

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL FREMLAGT AF EMEA

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF LOSEC OG TILKNYTTETE NAVNE (SE BILAG I)

Losec (omeprazol) var medtaget på listen over lægemidler, hvor produktresuméet skal harmoniseres, og der blev foretaget en indbringelse for at løse spørgsmål om afvigelser og harmonisere de nationalt godkendte produktresuméer i Europa. Indehaveren af markedsføringstilladelsen benyttede også lejligheden til at harmonisere afsnit 3. Indbringelsen omfattede alle tilladelser, både for receptpligtige lægemidler og for håndkøbslægemidler. Der er i øjeblikket 4 separate formuleringer af Losec på markedet: enterotabletter, kapsler, pulver til infusionsvæske, opløsning, og pulver til injektionsvæske, opløsning. Losec MUPS (multiple unit pellet system)-tabletter fås også i håndkøb. Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog 5 separate produktresuméer: et for 10 mg, 20 mg og 40 mg kapsler, et for 10 mg, 20 mg og 40 mg tabletter, et for 40 mg pulver til infusionsvæske, opløsning, et for 40 mg pulver til injektionsvæske, opløsning, og et for 10 mg og 20 mg tabletter i håndkøb. Med dette forslag vil receptpligtige tabletter og kapsler have samme indikationer for alle styrker (der er påvist bioækvivalens mellem tabletter og kapsler af samme styrke), og det samme vil gælde for pulver til infusionsvæske, opløsning, og pulver til injektionsvæske, opløsning. De største afvigelser i produktresuméet for håndkøbslægemidler vil forekomme i afsnittene om indikationer, dosering og advarsler.

Omeprazol er et substitueret benzimidazol, som tilhører den terapeutiske gruppe protonpumpehæmmere (PPI'er). Det administreres som en prodrug og hæmmer specifikt og dosisproportionalt den gastriske H⁺/K⁺-ATPase (protonpumpe), hvorved det hæmmer H⁺ ionoverførsel i det gastriske lumen, som styrer syresekretionen i mavens parietalceller.

PAKNINGSSTØRRELSER FOR RECEPTPLIGTIGE LÆGEMIDLER

Afsnit 4.1 – Terapeutiske indikationer for voksne – kapsler og tabletter

CHMP vurderede forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen under hensyntagen til de eksisterende, nationale produktresuméer og faglig viden og drøftede indikationerne for hver enkelt medicinsk tilstand. Profylaktisk anvendelse af Losec til forskel fra behandlingsindikationer blev også drøftet og begrundet.

a) "Behandling af symptomatisk gastroøsofageal refluxsygdom (GERD)"

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog, at både duodenalt og gastrisk ulcus skulle fremlægges i individuelle indikationer adskilt fra GERD-indikationen. Selvom der kan være forskellige definitioner af, hvad der indgår i en typisk refluxsygdom, anvendes GERD generelt om patienter med symptomer, som tyder på reflux eller komplikationer heraf, men ikke nødvendigvis med øsofageal inflammation. Hovedsymptomerne, som forbindes med GERD, er halsbrand og sure opstød. De seneste retningslinjer inkluderer symptomer som det vigtigste element ved diagnosticering af GERD. Den mest almindelige og effektive behandling af peptisk øsofagitis eller symptomatisk GERD er at reducere sekretionen af mavesyre med enten H₂-blokkere eller en PPI, og CHMP mente derfor, at denne indikation kunne godkendes.

b) "Behandling af refluxøsofagitis" og "Langvarig behandling af patienter med helbredt refluxøsofagitis"

Refluxøsofagitis stammer fra en kombination af for stor gastroøsofageal reflux af mavesyre, og at øsofagus ikke er i stand til at fjerne mavesyren i opstødet. Sandsynligheden for at udvikle refluxsymptomer eller skader på øsofagus epitel hænger sammen med et abnormt stort antal refluxhændelser og/eller eksponering for mavesyre. Den mest effektive behandling af refluxøsofagitis er at reducere syreniveauet, og PPI'er betragtes aktuelt som den mest effektive behandling af refluxøsofagitis. CHMP mente derfor, at denne indikation kunne godkendes.

c) "Behandling af duodenalt ulcus" og "Forebyggelse af tilbagefald af duodenalt ulcus"

Indikationen i *H. pylori*-negative ulcera var adskilt fra indikationen med samtidig *H. pylori*-infektion.

