

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE
BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN LOSEC EN AANVERWANTE NAMEN (ZIE BIJLAGE I)

Losec (omeprazol) werd opgenomen in de lijst geneesmiddelen voor harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken en er werd een verwijzing in gang gezet om de verschillen weg te nemen en de nationaal goedgekeurde samenvattingen van de productkenmerken in heel Europa te harmoniseren. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen nam bovendien de gelegenheid te baat om module 3 te harmoniseren. Het bereik van de verwijzing omvatte alle vergunningen, zowel voor de receptplichtige (uitsluitend op recept verkrijgbare, UR) als de niet receptplichtige (vrij verkrijgbare) formuleringen. Op dit moment zijn er vier verschillende toedieningsvormen van Losec op de markt: maagsapresistente tabletten, capsules, poeder voor oplossing voor infusie en poeder voor oplossing voor injectie. Losec MUPS (multiple unit pellet system) -tabletten zijn ook vrij verkrijgbaar. De vergunninghouder stelde vijf afzonderlijke samenvattingen van de productkenmerken voor: één voor de capsules van 10 mg, 20 mg en 40 mg, één voor de tabletten van 10 mg, 20 mg en 40 mg tabletten, één voor 40 mg poeder voor oplossing voor infusie, één voor 40 mg poeder voor oplossing voor injectie en één voor de vrij verkrijgbare tabletten van 10 mg en 20 mg. Met dit voorstel hebben alleen tabletten en capsules dezelfde indicaties voor alle sterkten (bio-equivalentie tussen de tabletten en de capsules van dezelfde sterkte is bewezen), evenals de oplossingen voor infusie en voor injectie. De samenvatting van de productkenmerken van het vrij verkrijgbare geneesmiddel wijkt het sterkst af wat betreft de rubrieken met de indicaties, dosering en waarschuwingen.

Omeprazol is een gesubstitueerde benzimidazol die behoort tot de therapeutische categorie van de protonpompremmers. Het wordt toegediend als een prodrug en remt specifiek en dosisafhankelijk het maagenzym H⁺/K⁺-ATP-ase (protonpomp) en daardoor het H⁺-iontransport tot naar het lumen, dat verantwoordelijk is voor de zuursecretie in de pariëtale cellen van de maag.

RECEPTPLICHTIGE PRODUCTVORMEN

Rubriek 4.1 - Therapeutische indicaties voor volwassenen – capsules en tabletten

Rekening houdend met de huidige nationale samenvattingen van de productkenmerken en de wetenschappelijke kennis, beoordeelde het CHMP het voorstel van de vergunninghouder en besprak het de indicaties voor elke afzonderlijke aandoening. De profylactische toepassing van Losec, daar waar deze verschilde van de behandelingsindicaties, werd eveneens besproken en onderbouwd.

a) “Behandeling van symptomatische gastro-oesofageale refluxziekte (GERD)”

De vergunninghouder stelde voor zowel duodenum- als maagzweren te presenteren in afzonderlijke indicaties, los van de GERD-indicatie. Hoewel de definitie verschilt van wat typische refluxziekte is, wordt de term GERD in het algemeen gebruikt bij patiënten met verschijnselen die duiden op reflux of complicaties daarvan, maar niet noodzakelijkerwijs met oesofageale ontsteking. De hoofdverschijnselen van GERD zijn zuurbranden en reflux. De nieuwste richtsnoeren omvatten onder meer verschijnselen als de belangrijkste factor voor het vaststellen van GERD. De meest toegepaste en werkzame behandeling van peptische oesofagitis of symptomatische GERD is vermindering van de maagzuursecretie met H₂-blokkers of een protonpompremmer; daarom oordeelde het CHMP dat deze indicatie kon worden goedgekeurd.

b) “Behandeling van refluxoesofagitis” en “Langdurige behandeling van patiënten met genezen refluxoesofagitis”

Refluxoesofagitis is het gevolg van de combinatie van overmatig gastro-oesofageaal terugvloeien (reflux) van maagsap en verstoorde oesofageale afvoer van het refluxaat. De waarschijnlijkheid van het optreden van refluxverschijnselen of aantasting van het slokdarmepitheel is afhankelijk van een kwantitatieve afwijking van het aantal keer dat reflux optreedt en/of oesofageale blootstelling aan maagzuur. Behandeling van refluxoesofagitis omvat vermindering van de zuurproductie.

