

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE, PRÉSENTÉS PAR L'EMA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE LOSEC ET NOMS ASSOCIÉS (VOIR ANNEXE I)

Losec (oméprazole) a été inclus dans la liste des produits pour l'harmonisation des résumés des caractéristiques des produits (RCP) et une saisine a été formée afin de résoudre les divergences et d'harmoniser les RCP autorisés au niveau national dans l'ensemble de l'Europe. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) a profité de l'occasion pour harmoniser également le module 3. La saisine portait sur toutes les licences, que les médicaments concernés soient délivrés uniquement sur ordonnance ou sans ordonnance. Il existe actuellement quatre formulations différentes de Losec sur le marché: comprimés gastro-résistants, gélules, poudre pour solution pour perfusion et poudre pour solution injectable. Les comprimés Losec MUPS (*comprimés* dispersibles de micro granules à enrobage entérique), sont également disponibles sans ordonnance. Le TAMM a proposé cinq RCP séparés, respectivement pour les gélules 10mg, 20 mg et 40 mg, les comprimés 10 mg, 20 mg et 40 mg, la poudre pour perfusion 40 mg, la poudre pour injection 40 mg, les comprimés 10 mg et 20 mg pour une utilisation sans ordonnance. Dans cette proposition, les comprimés et les gélules délivrés uniquement sur ordonnance auront les mêmes indications pour tous les dosages (la bioéquivalence entre les comprimés et les gélules de même dosage a été démontrée), comme cela sera également le cas pour les solutions pour perfusion et pour injection. Les RCP pour les produits délivrés sans ordonnance différeront essentiellement en ce qui concerne les indications, la posologie et les rubriques relatives aux mises en garde.

L'oméprazole est un benzimidazole substitué, appartenant au groupe thérapeutique des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Il est administré en tant que promédicament et il inhibe l'ATPase H^+/K^+ gastrique (pompe à protons) spécifiquement et proportionnellement à la dose, d'où une inhibition du transfert d'ions H^+ dans le lumen gastrique, qui est à l'origine de la sécrétion d'acide par les cellules pariétales de l'estomac.

PRESENTATIONS DELIVREES UNIQUEMENT SUR ORDONNANCE

Rubrique 4.1 - Indications thérapeutiques chez l'adulte - gélules et comprimés

Le CHMP a évalué la proposition du TAMM en tenant compte des connaissances scientifiques et des RCP nationaux actuels et a examiné les indications pour chaque état médical individuellement. L'utilisation prophylactique de Losec, différente des indications de traitement, a également été examinée et justifiée.

a) «Traitement du reflux gastro-œsophagien symptomatique(RGO)»

Le TAMM a proposé que les ulcères tant duodénaux que gastriques soient présentés comme des indications séparées de celle de RGO. Alors que la définition de ce qui constitue typiquement le reflux peut différer, généralement parlant, le terme de RGO s'applique aux patients présentant des symptômes suggérant un reflux ou des complications d'un reflux, mais pas nécessairement une inflammation œsophagienne. Les symptômes essentiels associés au RGO sont brûlures d'estomac et régurgitation. Les dernières lignes directrices considèrent que les symptômes sont les éléments les plus importants pour le diagnostic du RGO. Le traitement le plus courant et le plus efficace de l'œsophagite peptique ou du RGO symptomatique consiste à réduire la sécrétion d'acide gastrique soit par des antagonistes des récepteurs H_2 de l'histamine (H_2 -bloquants) soit par un IPP, et le CHMP a donc estimé que cette indication peut être approuvée.

b) «Traitement de l'œsophagite par reflux» et «Prise en charge à long terme des patients après guérison d'une œsophagite par reflux»

L'œsophagite par reflux résulte de la combinaison d'un important reflux gastro-œsophagien de suc gastrique et d'un défaut d'élimination des substances qui ont reflué dans l'œsophage. La probabilité de développer des symptômes de reflux ou une lésion de l'épithélium œsophagien dépend d'une anomalie quantitative des événements de reflux et/ou de l'exposition de l'œsophage à l'acide. Le traitement de l'œsophagite par reflux vise à réduire la sécrétion d'acide et les IPP sont actuellement considérés

comme constituant le traitement le plus efficace de l'œsophagite par reflux; le CHMP a donc estimé que cette indication peut être approuvée.

