

BILAGA II

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN, MÄRKNINGEN OCH BIPACKSEDELN

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV LOSEC MED SYNONYMER (SE BILAGA I)

Losec (omeprazol) ingick i förteckningen över läkemedel vars produktresuméer skulle harmoniseras, och ett hänskjutningsförfarande inleddes för att åtgärda skillnader och harmonisera de nationellt godkända produktresuméerna i hela Europa. Innehavaren av godkännandet för försäljning tog också tillfället i akt att harmonisera modul 3. Hänskjutningen gällde samtliga licenser, både för receptbelagda (POM/Rx) och receptfria (over-the-counter eller OTC) läkemedel. Det finns för närvarande fyra olika formuleringar av Losec på marknaden: magsyresänta tabletter, kapslar, pulver till infusionsvätska och pulver till injektionsvätska. Tabletterna Losec MUPS (Multiple Unit Pellet System) finns också i receptfri form. Innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog fem separata produktresuméer: en för kapslarna på 10 mg, 20 mg och 40 mg, en för tabletterna på 10 mg, 20 mg och 40 mg, en för pulvret för infusion på 40 mg, en för pulvret för injektion på 40 mg och en för de receptfria tabletterna på 10 mg och 20 mg. I och med detta förslag får de receptbelagda tabletterna och kapslarna samma indikationer för alla styrkor (bioekvivalens mellan tabletter och kapslar med samma styrka har påvisats), och detsamma gäller för infusions- och injektionsvätskorna. Produktresumén för de receptfria produkterna kommer främst att avvika när det gäller avsnitten om indikationer, dosering och varningar.

Omeprazol är en substituerad benzimidazol som tillhör den terapeutiska gruppen av protonpumpshämmare (PPI). Det administreras som ett proläkemedel och hämmar specifikt och dosproportionellt gastriskt H⁺/K⁺-ATPas (protonpump) och därmed även överföringen av H⁺-joner till maglumen, som reglerar syrasekretionen i magsäckens parietalceller.

RECEPTBELAGDA LÄKEMEDELSFORMER

Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer för vuxna: kapslar och tabletter

CHMP granskade förslaget från innehavaren av godkännandet för försäljning och beaktade de nuvarande nationella produktresuméerna och den vetenskapliga erfarenheten. Man diskuterade även indikationerna för varje enskilt medicinskt tillstånd. Dessutom diskuterades och motiverades profylaktisk användning av Losec, som är åtskild från behandlingsindikationerna.

a) "Behandling av symtomatisk gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)"

Innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog enskilda indikationer för både duodenal- och ventrikelsår, som ska vara åtskilda från indikationen för GERD. Definitionen av typisk refluxsjukdom kan variera, men generellt sett diagnostiseras GERD hos patienter med symtom som tyder på reflux eller komplikationer därav, men som inte nödvändigtvis behöver ha esofageal inflammation. De huvudsakliga symtomen på GERD är halsbränna och sura uppstötningar. I de senaste riktlinjerna betecknas symtomen som den viktigaste faktorn vid diagnostisering av GERD. Den vanligaste och mest effektiva behandlingen av peptisk esofagit eller symtomatisk GERD är att minska sekretionen av magsyra, antingen med hjälp av H₂-blockerare eller med en PPI. CHMP ansåg därför att denna indikation kunde godkännas.

b) "Behandling av refluxesofagit" och "Långtidsbehandling av patienter med utläkt refluxesofagit"

Refluxesofagit orsakas av en kombination av överdriven gastroesofageal reflux av magsaft och nedsatt esofageal clearance av maginnehållet. Sannolikheten för att utveckla symtom på reflux eller esofageal epitelial skada beror på ett onormalt stort antal refluxhändelser och/eller esofageal exponering för magsyra. Behandlingen av refluxesofagit innefattar syre-reduktion, och för närvarande anses PPI vara den mest effektiva behandlingen av refluxesofagit. CHMP ansåg därför att denna indikation kunde godkännas.