Protonpompremmers worden momenteel beschouwd als de meest werkzame behandeling voor refluxoesofagitis. Het CHMP was dan ook van oordeel dat deze indicatie kon worden goedgekeurd.

c) *“Behandeling van duodenumzweren” en “Preventie van recidief van duodenumzweren”*

De indicatie bij *H. pylori*-negatieve zweren werd losgekoppeld van de indicatie met gelijktijdige infectie met *H. pylori*. Inzake de preventie van recidief van *H. pylori*-negatieve duodenumzweren werd de beschikbare literatuur bestudeerd. Bij de zogeheten ‘idiopathische zweren’ is de preventie van recidief van *H. pylori*-negatieve duodenum- en maagzweer geïndiceerd. Aangezien dergelijke zweren lastig te behandelen zijn en gepaard gaan met veelvuldiger en ernstiger complicaties, is het voorkómen van recidief een verstandige strategie. Het CHMP was van oordeel dat preventie van recidief van *H. pylori*-negatieve duodenumzweren voldoende is aangetoond en dat deze indicaties konden worden goedgekeurd.

d) *“Behandeling van maagzweren” en “Preventie van recidief van maagzweren”*

De indicaties van maagzweren werden losgekoppeld van die van duodenumzweren en van NSAID-gerelateerde en *H. pylori*-positieve zweren. Bij ouderen kunnen maagzweren proximaler zijn gelegen dan bij jongere patiënten. Proximale maagzweren zijn dikwijls groot, genezen vaak langzaam en zijn meer geneigd tot recidief. Dergelijke zweren gaan daarnaast gepaard met een hoge frequentie van potentieel fatale complicaties. Daarom is preventie van een maagzweerrecidief een verstandige strategie. Het CHMP was van oordeel dat de preventie van recidief van *H. pylori*-negatieve maagzweren voldoende is aangetoond en dat deze indicaties konden worden goedgekeurd.

e) *“Behandeling van NSAID-gerelateerde maag- en duodenumzweren” en “Preventie van NSAID-gerelateerde maag- en duodenumzweren bij risicopatiënten”*

Preventie van aan niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's) gerelateerde maagzweren, duodenumzweren of gastroduodenale erosie bij risicopatiënten en van zweervorming bij NSAID-gebruikers is een verstandige strategie, gezien de hoge en toenemende incidentie. Bij een groot aantal patiënten die NSAID's gebruiken, wordt op dit moment regelmatig gestart met preventie van zweren. De superieure werkzaamheid van protonpompremmers ten opzichte van H₂-antagonisten wat betreft genezing van aan NSAID's gerelateerde gastroduodenale zweren wanneer het gebruik van NSAID's niet kan worden gestaakt, is aangetoond. Protonpompremmers zijn ook effectief bij primaire preventie van NSAID-gerelateerde zweren. Het CHMP was van oordeel dat de preventie van NSAID-zweren voldoende is aangetoond en dat deze indicaties konden worden goedgekeurd. Peptische zweren (ulcera peptica) en erosies zijn echter verschillende klinische entiteiten. Peptische zweren gaan gepaard met een verhoogd risico van complicaties van het bovenste gedeelte van het maag-darmkanaal, zoals bloedingen, maar dit geldt mogelijk niet voor de oppervlakkige erosies die vaak worden waargenomen bij behandeling met NSAID's. Het CHMP was van oordeel dat op grond van de beschikbare gegevens niet kan worden beoordeeld of patiënten met alleen erosies baat hebben bij de behandeling met een protonpompremmer. Daarom werd de vermelding erosies uit de indicatie verwijderd.