c) «Traitement des ulcères duodénaux» et «Prévention de la récurrence des ulcères duodénaux»

L'indication d'ulcères *H. pylori* négatifs a été séparée de l'indication avec infection concomitante par *H. pylori*. Concernant la prévention de la récurrence des ulcères duodénaux *H. pylori* négatifs, la littérature disponible a été passée en revue. La prévention de la récurrence de l'ulcère duodénal et gastrique *H. pylori* négatifs est indiquée dans ce que l'on appelle les «ulcères idiopathiques». Comme ces ulcères sont difficiles à traiter et qu'ils sont associés à des complications plus fréquentes et plus graves, la prévention de la récurrence constitue une ligne de conduite raisonnable. Le CHMP a considéré que la prévention de la récurrence des ulcères duodénaux *H. pylori* négatifs est suffisamment démontrée et a estimé que ces indications peuvent être approuvées.

d) «Traitement des ulcères gastriques» et «Prévention de la récurrence des ulcères gastriques»

Les indications d'ulcères gastriques ont été séparées de celles d'ulcères duodénaux, ainsi que de celles d'ulcères liés aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et d'ulcères *H. pylori* positifs. Les ulcères gastriques chez les personnes âgées peuvent être de localisation plus proximale dans l'estomac que chez les patients plus jeunes. Les ulcères de l'estomac proximal sont souvent étendus, ont tendance à guérir lentement et peuvent être plus susceptibles de récidiver. Ces ulcères sont également associés à une fréquence élevée de complications potentiellement fatales. Par conséquent, la prévention de la récurrence des ulcères gastriques constitue une ligne de conduite raisonnable. Le CHMP a considéré que la prévention de la récurrence des ulcères gastriques *H. pylori* négatifs est suffisamment démontrée et a estimé que ces indications peuvent être approuvées.

e) «Traitement des ulcères gastriques et duodénaux associés aux AINS» et «Prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés aux AINS chez les patients à risque»

En ce qui concerne la prévention des ulcères gastriques associés aux AINS, les ulcères duodénaux ou les érosions gastroduodénales chez les patients à risque, la prévention de la formation d'ulcères chez les utilisateurs d'AINS présentant des risques constitue une ligne de conduite raisonnable, étant donné leur incidence élevée et croissante. La prévention des ulcères est actuellement mise en place sur une base régulière chez un nombre considérable de patients utilisant des AINS et l'efficacité supérieure des IPP comparée à celle des antagonistes H_2 dans la guérison des ulcères gastroduodénaux associés aux AINS, lorsque ces derniers ne peuvent être arrêtés, a été démontrée. Les IPP sont également efficaces pour la prévention primaire des ulcères associés aux AINS. Le CHMP a considéré que la prévention des ulcères associés aux AINS est suffisamment démontrée et a estimé que ces indications peuvent être approuvées. Toutefois, les ulcères peptiques et les érosions sont des entités cliniques différentes. Les ulcères peptiques sont associés à un risque accru de complications gastro-intestinales supérieures, telles que des saignements, ce qui peut ne pas être le cas pour les érosions superficielles fréquemment observées pendant les traitements par des AINS. Le CHMP a considéré que les données disponibles ne permettent pas de conclure si les patients présentant uniquement des érosions tirent également un bénéfice du traitement par l'IPP. La mention des érosions a par conséquent été supprimée de l'indication.

f) «En association avec des antibiotiques appropriés, éradication d'Helicobacter pylori (H. pylori) dans l'ulcère peptique»