Den tilgængelige litteratur vedrørende forebyggelse af tilbagefald af *H. pylori*-negative duodenale ulcera blev gennemgået. Forebyggelse af tilbagefald af *H. pylori*-negative duodenalt og gastrisk ulcus-indikationer er indiceret ved såkaldte ”idiopatiske ulcera”. Da disse ulcera er vanskelige at behandle og forbundet med hyppigere forekommende og mere alvorlige komplikationer, er det en rimelig fremgangsmåde at forebygge tilbagefald. CHMP anså forebyggelse af tilbagefald af *H. pylori*-negative duodenale og gastriske ulcera for at være tilstrækkeligt påvist og mente, at disse indikationer kunne godkendes.

d) “Behandling af gastrisk ulcus” og ”Forebyggelse af tilbagefald af gastrisk ulcus”

Indikationerne for gastrisk ulcus var adskilt fra både indikationen for duodenalt ulcus og fra de NSAID-relaterede *H. pylori*-positive ulcera. Gastrisk ulcus hos ældre patienter kan opstå mere proksimalt i maven end hos yngre patienter. Proximale, gastriske ulcera er ofte store, har tendens til at heles langsomt, og der kan være en tendens til, at de kommer igen. Sådanne ulcera er også forbundet med en høj frekvens af potentielt dødelige komplikationer. Derfor er forebyggelse af tilbagefald af gastrisk ulcus en rimelig fremgangsmåde. CHMP anså forebyggelse af tilbagefald af *H. pylori*-negative gastriske ulcera for at være tilstrækkeligt påvist og mente, at disse indikationer kunne godkendes.

e) “Behandling af NSAID-associerede gastriske og duodenale ulcera” og “Forebyggelse af NSAID-associerede gastriske og duodenale ulcera hos patienter i risikogruppen”

Med hensyn til forebyggelse af gastrisk ulcus, duodenalt ulcus eller gastroduodenale erosioner associeret med non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID'er) hos patienter i risikogruppen er det på grund af den høje og stigende forekomst en rimelig fremgangsmåde at forebygge ulcus hos NSAID-brugere i risikogruppen. Forebyggelse af ulcus indledes aktuelt på regelmæssig basis hos et større antal patienter, som bruger NSAID'er, og der er påvist større effekt af PPI'er end H₂-antagonister på helbredelse af gastroduodenalt ulcus associeret med NSAID'er, når NSAID'er ikke kan seponeres. PPI'er er også effektive til primær forebyggelse af NSAID-associeret ulcus. CHMP anså forebyggelse af tilbagefald af NSAID-associeret ulcus for at være tilstrækkeligt påvist og mente, at disse indikationer kunne godkendes. Peptisk ulcus og erosioner er imidlertid forskellige kliniske enheder. Peptisk ulcus er forbundet med en øget risiko for komplikationer i det øvre gastrointestinale system, f.eks. blødninger, men det gælder muligvis ikke for de overfladiske erosioner, der hyppigt ses under behandling med NSAID'er. CHMP mente, at de foreliggende data ikke er tilstrækkelige til at konkludere, om patienter med erosioner alene kan have gavn af behandling med PPI. Erosioner blev derfor slettet fra indikationen.