c) *"Behandling av duodenalsår" och "Förebyggande av recidiv av duodenalsår"*

Indikationen för *H. pylori*-negativa sår särskildes från indikationen med samtidig *H. pylori*-infektion. När det gäller förebyggande av recidiv av *H. pylori*-negativa duodenalsår granskades tillgänglig litteratur. Indikationen för förebyggande av recidiv av *H. pylori*-negativa duodenal- och ventrikelsår gäller vid så kallade "idiopatiska sår". Eftersom sådana sår är svårbehandlade och förknippas med mer frekventa och allvarigare komplikationer är det viktigt att förebygga recidiv. CHMP ansåg att förebyggandet av recidiv av *H. pylori*-negativa duodenalsår hade påvisats på ett tillfredsställande sätt och att dessa indikationer kunde godkännas.

d) *"Behandling av ventrikelsår" och "Förebyggande av recidiv av ventrikelsår"*

Indikationerna för ventrikelsår särskildes från indikationerna för duodenalsår och NSAID-relaterade och *H. pylori*-positiva sår. Ventrikelsår hos äldre patienter kan lokaliseras mer proximalt i magsäcken än hos yngre patienter. Proximala ventrikelsår är ofta stora, tenderar att läka långsamt och kan vara mer benägna att recidivera. Denna typ av sår förknippas också med hög frekvens av potentiellt livshotande komplikationer. Därför är det viktigt att förebygga recidiv av ventrikelsår. CHMP ansåg att förebyggandet av recidiv av *H. pylori*-negativa ventrikelsår hade påvisats på ett tillfredsställande sätt och att dessa indikationer kunde godkännas.

e) *"Behandling av NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår" och "Förebyggande av NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår hos patienter i riskzonen"*

När det gäller förebyggande av NSAID-relaterade (icke-steroidala antiinflammatoriska läkemedel) ventrikelsår, duodenalsår eller gastroduodenala erosioner hos patienter i riskzonen, är det viktigt att förebygga bildandet av sår hos NSAID-användare i riskzonen på grund av den höga och ökande incidensen. Förebyggandet av sår påbörjas för närvarande regelbundet hos ett stort antal patienter som använder NSAID, och den bättre effekten av PPI jämfört med H₂-antagonister vid läkandet av NSAID-relaterade gastroduodenalsår, när behandling med NSAID inte kan avbrytas, har påvisats. PPI är också effektivt för primärt förebyggande av NSAID-relaterade sår. CHMP ansåg att förebyggandet av NSAID-relaterade sår hade påvisats på ett tillfredsställande sätt och att dessa indikationer kunde godkännas. Peptiska sår och erosioner är dock två olika kliniska former. Peptiska sår förknippas med ökad risk för övre gastrointestinala komplikationer, till exempel blödningar, men detta behöver inte gälla för de ytliga erosioner som är vanliga vid behandling med NSAID. CHMP ansåg inte att man från tillgängliga data kunde fastställa huruvida patienter med enbart erosioner kan gynnas av behandling med PPI. Omnämmandet av erosioner togs därför bort från indikationen.

f) *"I kombination med lämplig antibiotika, eradikering av Helicobacter pylori (H. pylori) vid peptiskt sår"*

CHMP ansåg, i enlighet med i stort sett alla befintliga riktlinjer, att samtliga patienter med erosioner eller sår som förknippas med *H. pylori*-infektion ska genomgå behandling för att eradikera organismen. Denna rekommendation bygger på en överväldigande mängd data som visar att botandet av *H. pylori*-infektioner minskar recidivriskerna för sår och komplikationer, till exempel blödningar. Ytterligare information om rekommenderade antibiotikakombinationer finns i avsnitt 4.2. CHMP ansåg att denna indikation kunde godkännas.

g) *Syrarelaterad dyspepsi*

CHMP noterade att halsbränna inte ingick i den definition av dyspepsi som tagits fram av en internationell kommitté med kliniska forskare (Rom III-kommittén). Dessutom har H₂-receptorantagonister en mer omedelbar effekt. Utifrån europeiska riktlinjer och europeisk litteratur, och på grund av avsaknaden av entydiga studier kring denna indikation, togs den och den relaterade doseringen bort från den föreslagna harmoniserade produktresumén.

h) *"Behandling av Zollinger-Ellisons syndrom"*

Indikationen för behandling av Zollinger-Ellisons syndrom har redan harmoniserats inom EU, och CHMP ansåg att denna indikation kunde godkännas.

i) *Patienter som anses vara i riskzonen för aspiration av maginnehåll vid allmän anestesi/profylax vid syraaspiration*