Le CHMP a considéré que, conformément à la quasi-totalité des lignes directrices existantes, tous les patients présentant des érosions ou des ulcères associés à une infection par *H. pylori* doivent suivre une thérapie visant à éradiquer cet organisme. Cette recommandation est fondée sur un grand volume de données montrant que la guérison des infections par *H. pylori* diminue la récurrence des ulcères et les complications telles que les saignements. Des informations complémentaires sur les associations d'antibiotiques recommandées figurent dans la rubrique 4.2. Le CHMP a estimé que cette indication peut être approuvée.

g) Dyspepsie liée à l'acide

Le CHMP a constaté que les brûlures d'estomac n'ont pas été incluses dans la définition de la dyspepsie acceptée par un comité international d'investigateurs cliniques (comité de Rome III). De plus, les antagonistes des récepteurs H_2 ont un effet plus immédiat. Sur la base des lignes directrices

européennes et de la littérature et en raison du manque d'études concluantes pertinentes pour cette indication, cette dernière et la posologie la concernant ont été retirées du RCP harmonisé proposé.

h) «Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison»

L'indication dans le traitement du syndrome de *Zollinger-Ellison* est déjà harmonisée dans l'ensemble de l'UE et le CHMP a estimé que cette indication peut être approuvée.

i) Patients considérés comme présentant un risque d'aspiration de contenu gastrique pendant une anesthésie générale - Prophylaxie de l'aspiration d'acide

Le CHMP a estimé que cette indication est similaire à la pneumonie chimique (parmi d'autres induites par aspiration d'acide gastrique). Cette indication n'est pas généralement acceptée et l'utilisation d'IPP dans le traitement de la pneumonie chimique n'est pas préconisée dans les différentes orientations pour le traitement/la prévention de cette pneumonie. Les données présentées par le TAMM n'étaient pas suffisamment l'indication revendiquée et, bien que ces études n'aient pas suscité des inquiétudes inattendues ou nouvelles en matière de sécurité, le CHMP a jugé cette indication inacceptable au vu de l'absence de démonstration de l'efficacité. Cette indication et la posologie la concernant ont été retirées du RCP harmonisé.

Rubrique 4.1 - Indications thérapeutiques chez les patients pédiatriques - gélules et comprimés

Le CHMP a accepté les indications ci-dessous chez les patients pédiatriques, en concordance avec le résultat de l'évaluation des données pédiatriques réalisée dans le cadre de la répartition des tâches au sein de l'UE.

Chez les enfants âgés de plus d'un an et pesant 10 kg ou plus

- *Traitement de l'œsophagite par reflux*
- *Traitement symptomatique des brûlures d'estomac et de la régurgitation acide dans le reflux gastro-œsophagien*

Chez les enfants âgés de plus de 4 ans et les adolescents

- *En association avec des antibiotiques dans le traitement de l'ulcère duodéal dû à *H. pylori**

Rubrique 4.1 - Indications thérapeutiques chez les adultes - poudre pour injection et poudre pour perfusion

Les indications intraveineuses étaient déjà largement harmonisées. Après avoir discuté les différents textes existant dans les RCP nationaux et constatant que l'expérience de l'utilisation des formulations intraveineuses de Losec chez les patients pédiatriques est limitée, le CHMP a adopté les indications harmonisées suivantes chez les adultes pour Losec en usage intraveineux, comme alternative à la thérapie orale:

- *Traitement des ulcères duodénaux*
- *Prévention de la récurrence des ulcères duodénaux*
- *Traitement des ulcères gastriques*
- *Prévention de la récurrence des ulcères gastriques*
- *En association avec des antibiotiques appropriés, éradication d'*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) dans l'ulcère peptique*
- *Traitement des ulcères gastriques et duodénaux associés aux AINS*
- *Prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés aux AINS chez les patients à risque*
- *Traitement de l'œsophagite par reflux*
- *Prise en charge à long terme des patients après guérison d'une œsophagite par reflux*
- *Traitement du reflux gastro-œsophagien symptomatique*
- *Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison*