*f) ”Udryddelse af *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ved peptisk ulcus i kombination med passende antibiotikabehandling”*

CHMP fandt, at alle patienter med erosioner eller ulcus associeret med *H. pylori*-infektion i henhold til næsten alle eksisterende retningslinjer bør behandles for at udrydde organismen. Denne anbefaling er baseret på en overvældende dokumentation, som viser, at helbredelse for *H. pylori*-infektioner reducerer tilbagefald af ulcus samt komplikationer som f.eks. blødning. Yderligere oplysninger om anbefalede antibiotikakombinationer findes i afsnit. 4.2. CMPH vurderede, at indikationen kunne godkendes.

g) Syre-relateret dyspepsi

CHMP bemærkede, at halsbrand ikke var inkluderet i definitionen af dyspepsi, som er accepteret af den internationale komité af kliniske investigatore (Rom III-komitéen). Desuden har H₂-receptorantagonister en hurtigere virkning. Baseret på de europæiske retningslinjer og litteraturen og på grund af manglen på afgørende undersøgelser, som er relevante for denne indikation, blev indikationen og den tilhørende dosering fjernet fra det foreslåede, harmoniserede produktresumé.

h) “Behandling af Zollinger Ellison-syndrom”

Indikationen for behandling af *Zollinger Ellison*-syndrom er allerede harmoniseret i EU, og CHMP mente, at denne indikation kunne godkendes.

i) Patienter, som menes at være i risikogruppen for at aspirere maveindhold under helbedøvelse/syreaspiration-profylakse

CHMP mente, at denne indikation er den samme som kemisk pneumoni (blandt andet forårsaget af aspiration af mavesyre). Denne indikation er ikke generelt accepteret, og brug af PPI'er ved behandling af kemisk pneumoni er ikke anbefalet i de forskellige retningslinjer for behandling/forebyggelse af denne type pneumoni. De data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har fremlagt, understøttede ikke i tilstrækkelig grad den indikation, der ansøges om. Selvom der ikke opstod nogen uventede eller nye sikkerhedsmæssige problemer i disse undersøgelser, anså CHMP denne indikation for at være uacceptabel, da effekten ikke var påvist. Indikationen og den dermed forbundne dosering blev fjernet fra det harmoniserede produktresumé.

Afsnit 4.1 – Terapeutiske indikationer hos pædiatriske patienter – kapsler og tabletter

CHMP accepterede følgende indikationer hos pædiatriske patienter i overensstemmelse med resultatet af EU-arbejdsdelingsvurderingen af pædiatriske data:

Til børn over 1 år og ≥ 10 kg

- *Behandling af refluxøsofagitis*
- *Symptomatisk behandling af halsbrand og sure opstød ved gastroøsofageal refluxsygdom*

Til børn og unge over 4 år

- *I kombination med antibiotikabehandling ved behandling af duodenalt ulcus forårsaget af *H. pylori**

Afsnit 4.1 – Terapeutiske indikationer for voksne – pulver til injektion og pulver til infusion

De intravenøse indikationer er stort set allerede harmoniserede. Efter en drøftelse af de forskellige, eksisterende tekster i de nationale produktresuméer og efter at have bemærket, at der er begrænset erfaring med brug af intravenøse formuleringer af Losec hos pædiatriske patienter, vedtog CHMP følgende harmoniserede indikationer hos voksne for Losec til intravenøs brug som et alternativ til oral behandling:

- *Behandling af duodenalt ulcus*
- *Forebyggelse af tilbagefald af duodenalt ulcus*
- *Behandling af gastrisk ulcus*
- *Forebyggelse af tilbagefald af gastrisk ulcus*
- *I kombination med passende antibiotikabehandling til udryddelse af *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ved peptisk ulcus*
- *Behandling af NSAID-associeret gastrisk og duodenalt ulcus*
- *Forebyggelse af NSAID-associeret gastrisk og duodenalt ulcus hos patienter i risikogruppen*
- *Behandling af refluxøsofagitis*
- *Langvarig behandling af patienter med helbredt refluxøsofagitis*
- *Behandling af symptomatisk gastroøsofageal refluxsygdom*
- *Behandling af Zollinger-Ellison-syndrom*