CHMP ansåg att denna indikation liknar den för kemisk lunginflammation (som bland annat orsakas av aspiration av magsyra). Indikationen är inte allmänt accepterad, och användningen av PPI för behandling av kemisk lunginflammation rekommenderas inte i riktlinjerna för behandling och förebyggande av denna sjukdom. De data som lämnats in av innehavaren av godkännandet för försäljning gav inte tillräckligt stöd för den aktuella indikationen, och trots att inga oväntade eller nya farhågor beträffande säkerheten har uppkommit under studierna ansåg CHMP inte att denna indikation kunde godkännas eftersom effekten inte hade påvisats. Indikationen och den relaterade doseringen togs bort från den harmoniserade produktresumén.

Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer för barn: kapslar och tabletter

CHMP enades om följande indikationer för barn, i enlighet med resultatet av EU:s gemensamma bedömning av data om barn:

Hos barn över 1 års ålder som väger ≥ 10 kg:

- *Behandling av refluxesofagit.*
- *Symtomatisk behandling av halsbränna och sura uppstötningar vid gastroesofageal refluxsjukdom.*

Hos barn och ungdomar över 4 års ålder:

- *I kombination med antibiotika för behandling av duodenalsår som orsakats av *H. pylori*.*

Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer för vuxna: pulver för injektion och pulver för infusion

De intravenösa indikationerna har till stor del redan harmoniserats. Efter att CHMP hade diskuterat de befintliga texterna i de nationella produktresuméerna och konstaterat att erfarenheten av användning av intravenösa formuleringar av Losec hos barn är begränsad, antog kommittén följande harmoniserade indikationer för Losec vid intravenös användning hos vuxna, som alternativ till oral behandling:

- *Behandling av duodenalsår.*
- *Förebyggande av recidiv av duodenalsår.*
- *Behandling av ventrikelsår.*
- *Förebyggande av recidiv av ventrikelsår.*
- *I kombination med lämplig antibiotika, eradikering av *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) vid peptiskt sår.*
- *Behandling av NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår.*
- *Förebyggande av NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår hos patienter i riskzonen.*
- *Behandling av refluxesofagit.*
- *Långtidsbehandling av patienter med utläkt refluxesofagit.*
- *Behandling av symtomatisk gastroesofageal refluxsjukdom.*
- *Behandling av Zollinger-Ellisons syndrom.*

Avsnitt 4.2 – Dosering och administreringsmetod

När det gäller administreringsmetoden för kapslar och tabletter för patienter som har problem att svälja enades CHMP om att kapslarna kan öppnas och innehållet sväljas, baserat på studier både in vivo (bioekvivalens) och in vitro om intag av de orala läkemedlen i form av upplösta/suspenderade tabletter/granuler. Alternativt kan patienten suga på kapseln och svälja pelleten tillsammans med vatten. CHMP slog fast att tillgängliga data om administrering av MUPS-tabletterna omedelbart efter

en fettrik frukost visar på fördröjd och försämrad absorption av omeprazol. Denna interaktion med livsmedel tros inte ha någon klinisk relevans, men motiverar ändå rekommendationen att Losec bör tas utan mat.

Dosering för vuxna: kapsel och tablett

Vid behandling av symtomatisk gastroesofageal refluxsjukdom är den rekommenderade dosen 20 mg om dagen. Patienter kan svara tillräckligt på en dos om 10 mg om dagen, och därför bör individuell dosjustering övervägas. Om symptomkontroll inte har uppnåtts efter fyra veckors behandling med 20 mg om dagen rekommenderas ytterligare undersökningar.

Vid behandling av refluxesofagit är den rekommenderade dosen 20 mg en gång om dagen. Hos de flesta patienter sker läkningen inom fyra veckor. Hos patienter med svår esofagit rekommenderas 40 mg en gång om dagen, och läkning sker normalt inom åtta veckor. Vid långtidsbehandling av patienter med utläkt refluxesofagit är den rekommenderade dosen 10 mg en gång om dagen.

Vid behandling av duodenalsår är den rekommenderade dosen 20 mg en gång om dagen. Hos de flesta patienter sker läkningen inom två veckor. Hos patienter med duodenalsår som uppvisar dåligt svar rekommenderas 40 mg en gång om dagen, och läkning sker normalt inom fyra veckor. Vid förebyggande av recidiv av duodenalsår hos *H. pylori*-negativa patienter eller i de fall då eradikering av *H. pylori* inte kan uppnås är den rekommenderade dosen 20 mg en gång om dagen.

