

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for rabeprazol blev der nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

PRAC registrerede 20 rapporter fra indehaveren af markedsføringstilladelsen med hændelser af mikroskopisk kolitis ved anvendelse af lægemidler i den samme terapeutiske klasse. Blandt disse tilfælde var der 8 tilfælde med positivt udfald ved seponering (positiv dechallenge) forbundet kun med brug af rabeprazol, hvilket klart støtter forbindelsen mellem behandlingen med rabeprazol og forekomsten af mikroskopisk kolitis. Selvom det samlede antal rapporter om mikroskopisk kolitis for protonpumpehæmmere er relativt lille i henhold til data afledt fra et rapporteringssystem for uønskede hændelser uden for EU, og antallet af rapporter om mikroskopisk kolitis forbundet med rabeprazol er mindre sammenlignet med lansoprazol, skal disse data ses i lyset af det faktum, at patienteksponeringen er meget højere for lansoprazol, og at denne sjældne sygdom, som er svær at diagnosticere (kun via biopsi), tyder på en signifikant underrapportering.

PRAC bemærkede også et case-control-studie fra Clinical Practice Research Datalink i Storbritannien, der omfattede 1.211 tilfælde, som støttede en forbindelse mellem den aktuelle anvendelse af protonpumpehæmmere og en øget risiko for mikroskopisk kolitis sammenlignet med ingen anvendelse eller tidligere anvendelse.

PRAC overvejede også forbindelsen mellem mikroskopisk kolitis og svær diarré. Da diarré er en almindelig bivirkning ved mange lægemidler, og da det er mere sandsynligt, at ældre patienter tager flere lægemidler, anses lægemiddelindtagelsen generelt for at være en bidragende faktor ved udviklingen af mikroskopisk kolitis, især hos ældre patienter.

Under hensyntagen til tilfældene med positivt udfald ved seponering, som klart støtter forbindelsen mellem behandling med rabeprazol og forekomsten af mikroskopisk kolitis, relevansen af svær diarré, især hos ældre, som har en øget risiko for dehydrering, det faktum, at mikroskopisk kolitis er opstillet som en bivirkning i produktklassen, samt virkningsmekanismen beskrevet i den videnskabelige litteratur, anså PRAC kausaliteten for at være klarlagt, og anbefalede opdateringen af produktinformationen, så bivirkningen mikroskopisk kolitis blev inkluderet.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for rabeprazol er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder rabeprazol, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende rabeprazol allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen tager nøje hensyn til denne CMDh-indstilling.

Bilag II

~~Æ~~ndringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Produktresumé

- Pkt. 4.8

Den/de følgende bivirkning(er) skal tilføjes under systemorganklassen mave-tarm-kanalen med en hyppighed på ikke kendt:

mikroskopisk kolitis

Indlægsseddel

Punkt 4 "Bivirkninger"

betændelse i tarmen (der fører til diarré)

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde juni 2017
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	5. august 2017
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	4. oktober 2017