkalmazásával kapcsolatosan korlátozottak a tapasztalatok, bár biztonságossági problémák nem várhatóak.

#### **Különleges betegcsoportok: valamennyi gyógyszerforma**

A különleges betegcsoportok tekintetében az adag módosítása nem szükséges beszűkült veseműködés esetén, mert az omeprazol majdnem teljesen mértékben a CYP450 enzimrendszer bontja le, így a vesekárosodás nem befolyásolja a farmakokinetikáját. Károsodott májműködésű betegeknél azonban napi 10-20 mg adag elegendő lehet. Idős betegeknél (65 éves kor felett) az adagolás módosítására nincs szükség.

#### **4.3 pont - Ellenjavallatok**

A beszámolók szerint az omeprazol kölcsönhatásba lép egyes antiretrovirális gyógyszerekkel. Az omeprazol kezelés alatt emelkedett gyomor pH befolyásolhatja a felszívódást, míg kölcsönhatás lehetséges a CYP2C19 izoenzim útján is. Az alkalmazási előírásban ezért szerepel, hogy az atazanavir és a nelfinavir, valamint a protonpumpa gátlók egyidejű alkalmazása nem javasolt, és ha az együttes alkalmazás elkerülhetetlen, akkor szoros klinikai ellenőrzés és az antiretrovirális gyógyszer adagjának növelése javasolt, mert a nelfinavir és az atazanavir plazmaszintje az omeprazol egyidejű alkalmazásakor csökken. A neflinavir egyidejű alkalmazás ellenjavallat, az atazanavir egyidejű alkalmazása pedig nem ajánlott.

Míg a szakirodalmi adatok szerint nincs kereszt-reaktivitás a különböző szubsztituált benzimidazolak között, bizonyos adatok kereszt-reaktivásra utalnak. Mivel nagy a potenciális kockázat, a CHMP egy olyan figyelmeztetést fogadott el, mely szerint a készítmény ellenjavallat az omeprazzal, a szubsztituált benzimidazollokkal, illetve a készítmény egyéb összetevőivel szembeni túlérzékenység esetén.

#### **4.4 pont – Különleges figyelmeztetés és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Az alkalmazási előírásba bekerült a figyelmeztetés, miszerint a *H. pylori* státuszt a kezelés előtt ellenőrizni kell. A jelenlegi gyakorlat szerint a gyomorsavval összefüggő fekélyek esetében már nem szükséges endoszkópos és/vagy röntgen vizsgálat, így ezeket a technikákat kihagyta az alkalmazási előírásból. Az alkalmazási előírásba felvételre került a felszívódás csökkenésének vagy fokozódásának lehetősége olyan hatóanyagok esetén, amelyeknek felszívódása pH függő, így a gyomor csökkent savassága ezeket befolyásolhatja. Az alkalmazási előírás megemlíti, hogy a fenntartó omeprazol terápia előny-kockázat arányát folyamatosan újra kell értékelni, a betegeket pedig állandó megfigyelés alatt kell tartani, különösen, ha a kezelés időtartama meghaladja az 1 évet.

A CHMP úgy találta, hogy az alkalmazási előírásban meg kell említeni azt, hogy a gyomor

savasságának csökkenése miatt megnő a gastrointestinalis bakteriális fertőzések előfordulási gyakorisága. A Salmonellát és a Campylobactert említik; a *C. difficile*-t azonban törölték, mert az adatok nem igazoltak ok-okozati összefüggést a *C. difficile* fertőzés és a protonpumpa gátlók használata között.

A CHMP azon a véleményen volt, hogy a protonpumpa gátlók által kiváltott hosszantartó savtermelődésgátlás miatt a B12-vitamin felszívódási zavar alakulhat ki, és az alkalmazási előírásban fel kell tüntetni egy figyelmeztetést, mely szerint az omeprazol csökkentheti a B12-vitamin felszívódását, és ezt a beteg hosszú távú terápiája esetén figyelembe kell venni.