Vid behandling av ventrikelsår är den rekommenderade dosen 20 mg en gång om dagen. Hos de flesta patienter sker läkningen inom fyra veckor. Hos patienter med ventrikelsår som uppvisar dåligt svar rekommenderas 40 mg en gång om dagen, och läkning sker normalt inom åtta veckor. Vid förebyggande av recidiv hos patienter med ventrikelsår som uppvisar dåligt svar är den rekommenderade dosen 20 mg en gång om dagen.

Vid behandling av NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår är den rekommenderade dosen 20 mg en gång om dagen. Hos de flesta patienter sker läkningen inom fyra veckor. Vid förebyggande av NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår hos patienter i riskzonen (> 60 år, tidigare historia av ventrikel- och duodenalsår eller av övre gastrointestinal blödning) är den rekommenderade dosen 20 mg en gång om dagen.

Beträffande eradikering av *H. pylori* vid peptiskt sår föreslås ett antal olika trippelbehandlingar (Losec plus två antibiotika). Dessa behandlingar baseras på fastställda data och har i nuläget bekräftats vara de mest effektiva kombinationerna. Syftet med dessa är att möjliggöra olika behandlingsalternativ beroende på lokala behov och klinisk praxis. Valet av antibiotika bör baseras på den enskilda patientens läkemedelstolerans och ska genomföras i enlighet med nationella, regionala och lokala resistensmönster och behandlingsriktlinjer. CHMP ansåg att dubbelbehandlingar har sämre effekt än trippelbehandlingar, men att de kan tillämpas i de fall där känd överkänslighet omöjliggör användning av någon av trippelbehandlingarna.

Vid behandling av Zollinger-Ellisons syndrom bör dosen justeras individuellt och behandlingen fortskrida så länge den är kliniskt indicerad. Den rekommenderade initiala dosen är 60 mg om dagen. Patienter med svår sjukdom och otillräckligt svar på andra behandlingar har kontrollerats noggrant och över 90 procent av dessa patienter bibehöll en dos på 20–120 mg om dagen. När dosen överstiger 80 mg om dagen bör den delas upp och ges två gånger om dagen.

Dosering för barn: kapsel och tablett

CHMP enades om särskilda rekommendationer för dosering och behandlingstid för varje enskild indikation för barn, med hänsyn till patientens ålder (≥ 1 år, ≥ 2 år samt barn och ungdomar över 4 år) och vikt. För barn och ungdomar över 4 år som behandlas för duodenalsår orsakade av *H. pylori* bör man vid val av lämplig kombinationsbehandling ta hänsyn till officiella nationella, regionala och lokala riktlinjer gällande bakterieresistens, behandlingstid och lämplig användning av antibakteriella agens.

Pulver för infusion och pulver för injektion

CHMP ansåg att de intravenösa formuleringarna kunde vara ett alternativ till oral behandling hos vuxna patienter som inte bör ta orala läkemedel. För de flesta indikationer rekommenderas en dos på 40 mg om dagen, men hos patienter med *Zollinger-Ellisons* syndrom är den rekommenderade initiala dosen 60 mg om dagen. Produktresumén innehåller information om dosjustering och praktiska råd om administrering av formuleringarna. Erfarenheten är begränsad när det gäller användning av intravenösa formuleringar av Losec hos barn, men inga särskilda säkerhetsfrågor förutspås.

Särskilda populationer: alla formuleringar

När det gäller särskilda populationer krävs ingen dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion eftersom omeprazol nästan helt metaboliseras av CYP450, och farmakokinetiken påverkas därför inte av njurinsufficiens. Hos patienter med nedsatt leverfunktion kan dock en daglig dos på 10–20 mg vara tillräcklig. För äldre patienter (> 65 år) behövs ingen dosjustering.

Avsnitt 4.3 – Kontraindikationer

Omeprazol har rapporterats interagera med vissa antiretrovirala läkemedel. Förhöjt gastriskt pH vid behandling med omeprazol kan inverka på absorptionen, medan andra möjliga interaktionsmekanismer sker via CYP2C19. I produktresumén anges därför att samtidig administrering av atazanavir och nelfinavir med PPI inte rekommenderas. Om samtidig administrering är oundviklig rekommenderas noggrann klinisk övervakning tillsammans med en ökad dos av det antiretrovirala läkemedlet, eftersom nivåerna av nelfinavir och atazanavir i plasma sjunker vid samtidig administrering med omeprazol. Samtidig administrering med nelfinavir kontraindiceras, och samtidig administrering med atazanavir rekommenderas inte.