Rubrique 4.2 - Posologie et mode d'administration

En ce qui concerne le mode d'administration des gélules et comprimés chez les patients ayant des difficultés à avaler, le CHMP a convenu qu'il était possible d'ouvrir la gélule et d'avalier son contenu, sur la base des études (de bioéquivalence) menées tant *in vivo* qu'*in vitro* sur la prise sous la forme de comprimés/granules dispersés/en suspension des formulations orales. Sinon, les patients peuvent sucer la gélule et avaler les granules avec de l'eau. Le CHMP a convenu que les données disponibles sur l'administration du comprimé MUPS immédiatement après un petit-déjeuner riche en graisses montrent que l'absorption de l'oméprazole est retardée et réduite. Bien que cette interaction avec les aliments ne soit pas susceptible d'avoir une importance clinique quelconque, elle justifie la recommandation que Losec doit être pris de préférence en dehors des repas.

Posologie chez l'adulte: gélule et comprimé

Dans le traitement du reflux gastro-œsophagien symptomatique, la dose recommandée est de 20 mg par jour. Les patients peuvent développer une réponse suffisante à 10 mg par jour et il convient par conséquent d'envisager un ajustement individuel de la dose. Si le contrôle des symptômes n'est pas atteint après quatre semaines de traitement avec 20 mg par jour, il est recommandé de poursuivre les investigations.

Dans le traitement de l'œsophagite par reflux, la dose recommandée est de 20 mg une fois par jour. Chez la plupart des patients, la guérison intervient dans les quatre semaines. Chez les patients souffrant d'une œsophagite sévère, la dose recommandée est de 40 mg une fois par jour et la guérison est en général obtenue dans les huit semaines. Pour la prise en charge à long terme des patients après guérison d'une œsophagite par reflux, la dose recommandée est de 10 mg une fois par jour.

Dans le traitement des ulcères duodénaux, la dose recommandée est de 20 mg une fois par jour. Chez la plupart des patients, la guérison intervient dans les deux semaines. Chez les patients présentant un ulcère duodénal qui répond faiblement, la dose recommandée est de 40 mg une fois par jour et la guérison est en général obtenue dans les quatre semaines. Pour la prévention de la récurrence de l'ulcère duodénal chez les patients *H. pylori* négatifs ou lorsque l'éradication de *H. pylori* n'est pas possible, la dose recommandée est de 20 mg une fois par jour.

Dans le traitement des ulcères gastriques, la dose recommandée est de 20 mg une fois par jour. Chez la plupart des patients, la guérison intervient dans les quatre semaines. Chez les patients présentant un ulcère gastrique qui répond faiblement, la dose recommandée est de 40 mg une fois par jour et la guérison est en général obtenue dans les huit semaines. Pour la prévention de la récurrence chez les patients souffrant d'un ulcère gastrique qui répond faiblement, la dose recommandée est de 20 mg une fois par jour.

Dans le traitement des ulcères gastriques et duodénaux associés aux AINS, la dose recommandée est de 20 mg une fois par jour. Chez la plupart des patients, la guérison intervient dans les quatre semaines. Pour la prévention des ulcères gastriques associés aux AINS ou des ulcères duodénaux chez les patients à risque (âge > 60 ans, antécédents d'ulcères gastriques et duodénaux ou de saignement gastro-intestinal supérieur), la dose recommandée est de 20 mg une fois par jour.

En ce qui concerne l'éradication de *H. pylori* dans l'ulcère peptique, plusieurs trithérapies (Losec plus deux antibiotiques) sont proposées. Ces dernières sont fondées sur des données établies et sont actuellement confirmées comme constituant les associations les plus efficaces; elles sont destinées à permettre des alternatives thérapeutiques en fonction des pratiques cliniques et des besoins locaux. Le choix des antibiotiques doit tenir compte de la tolérance individuelle du patient aux médicaments et doit se faire conformément aux schémas de résistance nationaux, régionaux et locaux et aux directives de traitement. Le CHMP a considéré que les bithérapies sont moins efficaces que les trithérapies, mais qu'elles pouvaient être envisagées dans les cas où une hypersensibilité connue empêche l'utilisation de toute triple association.