f) *“In combinatie met geschikte antibiotica, eradicatie van Helicobacter pylori (H. pylori) bij peptische zweren”*

Het CHMP was van oordeel dat volgens vrijwel alle bestaande leidraden, alle patiënten met erosies of zweren gerelateerd aan infectie met *H. pylori* behandeling moeten ondergaan om de bacterie te elimineren. Deze aanbeveling is gebaseerd op overweldigende gegevens waaruit blijkt dat de genezing van *H. pylori*-infecties recidief van zweren en complicaties als bloeding vermindert. Aanvullende informatie over aanbevolen antibioticumcombinaties staat in rubriek 4.2. Het CHMP was van oordeel dat deze indicatie kon worden goedgekeurd.

g) Zuurgerelateerde dyspepsie

Het CHMP merkte op dat zuurbranden niet was opgenomen in de definitie van dyspepsie opgesteld door een internationale commissie van klinisch onderzoekers (Rome III-commissie). Daarnaast hebben H₂-receptorantagonisten een sneller optredend effect. Op grond van de Europese richtlijnen en literatuur, en in verband met het ontbreken van overtuigende onderzoeken met betrekking tot deze indicatie, werden deze indicatie en de bijbehorende dosering verwijderd uit de voorgestelde geharmoniseerde samenvatting van de productkenmerken.

h) “Behandeling van het Zollinger-Ellison-syndroom”

De indicatie voor de behandeling van het *Zollinger-Ellison-syndroom* is al in de hele EU geharmoniseerd en het CHMP was van oordeel dat deze indicatie kon worden goedgekeurd.

i) Patiënten met een verondersteld risico van aspiratie van de maaginhoud tijdens algehele anesthesie/profylaxe tegen maagzuur aspiratie

Het CHMP was van oordeel dat deze indicatie overeenkomt met die van chemische pneumonie (onder meer veroorzaakt door aspiratie van maagzuur). Deze indicatie wordt niet algemeen aanvaard en de toepassing van protonpompremmers bij de behandeling van chemische pneumonie wordt niet aanbevolen door de verschillende leidraden voor behandeling/preventie van deze vorm van pneumonie. De door de vergunninghouder overgelegde gegevens boden onvoldoende ondersteuning voor de geclaimde indicatie en hoewel er geen onverwachte of nieuwe bedenkingen ten aanzien van de veiligheid uit deze onderzoeken naar voren komen, was het CHMP van oordeel dat deze indicatie onaanvaardbaar is gezien de niet-aangetoonde werkzaamheid. De indicatie en de bijbehorende dosering werden uit de geharmoniseerde samenvatting van de productkenmerken verwijderd.

Rubriek 4.1 - Therapeutische indicaties voor pediatrische patiënten - capsules en tabletten

Het CHMP stemde in met de volgende indicaties bij pediatrische patiënten, overeenkomstig de resultaten van de gezamenlijke beoordeling van pediatrische gegevens binnen de EU:

Bij kinderen ouder dan 1 jaar en ≥ 10 kg

- *Behandeling van refluxoesofagitis*
- *Symptomatische behandeling van zuurbranden en zure reflux bij gastro-oesofageale refluxziekte*

Bij kinderen en adolescenten ouder dan 4 jaar

- *In combinatie met antibiotica bij de behandeling van duodenumzweer veroorzaakt door *H. pylori**

Rubriek 4.1 - Therapeutische indicaties voor volwassenen - poeder voor oplossing voor injectie en voor infusie.