Data från litteraturen pekar tydligt på att det inte förekommer någon korsreaktivitet mellan olika substituerade benzimidazoler, men det finns även data som visar på misstänkt korsreaktivitet. På grund av den höga potentiella risken för patienter antog CHMP en förklaring för att kontraindicera användningen hos patienter som är överkänsliga mot omeprazol, substituerade benzimidazoler eller mot något av hjälpämnen.

Avsnitt 4.4 – Särskilda varningar och försiktighet

En varning om att *H. pylori*-status ska fastställas före behandling inkluderades i produktresumén. Enligt gällande praxis är det inte längre nödvändigt att använda endoskopi och/eller röntgen vid syrerelaterade ventrikelsår, och därför har dessa tekniker tagits bort från produktresumén. En kommentar om eventuell ökad eller minskad absorption av aktiva ämnen med en absorption som beror på gastriskt pH på grund av den minskade surhetsgraden i magen inkluderades. I produktresumén nämns också att nytta-/riskförhållandet för underhållsbehandling med omeprazol ska utvärderas kontinuerligt och att patienterna ska stå under regelbunden övervakning, framför allt när behandlingstiden överstiger 1 år.

CHMP ansåg att den ökade förekomsten av gastrointestinala bakterieinfektioner till följd av minskad surhetsgrad i magen bör omnämnas i produktresumén. Salmonella och campylobacter tas upp, men informationen om *C. difficile*-infektioner togs bort eftersom tillgängliga data inte gav stöd för ett eventuellt kausalt samband mellan *C. difficile*-infektion och användning av PPI.

CHMP menade att syrahämmande behandling med PPI under lång tid kan försämra upptaget av vitamin B12. Man inkluderade därför en varning om att omeprazol kan försämra upptaget av vitamin B12 och att detta bör uppmärksammas hos patienter som står på långtidsbehandling.

CHMP bedömde den potentiella interaktionen mellan omeprazol och clopidogrel och ansåg att det fanns behov av en varning med tanke på den potentiella svårighetsgraden hos de observerade biverkningarna. Efter att ha rådgjort med den kardiovaskulära undergruppen i arbetsgruppen för läkemedelseffekt bekräftade CHMP att en farmakokinetisk och farmakodynamisk interaktion mellan CYP2C19-hämmare och clopidogrel har observerats, men att den kliniska betydelsen av denna upptäckt är oklar. I produktresumén står det därför att omeprazol är en CYP2C19-hämmare och att observationsstudier och kliniska studier har visat på inkonsekventa uppgifter om den kliniska betydelsen av den farmakokinetiska och farmakodynamiska interaktionen vid allvarliga kardiovaskulära händelser. Man avråder därför från samtidig användning av omeprazol och clopidogrel.

Avsnitt 4.5 – Interaktion med andra läkemedel och övriga interaktioner: alla formuleringar

Detta avsnitt är skrivet i en mer läsbar stil genom att man har grupperat eventuella interaktioner, gjort de allvarligaste kliniska följderna mer synliga och betonat omfattningen av interaktionseffekterna. Man valde att behålla interaktionen med takrolimus och fenytoin och rekommenderade övervakning, men interaktionen med metotrexat ansågs överflödigt. Samtidig användning med posakonazol och erlotinib bör undvikas.

Avsnitt 4.6 – Graviditet och amning: alla formuleringar

CHMP ansåg att informationen om mänsklig erfarenhet var tillräcklig för att uppge att omeprazol utsöndras i bröstmjolk i liten omfattning och att det är osannolikt att barnet påverkas. Data från epidemiologiska studier av användning av Losec under graviditet visar inte på några biverkningar, och CHMP ansåg därför att omeprazol kan användas under graviditet.

Avsnitt 4.7 – Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner: alla formuleringar

CHMP konstaterade att Losec förvisso inte tros påverka förmågan att köra och använda maskiner men att yrsel och synrubbingar har observerats vid användning av Losec och slog fast att patienter som har dessa biverkningar inte bör köra eller använda maskiner.