Dans le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison, la dose doit être ajustée individuellement et le traitement sera poursuivi aussi longtemps qu'il sera cliniquement indiqué. La dose initiale recommandée est de 60 mg par jour. Tous les patients présentant un syndrome sévère et ayant

développé une réponse insuffisante à d'autres thérapies sont parvenus à un contrôle efficace et plus de 90 % des patients ont été maintenus à des doses de 20 à 120 mg par jour. Lorsque la dose dépasse 80 mg par jour, elle doit être répartie en deux prises par jour.

Posologie chez le patient pédiatrique: gélule et comprimé

Le CHMP a accepté les recommandations de dosage spécifique et de durée de traitement pour chacune des différentes indications chez les patients pédiatriques, tenant compte de l'âge des patients (≥ 1 an, ≥ 2 ans, enfants âgés de plus de 4 ans et adolescents) et de leur poids. Chez les enfants âgés de plus de 4 ans et les adolescents traités pour des ulcères duodénaux dus à *H. pylori*, le choix du traitement associé approprié doit tenir compte des recommandations officielles nationales, régionales et locales en ce qui concerne la résistance bactérienne, la durée du traitement et l'utilisation appropriée d'agents antibactériens.

Poudre pour perfusion et poudre pour injection

Le CHMP a considéré que les quatre formulations constituaient des alternatives à la thérapie orale chez les patients adultes, quand l'utilisation de médicaments par voie orale est inappropriée. Pour la plupart des indications, une dose de 40 mg par jour est recommandée, bien que, chez les patients souffrant du syndrome de *Zollinger-Ellison*, la dose initiale recommandée soit de 60 mg par jour. Le RCP contient également des recommandations pour les ajustements des doses et des conseils pratiques pour l'administration des formulations. L'expérience de l'utilisation des formulations intraveineuses de Losec chez les patients pédiatriques est limitée; aucune inquiétude spécifique en matière de sécurité n'est cependant prévue.

Populations spéciales: toutes formulations

Pour ce qui concerne les populations spéciales, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients présentant une insuffisance de la fonction rénale, car l'oméprazole est presque totalement métabolisé par le CYP450; l'insuffisance rénale n'a donc pas d'influence sur les propriétés pharmacocinétiques. Chez les patients insuffisants hépatiques, cependant, une dose quotidienne de 10 à 20 mg peut suffire. Chez les personnes âgées (de plus de 65 ans), aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

Rubrique 4.3 - Contre-indications

Il a été rapporté que l'oméprazole interagit avec certains médicaments antirétroviraux. Une augmentation du pH gastrique pendant le traitement par l'oméprazole peut modifier l'absorption, alors que d'autres mécanismes d'interaction possibles concernent la voie du CYP2C19. Le RCP mentionne donc que la co-administration d'atazanavir et de nelfinavir avec des inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas recommandée et que, dans le cas où la co-administration est jugée inévitable, il est recommandé de mettre en place une surveillance clinique étroite, associée à une augmentation de la dose de médicament antirétroviral, car les taux plasmatiques de nelfinavir et d'atazanavir sont diminués en cas de co-administration avec l'oméprazole. La co-administration avec le nelfinavir est contre-indiquée et celle avec l'atazanavir n'est pas recommandée.

Alors que les données de la littérature indiquent fortement qu'il n'y a pas de réactivité croisée entre les différents benzimidazoles substitués, il existe des données faisant état d'une suspicion de réactivité croisée. En raison du risque potentiel élevé pour les patients, le CHMP a adopté une mention contre-indiquant l'utilisation chez les patients hypersensibles à l'oméprazole, aux benzimidazoles substitués ou à l'un des autres composants.

Rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une mise en garde relative au fait que le statut de *H. pylori* doit être déterminé avant le traitement a été incluse dans le RCP. Le recours à l'utilisation de l'endoscopie et/ou de la radiographie en cas

d'ulcères induits par l'acide n'est plus nécessaire selon les pratiques actuelles et ces techniques ne sont donc pas mentionnées. Il a été inséré une formule concernant l'augmentation ou la diminution potentielle de l'absorption de substances actives, quand cette dernière dépend du pH gastrique, en raison d'une baisse de l'acidité intragastrique. Le RCP mentionne également que le rapport bénéfice-risque du traitement par l'oméprazole dans le cadre du maintien doit être constamment réévalué et que les patients doivent rester sous surveillance régulière, en particulier au-delà d'une période de traitement d'un an.