De intraveneuze indicaties waren al grotendeels geharmoniseerd. Na de bespreking van de verschillende bestaande teksten in de nationale samenvattingen van de productkenmerken en de constatering dat de ervaring met de toepassing van intraveneuze formuleringen van Losec bij pediatrische patiënten beperkt is, heeft het CHMP de volgende geharmoniseerde indicaties bij volwassenen goedgekeurd voor Losec voor intraveneus gebruik, als een alternatief voor orale behandeling:

- *Behandeling van duodenumzweren*
- *Preventie van recidief van duodenumzweren*
- *Behandeling van maagzweren*
- *Preventie van recidief van maagzweren*
- *In combinatie met geschikte antibiotica eradicaatie van *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) bij peptische zweren*
- *Behandeling van NSAID-gerelateerde maag- en duodenumzweren*
- *Preventie van NSAID-gerelateerde maag- en duodenumzweren bij risicopatiënten*
- *Behandeling van refluxoesofagitis*
- *Langdurige behandeling van patiënten met genezen refluxoesofagitis*
- *Behandeling van symptomatische gastro-oesofageale refluxziekte*
- *Behandeling van het Zollinger-Ellison-syndroom*

Rubriek 4.2 - Dosering en wijze van toediening

Inzake de wijze van toediening van de capsules en tabletten bij patiënten met slikproblemen besloot het CHMP dat de capsule mag worden geopend en de inhoud doorgeslikt op grond van de in-vivo- (bio-equivalentie-) en in-vitro-onderzoeken naar de inname als gedispergeerde/gesuspenderde tabletten/granulaat van de orale farmaceutische vormen. Ook kunnen patiënten op de capsule zuigen en de korrels met water doorslikken. Het CHMP was het ermee eens dat uit de beschikbare gegevens over toediening van de MUPS-tablet blijkt dat onmiddellijk na een vetrijk ontbijt de absorptie van omeprazol vertraagd en verminderd is. Hoewel deze interactie met voedsel waarschijnlijk niet van klinische betekenis is, rechtvaardigt het de aanbeveling dat Losec bij voorkeur zonder voedsel moet worden ingenomen.

Dosering voor volwassenen: capsule en tablet

Voor de behandeling van symptomatische gastro-oesofageale refluxziekte is de aanbevolen dosis 20 mg eenmaal daags. Het is mogelijk dat patiënten voldoende reageren op 10 mg per dag. Daarom moet individuele dosisaanpassing worden overwogen. Als na vier weken behandeling met 20 mg per dag geen controle van de verschijnselen is bereikt, wordt nader onderzoek aanbevolen.

Voor de behandeling van refluxoesofagitis is de aanbevolen dosis 20 mg eenmaal daags. Bij de meeste patiënten treedt genezing binnen vier weken op. Bij patiënten met ernstige oesofagitis wordt 40 mg eenmaal daags aanbevolen en genezing wordt gewoonlijk binnen acht weken bereikt. Voor de langdurige behandeling van patiënten met genezen refluxoesofagitis is de aanbevolen dosis 10 mg eenmaal daags.

Voor de behandeling van duodenumzweren is de aanbevolen dosis 20 mg eenmaal daags. Bij de meeste patiënten treedt genezing binnen twee weken op. Bij patiënten met een slecht reagerende duodenumzweer wordt 40 mg eenmaal daags aanbevolen en genezing wordt gewoonlijk binnen vier weken bereikt. Voor de preventie van recidief van duodenumzweer bij *H. pylori*-negatieve patiënten of wanneer *H. pylori*-eradicatie niet mogelijk is, is de aanbevolen dosis 20 mg eenmaal daags.

Voor de behandeling van maagzweren is de aanbevolen dosis 20 mg eenmaal daags. Bij de meeste patiënten treedt genezing binnen vier weken op. Bij patiënten met een slecht reagerende maagzweer wordt 40 mg eenmaal daags aanbevolen en genezing wordt gewoonlijk binnen acht weken bereikt. Voor de preventie van recidief bij patiënten met slecht reagerende maagzweren is de aanbevolen dosis 20 mg eenmaal daags.

Voor de behandeling van NSAID-gerelateerde maag- en duodenumzweren is de aanbevolen dosis 20 mg eenmaal daags. Bij de meeste patiënten treedt genezing binnen vier weken op. Voor de preventie van NSAID-gerelateerde maagzweren of duodenumzweren bij risicopatiënten (leeftijd > 60 jaar, voorgeschiedenis van maag- en duodenumzweren of bloeding van het bovenste gedeelte van het maag-darmkanaal) is de aanbevolen dosis 20 mg eenmaal daags.