Avsnitt 4.8 – Biverkningar

Identifierade eller misstänkta biverkningar återges i detta avsnitt. Inga biverkningar har befunnits vara dosrelaterade, och reaktionerna ordnas efter frekvens. I produktresumén uppges att erfarenheten från kliniska prövningar av säkerheten för tabletter och kapslar visar att biverkningsprofilen för barn upp till 16 års ålder i stort sett är densamma som för vuxna vid både kort- och långtidsbehandling, och att det inte finns några långtidsdata om effekten på pubertet och tillväxt.

Avsnitt 4.9 – Överdoser

Det finns inga rapporter om allvarliga följder av överdosering med omeprazol, och därför har ingen särskild behandling behövts eller kunnat rekommenderas. Termen ”symtomatisk behandling” ger

behandlande läkare viss vägledning om agerande vid överdosering. Ytterligare en kommentar inkluderades för formuleringarna för infusion och injektion om att för höga doser inte har orsakat några dosrelaterade biverkningar enligt kliniska prövningar.

Avsnitt 5.1 – Farmakodynamiska egenskaper

CHMP diskuterade sambandet mellan omeprazol och förekomsten av ben- och höftfrakturer hos äldre patienter, framför allt inom populationen med osteoporos. CHMP ansåg att den information som för närvarande finns tillgänglig inte motiverar en varning i produktresumén. På grund av de farhågor som väckts kommer man dock att utvärdera resultaten av den epidemiologiska studie om risken för fall och frakturer som innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra, för att utröna vilka konsekvenser denna får för innehållet i produktresumén.

Avsnitt 5.2 – Farmakokinetiska egenskaper

CHMP noterade de data som visar att omeprazol inte ökar risken för eller svårighetsgraden hos biverkningar inom populationen med nedsatt metabolism. Man konstaterade också att personer med nedsatt metabolism har ett genomsnittligt AUC-värde som är 5 till 10 gånger högre än personer med funktionellt CYP2C19-enzym, men att det inte finns några bevis för att patienter med nedsatt CYP2C19-metabolism löper förhöjd risk vid behandling med omeprazol enligt rekommenderad dosering.

RECEPTFRIA LÄKEMEDELSFORMER: LOSEC 10 OCH 20 MG TABLETTER (OTC)

Initial behandling av GERD är symtombaserad, och en empirisk prövning av syrasuppression kan tillämpas. GERD-diagnos kan ställas vid symtom som svarar tillräckligt på en syrahämmare och som återkommer när behandlingen avbryts. CHMP ansåg att den tillgängliga vetenskapliga informationen på ett tillfredsställande sätt påvisar effekten av omeprazol för behandling av halsbränna och syrareflux samt läkemedlets överlägsenhet över placebo, framför allt vid korttidsbehandling med receptfritt läkemedel i dosen 20 mg om dagen. CHMP ansåg också att det finns tillräckliga belägg i litteraturen och från de långsiktiga uppföljningsstudierna för att omeprazol i dosen 20 mg om dagen är en säker dosering under 14 dagar. Losecs rättliga status som ett "receptfritt läkemedel" ansågs överensstämma med EU:s riktlinjer för att ändra klassificeringen av ett humanläkemedel (EC Guideline on Changing the Classification for the Supply of a Medicinal Product for Human Use). Den kända säkerhetsprofilen för omeprazol bekräftar att det inte finns någon direkt eller indirekt fara för människors hälsa, och försiktighetsåtgärderna som begränsar behandlingen till 2 veckor anses acceptabla. CHMP slog fast att omeprazol är ett lämpligt receptfritt läkemedel för att lindra halsbränna och sura uppstötningar, under förutsättning att patienten följer anvisningarna om rekommenderad dosering och korrekt användning enligt produktresumén och bipacksedeln.

Harmonisering av produktresumén och bipacksedeln för de receptfria formuleringarna

I stort sett överensstämmer produktresumén och bipacksedeln för Losec i receptfri form med de för de receptbelagda läkemedlen. När det gäller avsnitt 4.1 antog CHMP följande harmoniserade indikation:

"Losec gastroresistenta tabletter indiceras för behandling av refluxsymtom (t.ex. halsbränna och sura uppstötningar) hos vuxna."