Afsnit 4.2 - Dosering og indgivelsesmåde

Vedrørende administrationsmetoden for kapsler og tabletter til patienter med synkebesvær godkendte CHMP, at kapslerne kan åbnes og indholdet synkes, baseret på *in vivo*- (bioækvivalens) samt *in vitro*-undersøgelser af indtagelsen som opløste/suspendede tabletter/granulater af de orale lægemiddelformer. Alternativt kan patienter sutte på kapslen og sluge pillerne med vand. CHMP var enige om, at de tilgængelige data om administration af MUPS-tabletten umiddelbart efter en morgenmad med højt fedtindhold udviser en forsinket og reduceret absorption af omeprazol. Selvom denne interaktion med mad sandsynligvis ikke vil have nogen klinisk relevans, giver den anledning til at anbefale, at Losec helst skal tages uden mad.

Dosering for voksne: kapsel og tablet

Til behandling af symptomatisk gastroøsofageal refluks sygdom er den anbefalede dosis 20 mg dagligt. Patienter kan have tilstrækkelig respons på 10 mg dagligt, og derfor skal en individuel dosisjustering overvejes. Hvis der ikke er opnået symptomkontrol efter fire ugers behandling med 20 mg dagligt, anbefales yderligere undersøgelser.

Til behandling af refluksøsofagitis er den anbefalede dosis 20 mg én gang dagligt. Hos de fleste patienter sker helbredelsen inden for fire uger. Hos patienter med svær øsofagitis anbefales 40 mg én gang dagligt, og helbredelsen sker som regel inden for otte uger. Til langvarig håndtering af patienter med helbredt refluksøsofagitis er den anbefalede dosis 10 mg én gang dagligt.

Til behandling af duodenalt ulcus er den anbefalede dosis 20 mg én gang dagligt. Hos de fleste patienter sker helbredelsen inden for to uger. Hos patienter med duodenalt ulcus, som reagerer dårligt på behandling, anbefales 40 mg én gang dagligt, og helbredelsen sker som regel inden for otte uger. Til forebyggelse af tilbagefald af duodenalt ulcus hos *H. pylori*-negative patienter, eller når det ikke er muligt at udrydde *H. pylori*, er den anbefalede dosis 20 mg én gang dagligt.

Til behandling af gastrisk ulcus er den anbefalede dosis 20 mg én gang dagligt. Hos de fleste patienter sker helbredelsen inden for fire uger. Hos patienter med gastrisk ulcus, som reagerer dårligt på behandling, anbefales 40 mg én gang dagligt, og helbredelsen sker som regel inden for otte uger. Til forebyggelse af tilbagefald hos patienter med gastrisk ulcus, som reagerer dårligt på behandling, er den anbefalede dosis 20 mg én gang dagligt.

Til behandling af NSAID-associeret gastrisk og duodenalt ulcus er den anbefalede dosis 20 mg én gang dagligt. Hos de fleste patienter sker helbredelsen inden for fire uger. Til forebyggelse af NSAID-associeret gastrisk eller duodenalt ulcus hos patienter i risikogruppen (alder > 60 år, anamnese med gastrisk og duodenalt ulcus eller øvre gastrointestinal blødning) er den anbefalede dosis 20 mg én gang dagligt.

Med hensyn til udryddelse af *H. pylori* ved peptisk ulcus-sygdom foreslås flere tredobbelte behandlingsregimer (Losec plus to antibiotika). De er baseret på vedtagen dokumentation, er aktuelt bekræftet som de mest effektive kombinationer og er beregnet til at give mulighed for behandlingsalternativer i henhold til lokale behov og klinisk praksis. Valget af antibiotika skal ske under hensyntagen til den enkelte patients lægemiddeltolerance og i henhold til nationale, regionale og lokale resistensmønstre og retningslinjer for behandling. CHMP mente, at dobbeltbehandlinger er mindre effektive end tredobbelte behandlinger, men at de kunne overvejes i tilfælde, hvor kendt overfølsomhed udelukker brug af tredobbelte kombinationer.