A CHMP értékelte az omeprazol és klopidozrel közötti lehetséges kölcsönhatást, és úgy vélte, hogy a megfigyelt nemkívánatos események potenciális súlyossága miatt külön figyelmeztetést kell felvenni az alkalmazási előírásba. A Hatásossági munkacsoport Cardiovascularis alcsoportjával történt konzultációt követően a CHMP megerősítette, hogy farmakokinetikai és farmakodinámiai kölcsönhatás figyelhető meg a CYP2C19 inhibitorok és a klopidozrel között, bár ennek klinikai következményei nem tisztázottak. Az alkalmazási előírásban ezért szerepel, hogy az omeprazol egy CYP2C19 inhibitor, és a megfigyeléses és klinikai vizsgálatok adatai alapján nem állnak rendelkezésre következtetési adatok a farmakokinetikai/farmakodinámiai kölcsönhatás klinikai következményeire vonatkozóan, a jelentős cardiovascularis események tekintetében. Az omeprazol és klopidozrel egyidejű alkalmazása ezért nem ajánlatos.

#### **4.5 pont - Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók – valamennyi gyógyszerforma**

Ez a pont teljesen átírással került olvasó barát stílusban a lehetséges kölcsönhatások csoportosításával, jobban hangsúlyozva a legsúlyosabb klinikai következményeket és a kölcsönhatás nagyságrendjét. A takrolimuszal és fenitoinnal kapcsolatos kölcsönhatások továbbra is szerepelnek, monitorozást javasoltak, de a metotrexáttal fennálló kölcsönhatás említését feleslegesnek tekintették. A pozakonazollal és az erlotinibbel való egyidejű alkalmazás kerülendő.

#### **4.6 pont: Terhesség és szoptatás – valamennyi gyógyszerforma**

A CHMP úgy vélte, hogy elegendő emberekkel kapcsolatos tapasztalat áll rendelkezésre ahhoz, hogy kijelentsük, az omeprazol csak kis mértékben választódik ki az anyatejbe és valószínűleg nincs hatással a gyermekre. A Losec terhességben történő alkalmazásával kapcsolatos epidemiológiai vizsgálat adatai szerint nincsenek mellékhatások, és a CHMP úgy találta, hogy az omeprazol alkalmazható terhesség idején.

#### **4.7 pont: A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre – valamennyi gyógyszerforma**

A CHMP felhívta a figyelmet arra, hogy bár a Losec nagy valószínűséggel nem befolyásolja a a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket, alkalmazása közben szédülést és látászavarokat figyeltek meg, és megállapította, hogy az ezen mellékhatásokat észlelő betegek nem vezethetnek gépjárművet, illetve nem kezelhetnek gépeket.

#### **4.8. pont – Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

Ebben a pontban a megállapított, illetve gyanított gyógyszer mellékhatások kerülnek felsorolásra. Egyik sem bizonyult dózisfüggőnek, és a reakciókat a gyakoriság alapján csoportosították. Az alkalmazási előírásban szerepel, hogy a tabletták és kapszulák alkalmazásakor esetében a klinikai

vizsgálatokban észlelt biztonságossági információk szerint a biztonságossági profil max. 16 éves korú gyermekeknél hasonló a felnőttekéhez, rövid és hosszú távú kezelés esetén is, valamint, hogy a pubertásra és a növekedésre gyakorolt hatásokkal kapcsolatosan nem állnak rendelkezésre hosszú távú adatok.

#### **4.9 pont – Túladagolás**

Az omeprazol túladagolást követő súlyos következményekről nem érkeztek bejelentések, és így specifikus kezelésre nem volt szükség, illetve nem javasolható. A „tüneti kezelés” kitétel útmutatást ad az orvos számára, hogyan kezelje a túladagolást. Emellett további kitétel került be az infúziós és az injekciós gyógyszerformák alkalmazási előírásába, amely szerint a klinikai vizsgálatok alapján a túlságosan nagy adagok dóziszfüggő mellékhatásokat okoznak.

#### **5.1 pont: Farmakodinámiás tulajdonságok**

A CHMP megvitatta az omeprazol és a csonttörés/csípőcsonttörés előfordulásának összefüggését idős betegeknel, különösen a csonttritkulásos betegcsoportban. A CHMP úgy vélte, hogy a jelenleg rendelkezésre álló információk nem elégségesek ahhoz, hogy erre vonatkozó figyelmeztetés kerüljön be az alkalmazási előírásba, de a felmerült aggályok miatt, a forgalomba hozatali engedély jogosultja által az esések és csonttörések kockázataival kapcsolatosan elvégzendő javasolt epidemiológiai vizsgálat eredményeit értékelni fogják, hogy meghatározzák a Losec alkalmazási előírásával kapcsolatos teendőket.