CHMP noterade att data från studier visade att dosen på 20 mg en gång om dagen ger tydligare och mer konsekvent hämmande effekt än de lägre doserna, och man enades därför om en högsta daglig dos på 20 mg. Egenbehandling bör inte pågå längre än 14 dagar, och patienten ska uppmanas att uppsöka läkare om symtomen kvarstår. Patienter med nedsatt leverfunktion ska konsultera läkare innan behandling med Losec påbörjas. Det kan ta tid innan symtomen lindras efter att behandling med PPI har påbörjats, och därför lade man också till en kommentar för att informera patienter om att det kan ta

2–3 dagar innan någon förbättring sker. Läkemedlet ska inte ges till barn, vilket framgår av indikationen.

Information om behovet av regelbunden övervakning när behandlingstiden överstiger ett år inkluderades, och patienter med återkommande långvariga symtom som matsmältningsbesvär och halsbränna bör regelbundet besöka läkare, särskilt patienter som är äldre än 55 år eftersom stigande ålder är en riskfaktor för utveckling av gastriska sjukdomar. Patienter uppmanas också att uppsöka läkare om de tidigare har haft ventrikelsår eller genomgått gastrointestinal kirurgi, vid gulsot, leverinsufficiens eller leversjukdom eller om de undergår kontinuerlig symtomatisk behandling för matsmältningsbesvär eller halsbränna i minst 4 veckor. Patienter beordras också att inte ta omeprazol i förebyggande syfte. När det gäller interaktionen med clopidogrel, i enlighet med rekommendationen för de receptbelagda läkemedlen, bör patienter informera sin läkare eller sitt apotek om de tar clopidogrel.

KVALITET – MODUL 3

Innehavaren av godkännandet för försäljning lämnade in ett förslag till harmonisering av kvalitetsmodulen. De föreslagna harmoniseringarna gäller främst läkemedelsprodukten, och innehavaren av godkännandet för försäljning tillhandahöll tillfredsställande information om läkemedelsämnenas utseende, polymorfismer, specifikationer och stabilitet (omeprazolmagnesium för MUPS-tabletterna, omeprazol för kapslarna och omeprazolnatrium för injektions- och infusionsformuleringarna). Lämplig information om läkemedelsämnena lämnades också, liksom information om utseende, tillverkning, specifikation, stabilitet, hållbarhet och förvaring. Dock efterfrågades ett antal klaganden, framför allt beträffande avsnitten Tillverkning, Kontroll av läkemedelsprodukten, Förslutningssystem för behållare och Hållbarhet för samtliga formuleringar. Utifrån granskningen av tillgängliga data och med hänsyn till de åtaganden som hade gjorts av innehavaren av godkännandet för försäljning för att lämna in en uppdatering av modul 3 i maj 2010, antog CHMP en harmoniserad modul 3.

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN, MÄRKNINGEN OCH BIPACKSEDELN

Sammanfattningsvis antog CHMP, utifrån bedömningen av förslaget och svaren från innehavaren av godkännandet för försäljning och efter diskussionerna inom kommittén, harmoniserade produktinformationsdokument för de olika formuleringarna av Losec med synonymer, med beaktande av de olika läkemedelsformerna och skillnaderna mellan receptbelagda och receptfria formuleringar. Framför allt harmoniserades indikationerna och den rekommenderade doseringen för dessa. Dessutom antogs en harmoniserad modul 3. Man enades om åtaganden från innehavaren av godkännandet för försäljning, enligt åtagandebrevet av den 14 december 2009. Mot bakgrund av ovanstående information anser CHMP att nytta-/riskförhållandet för Losec är gynnsamt och att den harmoniserade produktinformationen ska godkännas.

CHMP har rekommenderat att godkännandena för försäljning, för vilka produktresumé, märkning och bipacksedel återfinns i bilaga III, ska ändras för Losec med synonymer (se bilaga I) (villkoren för godkännandena för försäljning beskrivs i bilaga IV), med beaktande av följande:

- Hänskjutningen gällde harmonisering av produktresumén, märkningen och bipacksedeln.
- Den produktresumé, märkning och bipacksedel som har föreslagits av innehavaren av godkännandet för försäljning har utvärderats med utgångspunkt i den inlämnade dokumentationen och den vetenskapliga diskussionen inom kommittén.