Til behandling af *Zollinger Ellison*-syndromet skal dosen justeres individuelt, og behandlingen skal fortsættes så længe, det er klinisk indiceret. Den anbefalede startdosis er 60 mg dagligt. Alle patienter med svær sygdom og utilstrækkelig respons på andre behandlinger blev effektivt kontrolleret, og mere end 90 % af patienterne blev holdt på doser på 20-120 mg dagligt. Når dosen overstiger 80 mg dagligt, bør den deles op og gives to gange dagligt.

Dosering til børn: kapsel og tablet

CHMP enedes om specifikke anbefalinger for dosering og behandlingsvarighed for hver enkelt indikation til pædiatriske patienter under hensyntagen til patienternes alder (≥ 1 år, ≥ 2 år og børn og unge over 4 år) og vægt. For børn og unge over 4 år, som er i behandling for duodenalt ulcus forårsaget af *H. pylori*, bør valg af relevant kombinationsbehandling ske under hensyntagen til de officielle nationale, regionale og lokale retningslinjer for bakterieresistens, behandlingens varighed og relevant brug af antibakterielle stoffer.

Pulver til infusion og pulver til injektion

CHMP anså iv-formuleringerne for at være alternativer til oral behandling hos voksne patienter, hvor anvendelse af orale lægemidler er uegnet. Til de fleste indikationer anbefales en daglig dosis på 40 mg, men til patienter med *Zollinger-Ellison*-syndrom anbefales en startdosis på 60 mg dagligt. Produktresuméet indeholder også vejledning om dosisjusteringer og praktiske råd om administration

af formuleringerne. Der er begrænsede erfaringer med brug af intravenøse formuleringer af Losec til pædiatriske patienter, men der forudses dog ingen specifikke sikkerhedsmæssige problemer.

Særlige populationer: alle formuleringer

Med hensyn til særlige populationer er dosisjustering ikke nødvendig til patienter med nedsat nyrefunktion, da omeprazol metaboliseres næsten fuldstændigt af CYP450. Derfor påvirker nyreinsufficiens ikke farmakokinetikken. Hos patienter med nedsat leverfunktion kan en daglig dosis på 10–20 mg imidlertid være tilstrækkelig. For ældre (>65 år) er dosisjustering ikke nødvendig.

Afsnit 4.3 - Kontraindikationer

Det er rapporteret, at omeprazol interagerer med nogle antiretrovirale lægemidler. Øget gastrisk pH-værdi under behandling med omeprazol kan påvirke absorptionen, mens andre mulige interaktionsmekanismer er via CYP2C19. Produktresuméet angiver derfor, at administration af atazanavir og nelfinavir samtidig med protonpumpehæmmere ikke anbefales. Hvis man mener, at samtidig administration er uundgåelig, anbefales tæt klinisk monitorering sammen med øget dosis antiretroviralt lægemiddel, da plasmaniveauer for nelfinavir og atazanavir reduceres, hvis disse stoffer gives samtidig med omeprazol. Samtidig administration af nelfinavir er kontraindiceret, mens samtidig administration af atazanavir ikke anbefales.

Mens data i litteraturen tydeligt peger på, at der ikke findes nogen krydsreaktion mellem de forskellige, substituerede benzimidazoler, er der dokumentation, som peger på en mistænkt krydsreaktion. På grund af den høje potentielle risiko for patienterne vedtog CHMP en erklæring om kontraindikation af brug hos patienter med overfølsomhed over for omeprazol, substituerede benzimidazoler eller nogen af hjælpestofferne.