Le CHMP a considéré que la survenue plus fréquente d'infections gastro-intestinales bactériennes en raison de la baisse de l'acidité gastrique doit être indiquée dans le RCP. *Salmonella* et *Campylobacter* font l'objet d'une mention, mais celle d'infections par *C. difficile* a été retirée, car les données disponibles n'ont pas établi une relation causale possible entre l'infection par *C. difficile* et l'utilisation d'IPP.

Le CHMP était d'avis qu'une inhibition prolongée de la sécrétion d'acide par des IPP peut favoriser la malabsorption de la vitamine B12 et a inséré une mise en garde indiquant que l'oméprazole peut réduire l'absorption de la vitamine B12 et que cela doit être pris en compte chez les patients sous traitement de longue durée.

Le CHMP a évalué l'interaction potentielle oméprazole-clopidogrel et a considéré qu'une mise en garde est justifiée, au vu de la gravité potentielle des événements indésirables observés. Après consultation du sous-groupe «cardiovasculaire» du groupe de travail sur l'efficacité, le CHMP a confirmé qu'une interaction de nature pharmacocinétique et pharmacodynamique entre les inhibiteurs du CYP2C19 et le clopidogrel est observée, bien que l'implication clinique de cette observation ne soit pas claire. Le RCP mentionne donc que l'oméprazole est un inhibiteur du CYP2C19 et que des données contradictoires ont été rapportées, issues d'études observationnelles et cliniques portant sur les implications cliniques de l'interaction pharmacocinétique/pharmacodynamique en termes d'événements cardiovasculaires majeurs. L'utilisation concomitante de l'oméprazole et du clopidogrel est donc déconseillée.

Rubrique 4.5 - Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions - toutes formulations

Cette rubrique a été réécrite dans un style plus convivial en groupant les interactions possibles, en renforçant la visibilité des conséquences cliniques les plus graves et en indiquant l'ampleur des effets d'interaction. L'interaction avec le tacrolimus et la phénytoïne a été conservée et une surveillance des patients a été recommandée, mais une interaction avec le méthotrexate a été considérée comme non justifiée. L'utilisation concomitante avec le posaconazol et l'erlotinib doit être évitée.

Rubrique 4.6: Grossesse et allaitement - toutes formulations

Le CHMP a considéré qu'il y a suffisamment d'informations sur l'expérience chez l'homme pour affirmer que l'excrétion de l'oméprazole dans le lait est faible et qu'il est improbable qu'elle ait un effet sur l'enfant. Des données d'études épidémiologiques sur l'utilisation de Losec pendant la grossesse n'indiquent aucun effet indésirable et le CHMP a estimé que l'oméprazole peut être utilisé pendant la grossesse.

Rubrique 4.7: Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines - toutes formulations

Le CHMP a noté que, même s'il est peu probable que Losec modifie l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, il a été observé des sensations vertigineuses et des troubles de la vision lors de l'utilisation de Losec et il a mentionné que les patients ressentant ces effets indésirables du médicament ne doivent pas conduire des véhicules, ni utiliser des machines.

Rubrique 4.8 - Effets indésirables

Les effets indésirables du médicament identifiés ou suspectés sont répertoriés dans cette rubrique. Aucun d'entre eux ne s'est avéré dose-dépendant et les réactions sont classées en fonction de leur fréquence. Le RCP indique que, pour les formulations comprimé et gélule, l'expérience en matière de sécurité de l'essai clinique montre que le profil d'événements indésirables chez les enfants jusqu'à l'âge de 16 ans est en général le même que chez les adultes dans le traitement de courte durée tout comme de longue durée et qu'il n'y a pas de données à long terme relatives aux effets sur la puberté et la croissance.