#### **5.2 pont – Farmakokinetikai tulajdonságok**

A CHMP felhívta a figyelmet azokra az adatokra, melyek szerint az omeprazol nem növeli a mellékhatások incidenciáját és gyakoriságát a gyenge metabolizáló populációban, és úgy vélte, hogy bár a gyenge metabolizáló populációban 5-10-szer magasabb az átlagos AUC, mint a jól működő CYP2C19 izoenzimmel rendelkező alanyoknál, nem igazolható, hogy a gyenge CYP2C19 metabolizálók fokozottabb kockázatnak vannak kitéve, ha a javasolt dózisu omeprazol kezelésben részesülnek.

#### **RECEPT NÉLKÜL KAPHATÓ GYÓGYSZERFORMÁK: LOSEC 10 ÉS 20 MG TABLETTA (OTC)**

A GERD kezdeti kezelése a tünetek alapján történik; a savtermelés-csökkentés hatásának megfigyelése alkalmazható a diagnózis felállítására. Amennyiben a tünetek megfelelően reagálnak a savtermelést csökkentő hatóanyagra, majd annak elhagyása után visszatérnek, akkor kimondható a GERD diagnózisa. A CHMP úgy vélte, hogy a rendelkezésre álló tudományos információk megfelelően igazolják az omeprazol hatásosságát a gyomorégés és a savas visszafolyás kezelésére, valamint megerősítik azt, hogy az omeprazol jobb, mint a placebo, különösen a napi 20 mg rövid távú recept nélküli alkalmazás esetén. Ehhez hasonlóan a CHMP úgy vélte, hogy a szakirodalom és a forgalomba hozatal követően összegyűlt hosszú távú adatok alapján elegendő bizonyíték áll rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy a napi 20 mg omeprazol 14 napon át történő alkalmazása biztonságos. A CHMP véleménye szerint a Losec „Orvosi rendelvény nélkül is kiadható gyógyszer” kiadhatósága megfelelt az Emberi felhasználásra szánt gyógyszerkészítmény kiadhatóságának módosítására vonatkozó ET irányelvben foglaltaknak. Az omeprazol ismert biztonságossági profilja is megerősíti, hogy az emberi egészségre sem közvetlen, sem közvetett veszélyt nem jelent, és a kezelés időtartamának 2 hétben történő maximálása elfogadható óvatossági intézkedésnek tekinthető. A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a recept nélkül kapható omeprazol a gyomorégés és a savas visszafolyás kezelésére megfelelő gyógyszer, feltéve, hogy a beteg betartja az alkalmazási előírásban és betegtájékoztatóban szereplő javasolt adagolást és alkalmazást.

## **A recept nélkül kapható készítmény alkalmazási előírásának és betegtájékoztatójának harmonizálása**

Általánosságban elmondható a recept nélkül kapható Losec alkalmazási előírását és betegtájékoztatóját a receptköteles készítmények kísérőirataival hangolták össze. A 4.1 pontra vonatkozóan a CHMP az alábbi harmonizált javallatot fogadta el:

*„A Losec gyomornedv-ellenálló tabletta a reflux tüneteinek (pl. gyomorégés, savas visszafolyás) kezelésére javasolt felnőtteknél”*

A CHMP felhívta a figyelmet, hogy a vizsgálati adatok szerint a napi egyszer 20 mg kifejezettebb és egyenletesebb gátlást eredményez, mint az alacsonyabb dózisok, ezért egyet értett azzal, hogy a maximális napi dózis 20 mg. Az önkezelés időtartama maximum 14 nap lehet, és a beteget tájékoztatni kell arról, hogy ha tünetei nem múlnak, akkor orvoshoz kell fordulnia. Károsodott májműködésű betegeknek a Losec szedése előtt ki kell kérniük egy orvos tanácsát. A protonpumpa gátló kezelés megkezdése után a tünetek enyhülése bizonyos időt vehet igénybe, ezért a kísérőiratokban szerepelnie kell annak, hogy a tünetek javulásáig 2-3 nap is eltelhet. A javallatnak megfelelően a készítmény nem adható gyermekeknek.