Afsnit 4.4 - Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

En advarsel om, at *H. pylori*-status skal fastlægges før behandling, blev inkluderet i produktresuméet. Brug af endoskopi og/eller røntgen i tilfælde af syrerelateret ulcus er ikke længere nødvendig i henhold til aktuel praksis, og disse teknikker er derfor udeladt. En erklæring blev inkluderet om potentielt øget eller reduceret absorption af aktive stoffer med en gastrisk pH-afhængig absorption på grund af reduceret mavesyre. Produktresuméet nævner også, at benefit/risk-forholdet for vedligeholdelsesbehandling med omeprazol bør genevalueres løbende, og at der bør foretages regelmæssig kontrol af patienter, særlig når behandlingsperioden overstiger 1 år.

CHMP var af den opfattelse, at den stigende forekomst af gastrointestinale bakterieinfektioner på grund af reduceret mavesyre bør nævnes i produktresuméet. Salmonella og campylobacter nævnes, men omtalen af infektioner med *C. difficile* blev slettet, da de tilgængelige data ikke påviste en mulig årsagsmæssig sammenhæng mellem *C. difficile*-infektion og brugen af PPI'er.

CHMP mente, at PPI'ers forlængede syrehæmmende virkning kan give anledning til malabsorption af B12-vitamin og tilføjede en advarsel om, at omeprazol kan reducere absorptionen af B12-vitamin, samt at dette skal tages med i betragtning hos patienter i langvarig behandling.

CHMP vurderede den potentielle interaktion mellem omeprazol og clopidogrel og mente, at en advarsel er påkrævet i betragtning af den potentielle sværhedsgrad af de observerede uønskede hændelser. Efter konsultation med undergruppen vedrørende hjerte og kredsløb under arbejdsgruppen vedrørende effekt bekræftede CHMP, at der er påvist en farmakokinetisk og farmakodynamisk interaktion mellem CYP2C19-hæmmere og clopidogrel, selvom den kliniske betydning af dette fund ikke er klar. Produktresuméet anfører derfor, at omeprazol er en CYP2C19-hæmmer, og at inkonsekvente data er rapporteret fra observations- og kliniske undersøgelser af den kliniske betydning af den farmakokinetiske/farmakodynamiske interaktion, hvad angår større kardiovaskulære hændelser. Samtidig brug af omeprazol og clopidogrel anbefales derfor ikke.

Afsnit 4.5 - Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion – alle formuleringer

Dette afsnit blev skrevet om på en mere læsevenlig måde ved at gruppere de mulige interaktioner, øge synligheden af de mest alvorlige kliniske følger og angive omfanget af interaktionsvirkninger. Interaktionen med tacrolimus og phenytoin blev bevaret, og monitorering blev anbefalet, men en angivelse af interaktion med methotrexat blev betragtet som unødvendig. Det bør undgås at anvende omeprazol sammen med posaconazol og erlotinib.

Afsnit 4.6 - Graviditet og amning – alle formuleringer

CHMP mente, at der er tilstrækkelig information om erfaringer hos mennesker til at angive, at udskillelse af omeprazol i mælk er lav og sandsynligvis ikke vil påvirke barnet. Data fra epidemiologiske undersøgelser om brug af Losec under graviditet viser ingen bivirkninger, og CHMP vurderede, at omeprazol kan anvendes under graviditet.

Afsnit 4.7- Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner – alle formuleringer

CHMP bemærkede, at selvom Losec sandsynligvis ikke påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, er der observeret svimmelhed og synsforstyrrelser ved brug af Losec, og anførte, at patienter, som oplevede disse lægemiddelbivirkninger, ikke måtte føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Afsnit 4.8 - Bivirkninger

Identificerede eller mistænkte lægemiddelbivirkninger er opført i disse afsnit. Ingen af dem har vist sig at være dosisrelaterede, og reaktionerne er klassificeret efter hyppighed. Produktresuméet anfører, at de sikkerhedsmæssige erfaringer fra de kliniske undersøgelser viser, at bivirkningsprofilen hos børn op til 16 år generelt er den samme som hos voksne ved både kort- og langvarig behandling, og at der ikke er nogen langsigtede data om virkningen på puberteten og vækst.