Rubrique 4.9 - Surdosage

Aucune conséquence grave n'a été signalée après des surdosages en oméprazole et aucun traitement spécifique n'a donc été nécessaire ou pourrait être recommandé. La mention de «traitement symptomatique» donne quelques indications au médecin sur la manière de gérer un surdosage. Une mention supplémentaire a été insérée pour les formulations pour perfusion et pour injection, indiquant que, sur la base d'essais cliniques, des surdoses n'ont entraîné aucune réaction indésirable dose-dépendante.

Rubrique 5.1: Propriétés pharmacodynamiques

Le CHMP a examiné le lien entre l'oméprazole et la survenue de fractures osseuses/de la hanche chez les personnes âgées, notamment dans la population atteinte d'ostéoporose. Le CHMP a considéré que les informations actuellement disponibles ne sont pas suffisantes pour inclure une mise en garde dans le RCP; toutefois, au regard des inquiétudes soulevées, le résultat de l'étude épidémiologique proposée par le TAMM portant sur le risque de chutes et de fractures sera évalué, afin de déterminer quelles en sont les implications pour le RCP de Losec.

Rubrique 5.2 - Propriétés pharmacocinétiques

Le CHMP a pris note des données montrant que l'oméprazole n'augmente ni l'incidence ni la gravité des effets indésirables dans la population présentant une insuffisance métabolique et a considéré que bien que ces personnes présentent une ASC moyenne 5 à 10 fois plus élevée que les sujets ayant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle, il n'y a aucune preuve que les patients présentant une insuffisance de la fonction métabolique du CYP2C19 aient un risque accru lorsqu'ils sont traités par l'oméprazole aux doses recommandées.

PRESENTATIONS DELIVREES SANS ORDONNANCE: LOSEC 10 ET 20 MG COMPRIMES

Le traitement initial du RGO est pris en charge selon une approche basée sur les symptômes; une étude empirique de la suppression de la production d'acide peut être utilisée. Des symptômes répondant de façon adéquate à un supprimeur de la production d'acide et réapparaissant après l'arrêt du traitement permettent de poser un diagnostic de RGO. Le CHMP a considéré que les informations scientifiques fournissent une démonstration suffisante de l'efficacité de l'oméprazole dans le traitement des brûlures d'estomac et du reflux d'acide et sa supériorité par rapport au placebo, en particulier pour l'utilisation sans ordonnance à court terme de 20 mg par jour. De même, le CHMP a considéré que la littérature et l'expérience post-commercialisation à long terme apportent suffisamment de preuves que l'oméprazole 20 mg par jour est une posologie sûre sur une période de 14 jours. Le statut légal de Losec en tant que «médicament non soumis à prescription médicale» a été considéré comme conforme à la directive de la CE sur le changement de classification en matière de délivrance d'un médicament à usage humain. Le profil de sécurité connu de l'oméprazole confirme l'absence de danger direct ou indirect pour la santé humaine et les mesures de précaution limitant l'utilisation à un traitement de deux semaines sont considérées comme acceptables. Le CHMP a conclu que l'oméprazole est un médicament approprié pour soulager les brûlures d'estomac et la régurgitation acide dans le cadre d'une délivrance sans ordonnance, sous réserve que le patient respecte le dosage recommandé et en fasse un usage correct, comme indiqué dans le RCP et la notice destinée au patient.

Harmonisation du RCP et de la notice pour le produit délivré sans ordonnance

De façon générale, le RCP et la notice de la présentation de Losec disponible sans ordonnance ont été alignés sur ceux des produits délivrés uniquement sur ordonnance. Concernant la rubrique 4.1, le CHMP a adopté l'indication harmonisée suivante:

«Losec comprimé gastro-résistant est indiqué dans le traitement des symptômes de reflux (p. ex. brûlures d'estomac, régurgitation acide) chez les adultes»

Le CHMP a constaté que des données d'étude ont montré que la posologie de 20 mg une fois par jour produit une inhibition plus prononcée et plus constante que les doses plus faibles et a donc accepté une dose journalière maximale de 20 mg. L'automédication doit se limiter à une période maximale de 14 jours et il doit être conseillé au patient de consulter un médecin si les symptômes persistent. Les patients présentant une insuffisance de la fonction hépatique doivent demander conseil à un médecin avant de prendre Losec. Le soulagement des symptômes après le début du traitement par l'IPP peut prendre du temps; il a donc également été ajouté une mention informant les patients que 2 à 3 jours peuvent être nécessaires avant qu'ils ressentent une amélioration des symptômes. Conformément à cette indication, ce produit ne doit pas être utilisé chez les enfants.