A kísérőiratokba bekerült az, hogy egy évnél hosszabb kezelés esetén rendszeres ellenőrzés szükséges, valamint, hogy az emésztési problémák vagy gyomorégés hosszú időn át tartó ismételt kiújulása esetén a betegnek rendszeresen fel kell keresnie kezelőorvosát, különösen 55 éves kor felett, mert az életkor növekedése a gyomorpanaszok kialakulásának egyik rizikófaktora. A betegek tájékoztatást kapnak arról is, hogy beszéljék meg kezelőorvosukkal, ha korábban már volt gyomorfekélyük vagy gastrointestinalis műtétjük, ha sárgaságban, májkárosodásban vagy májbetegségben szenvednek, illetve, ha 4 hete vagy annál hosszabb ideje folyamatos tüneti kezelésben részesülnek emésztési zavar vagy gyomorégés miatt. A betegeket tájékoztatják arról is, hogy az omeprazol nem szedhető megelőző gyógyszerként. A klopidogrellel való kölcsönhatásra vonatkozóan, a receptköteles készítményekkel kapcsolatos ajánlásnak megfelelően, a betegeknek feltétlenül tájékoztatniuk kell kezelőorvosukat vagy a gyógyszerészt, ha klopidogrelt szednek.

### **MINŐSÉG – 3. MODUL**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja javaslatot nyújtott be a Minőségügyi modul harmonizálására. A javasolt harmonizáció főként a gyógyszerkészítményre vonatkozik és a forgalomba hozatali engedély jogosultja kielégítő információkkal szolgált a gyógyszer hatóanyagok (omeprazol-magnézium a MUPS tabletták esetén, omeprazol a kapszula, valamint omeprazol-nátrium az injekció és az infúzió gyógyszerformák esetében) külső megjelenésére, polimorfizmusára, specifikációira és stabilitására vonatkozóan. A gyógyszerkészítménnyel kapcsolatosan ugyancsak megfelelő információk kerültek benyújtásra, amelyek között szerepelt a fizikai megjelenés, gyártás, specifikáció, stabilitás, felhasználhatósági idő és tárolás. A CHMP azonban néhány információ tisztázását kérte, főként a Gyártással, a Gyógyszerkészítmény ellenőrzésével, a Tartály záró rendszerével is a Stabilitási részekkel kapcsolatosan, valamennyi gyógyszerformánál. Az adatok áttekintése alapján valamint figyelembe véve a forgalomba hozatali engedély jogosultja által vállalt kötelezettséget arra vonatkozóan, hogy az aktualizált 3. modult 2010. május 3-ig benyújtja, a CHMP elfogadta a harmonizált 3. modult.

### **AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, A CÍMKESZÖVEG, VALAMINT A BETEGTÁJÉKOZTATÓ MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKLÁSA**

Összegezve, a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott javaslat és válaszok értékelése alapján, a bizottsági megbeszélést követően a CHMP elfogadta a Losec és kapcsolódó nevek különböző készítmények harmonizált kísérő iratait, figyelembe véve az egyes gyógyszerformákat és különbséget téve a receptköteles és a recept nélkül kapható készítmények között. A harmonizálás

hangsúlyozottan kitért a javallatokra és az azzal összefüggő adagolási javaslatokra. A harmonizált 3. modul a bizottság ugyancsak elfogadta. A bizottság elfogadta a forgalomba hozatali engedély jogosultja által vállalt kötelezettséget, a 2009. december 14-i szándéknyilatkozatban foglaltaknak megfelelően. A fentiek alapján a CHMP megállapítja, hogy a Losec előny/kockázat aránya kedvező, és a harmonizált kísérő iratok elfogadhatóak.

Mivel

- a beszámoló célja az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató harmonizációja volt.

- a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt alkalmazási előírást, címkeszöveget és betegtájékoztatót a benyújtott dokumentáció és a tudományos következtetés alapján a bizottság értékelte,

a CHMP javasolja a Losec és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) forgalomba hozatali engedélyének módosítását a III. mellékletben szereplő alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató tekintetében. A forgalomba hozatali engedély feltételeinek leírása a IV. mellékletben található.