Afsnit 4.9 - Overdosering

Der har ikke været nogen rapporter om alvorlige resultater efter overdosis med omeprazol. Der har således ikke været behov for nogen specifik behandling, og der kan ikke anbefales nogen specifik behandling. Erklæringen om ”symptomatisk behandling” giver lægen visse retningslinjer for håndtering af en overdosis. En yderligere erklæring blev tilføjet infusions- og injektionsformuleringerne om, at baseret på kliniske undersøgelser har for store doser ikke medført nogen dosisrelaterede uønskede reaktioner.

Afsnit 5.1 - Farmakodynamiske egenskaber

CHMP drøftede forbindelsen mellem omeprazol og forekomsten af knoglefraktur/hoftefraktur hos ældre, særligt den del af populationen, som er påvirket af osteoporose. CHMP mente, at den foreliggende information ikke er tilstrækkelig til en advarsel i produktresuméet. Imidlertid vil udfaldet af den af indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslåede epidemiologiske undersøgelse af risikoen for fald og frakturer blive vurderet for at påvise betydningen for produktresuméet for Losec.

Afsnit 5.2 - Farmakokinetiske egenskaber

CHMP bemærkede data, som viste, at omeprazol ikke øger forekomsten eller sværhedsgraden af bivirkninger i den del af populationen med dårlig metabolisering og mente, at selvom disse udviser 5 til 10 gange højere middel AUC end personer med et fungerende CYP2C19-enzym, er der ingen ny dokumentation for, at patienter med dårlig CYP2C19-metabolisering har en øget risiko ved behandling med omeprazol i de anbefalede doser.

HÅNDKØBSFORMULERINGER: LOSEC 10 OG 20 MG TABLETTER (HÅNDKØB)

Indledende GERD-behandling håndteres med en symptombaseret metode. Der kan benyttes en empirisk undersøgelse med syrehæmmere. Når symptomerne reagerer tilstrækkeligt på et syrehæmmende middel og vender tilbage ved seponering, kan der stilles en diagnose på GERD. CHMP mente, at den foreliggende faglige dokumentation i tilstrækkelig grad påviser effekten af omeprazol ved behandling af halsbrand og syrerfluks, samt at omeprazol er bedre end placebo, særligt ved kortvarig brug af et håndkøbslægemiddel på 20 mg dagligt. CHMP mente også, at der er tilstrækkelig dokumentation i litteraturen og langvarige erfaringer efter markedsføringen for, at omeprazol 20 mg dagligt er en sikker dosering i en periode på 14 dage. Losecs retslige status som et ”ikke-receptpligtigt lægemiddel” blev betragtet som værende i overensstemmelse med Europa-kommissionens vejledning om ændring af klassifikationen for udlevering af lægemidler til human brug. Den kendte sikkerhedsprofil for omeprazol bekræfter, at der ikke er hverken direkte eller indirekte helbredsmæssige farer for mennesker, og de advarselsmæssige forholdsregler, som begrænser brugen til 2 ugers behandling, betragtes som acceptable. CHMP konkluderede, at omeprazol er et egnet håndkøbslægemiddel til lindring af halsbrand og sure opstød, forudsat at patienten overholder den anbefalede dosering og anvender midlet korrekt i henhold til produktresuméet og indlægssedlen.

Harmonisering af produktresumé og indlægsseddel for håndkøbsproduktet

Generelt var produktresumé og indlægsseddel for Losec som håndkøbslægemiddel på linje med de receptpligtige lægemidler. Vedrørende afsnit 4.1 vedtog CHMP følgende harmoniserede indikation:

”Losec enterotabletter er indicerede til behandling af refluks symptomer (f.eks. halsbrand og sure opstød) hos voksne”.