Des informations sur la nécessité d'une surveillance régulière, dès lors que la durée du traitement dépasse un an, ont été insérées et les patients présentant à long terme des symptômes récurrents d'indigestion ou de brûlures d'estomac doivent consulter leur médecin à intervalles réguliers, en particulier les patients de plus de 55 ans, car l'âge est un facteur de risque pour le développement de troubles gastriques. Il est également conseillé aux patients de consulter un médecin s'ils ont eu antérieurement un ulcère gastrique ou ont subi une intervention chirurgicale gastro-intestinale, en cas de jaunisse, d'insuffisance hépatique ou de maladie du foie et s'ils sont sous traitement symptomatique permanent d'une indigestion ou de brûlures d'estomac depuis 4 semaines ou plus. Les patients sont également informés qu'il ne faut pas prendre de l'oméprazole en tant que médicament préventif. En ce qui concerne l'interaction avec le clopidogrel, comme pour la recommandation relative au médicament délivré uniquement sur ordonnance, les patients qui prennent du clopidogrel doivent le préciser à leur médecin ou pharmacien.

QUALITÉ – MODULE 3

Le TAMM a soumis une proposition d'harmonisation du module «Qualité». Les harmonisations proposées concernent principalement le produit médicamenteux et le TAMM a présenté des informations satisfaisantes sur l'apparence, les polymorphismes, les spécifications et la stabilité des substances médicamenteuses (oméprazole magnésium pour les comprimés MUPS, oméprazole pour les gélules et oméprazole sodium pour les formulations pour injection et perfusion). Des informations appropriées sur le produit médicamenteux ont également été fournies et couvraient l'apparence physique, la fabrication, la spécification, la stabilité, la durée de conservation et le stockage. Cependant, plusieurs clarifications ont été demandées, essentiellement en ce qui concerne la fabrication, le contrôle du produit médicamenteux, le système de fermeture du contenant et les rubriques relatives à la stabilité, pour toutes les formulations. Se fondant sur l'examen des données et tenant compte des engagements pris par le TAMM de soumettre une mise à jour du module 3 en mai 2010, le CHMP a adopté un module 3 harmonisé.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE

En conclusion, sur la base de l'évaluation de la proposition et des réponses du TAMM et suite aux discussions menées en son sein, le CHMP a adopté des lots harmonisés de documents d'informations sur le produit pour les différentes présentations de Losec et noms associés, tenant compte des formes pharmaceutiques et faisant la différence entre les présentations délivrées uniquement sur ordonnance et celles disponibles sans ordonnance. En particulier, les indications et les recommandations concernant la posologie qui leur est associée ont été harmonisées. Un module 3 harmonisé a également été adopté. Les engagements pris par le TAMM ont été approuvés, tels que précisés dans la lettre

d'engagement datée du 14 décembre 2009. Sur la base des éléments ci-dessus, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque de Losec est favorable et que les documents harmonisés d'informations sur le produit peuvent être approuvés.

Considérant que

- l'objet de la saisine était l'harmonisation du résumé des caractéristiques des produits, de l'étiquetage et de la notice;

- le résumé des caractéristiques des produits, l'étiquetage et la notice proposés par le titulaire des autorisations de mise sur le marché ont été évalués sur la base de la documentation présentée et de la discussion scientifique menée en son sein,

le CHMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques des produits, l'étiquetage et la notice figurent dans l'annexe III pour Losec et les noms associés (voir annexe I). Les conditions des autorisations de mise sur le marché sont exposées dans l'annexe IV.