CHMP bemærkede, at undersøgelsesdata viste, at 20 mg en gang dagligt giver en mere udtalt hæmning end de lavere doser, og accepterede derfor en maksimal daglig dosis på 20 mg. Selvbehandling bør være begrænset til en maksimal periode på 14 dage, og patienten skal instrueres om at konsultere en læge, hvis symptomerne varer ved. Patienter med nedsat leverfunktion bør rådgives af en læge, før de tager Losec. Det kan tage tid at opnå symptomlindring efter påbegyndt behandling med PPI'er. Derfor blev der tilføjet en erklæring, som oplyser patienter om, at der kan gå 2-3 dage, før de mærker bedring af symptomerne. I overensstemmelse med indikationen bør dette lægemiddel ikke anvendes til børn.

Information om behovet for regelmæssig kontrol, når behandlingsperioden på ét år overskrides, blev tilføjet, og patienter med tilbagevendende, langvarige symptomer på fordøjelsesbesvær eller halsbrand bør regelmæssigt tale med lægen, særligt patienter over 55 år, da den stigende alder er en risikofaktor for udvikling af mavelidelser. Patienter instrueres også i at søge læge, hvis de tidligere har haft gastrisk ulcus eller har gennemgået en gastrointestinal operation, i tilfælde af gulsot, nedsat leverfunktion eller leversygdom, og hvis de er i vedvarende symptombehandling for fordøjelsesbesvær eller halsbrand i 4 uger eller derover. Patienter bliver også informeret om ikke at tage omeprazol som forebyggende medicin. Vedrørende interaktionen med clopidogrel i overensstemmelse med anbefalingen for det receptpligtige lægemiddel bør patienter specifikt fortælle det til lægen eller på apoteket, hvis de tager clopidogrel.

KVALITET – AFSNIT 3

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde en anmodning om harmonisering af afsnittet om kvalitet. De harmoniseringer, der ansøges om, omhandler primært lægemidlet, og indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde tilfredsstillende information om udseende, polymorfismer, specifikationer og stabilitet af lægemiddelstofferne (omeprazolmagnesium for MUPS-tabletterne, omeprazol for kapslerne og omeprazolnatrium for injektions- og infusionsformuleringerne). Relevant information om lægemidlet blev også fremlagt, og det fysiske udseende, fremstilling, specifikation, stabilitet, holdbarhed og opbevaring blev dækket. CHMP anmodede imidlertid om en uddybning af nogle områder, særligt med hensyn til afsnittene om fremstilling, kontrol med lægemidlet, beholderens lukkesystem og stabilitet, for alle formuleringer. Baseret på en gennemgang af data og under

hensyntagen til løfterne fra indehaveren af markedsføringstilladelsen om at fremlægge en opdatering af afsnit 3 i maj 2010, vedtog CHMP et harmoniseret afsnit 3.

BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

På baggrund af vurderingen af forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen, svarene og udvalgets efterfølgende drøftelser vedtog CHMP således harmoniserede sæt af produktinformationsdokumenter for de forskellige formuleringer af Losec og tilhørende navne under hensyntagen til den farmaceutiske form og differentiering mellem de receptpligtige formuleringer og håndkøbsformuleringerne. Særligt blev indikationerne og deres tilhørende doseringsanbefalinger harmoniseret. Et harmoniseret afsnit 3 blev også vedtaget. Indehaveren af markedsføringstilladelsens forpligtelser blev vedtaget som anført i tilsagnsbrevet dateret den 14. december 2009. På baggrund af ovenstående anser CHMP benefit/risk-forholdet for Losec for positivt og de harmoniserede produktinformationsdokumenter som egnede til godkendelse.

Ud fra følgende betragtninger:

– Formålet med indbringelsen af sagen var at harmonisere produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen.

– Produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har foreslået, er blevet vurderet på baggrund af den fremsendte dokumentation og udvalgets faglige drøftelse –

anbefaler CHMP ændring af markedsføringstilladelserne for Losec og tilknyttede navne (se bilag I). Produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III. Betingelserne for markedsføringstilladelserne er beskrevet i bilag IV.