Ten aanzien van de eradicatie van *H. pylori* bij peptische zweren wordt een aantal tripeltherapieën (Losec plus twee antibiotica) voorgesteld. Deze zijn gebaseerd op bestaande gegevens en worden op dit moment bevestigd als de werkzaamste combinaties, en hebben als doel behandelingsalternatieven mogelijk te maken overeenkomstig de lokale behoeften en klinische praktijk. Bij de selectie van antibiotica moet rekening worden gehouden met de geneesmiddeltolerantie van de individuele patiënt en de keuze dient overeenkomstig nationale, regionale en lokale resistentiepatronen en behandelingsrichtlijnen te geschieden. Het CHMP was van oordeel dat tweeledige behandelingen minder werkzaam zijn dan tripeltherapieën, maar dat deze dienen te worden overwogen in gevallen waarin bekende overgevoeligheid toepassing van een drievoudige combinatie uitsluit.

Voor de behandeling van het Zollinger-Ellison-syndroom moet de dosis afzonderlijk worden ingesteld en behandeling worden voortgezet afhankelijk van het klinische beeld. De aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 60 mg per dag. Alle patiënten met ernstige ziekte en een ontoereikende respons op andere behandelingen zijn effectief onder controle gebracht en meer dan 90% van de patiënten bleef doses van 20-120 mg per dag gebruiken. Wanneer de dagdosis 80 mg overschrijdt, dient deze te worden verdeeld over twee giften per dag.

Dosering bij pediatrische patiënten: capsule en tablet

Het CHMP stemde in met aanbevelingen voor een specifieke dosering en behandelingsduur voor elke afzonderlijke indicatie bij pediatrische patiënten, waarbij rekening wordt gehouden met de leeftijd van de patiënten (≥ 1 jaar, ≥ 2 jaar en kinderen en adolescenten ouder dan 4 jaar) en het gewicht. Voor kinderen en adolescenten ouder dan 4 jaar die worden behandeld voor duodenumzweren veroorzaakt door *H. pylori*, moet bij de selectie van de juiste combinatiebehandeling rekening worden gehouden met de nationale, regionale en lokale leidraad inzake bacteriële resistentie, behandelingsduur en juiste toepassing van antibacteriële middelen.

Poeder voor oplossing voor injectie en voor infusie

Het CHMP was van oordeel dat de i.v. formuleringen alternatieven zijn voor orale behandeling bij volwassen patiënten in gevallen dat de toepassing van orale geneesmiddelen niet in aanmerking komt. Voor de meeste indicaties wordt een dagdosis van 40 mg aanbevolen, hoewel bij patiënten met het *Zollinger-Ellison* Syndroom de aanbevolen aanvangsdosis 60 mg per dag is. De samenvatting van de productkenmerken biedt ook een leidraad voor dosisaanpassingen en praktisch advies voor de toediening van de formuleringen. Ervaring met de toepassing van intraveneuze formuleringen van Losec bij pediatriche patiënten is beperkt, al worden er geen specifieke problemen met betrekking tot de veiligheid verwacht.

Speciale populaties: alle toedieningsvormen

Wat speciale populaties betreft, is dosisaanpassing niet nodig bij patiënten met verminderde nierfunctie, aangezien omeprazol vrijwel volledig door CYP450 wordt omgezet en nierfunctiestoornis dus geen invloed heeft op de farmacokinetiek. Bij patiënten met een verminderde leverfunctie daarentegen kan een dagdosis van 10-20 mg voldoende zijn. Voor ouderen (> 65 jaar) is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

Rubriek 4.3 – Contra-indicaties

Er zijn meldingen geweest van interactie van omeprazol met antiretrovirale geneesmiddelen. Stijging van de pH in de maag tijdens behandeling met omeprazol kan de absorptie beïnvloeden, terwijl andere mogelijke interactiemechanismen verlopen via CYP2C19. In de samenvatting van de productkenmerken staat dan ook vermeld dat gelijktijdige toediening van atazanavir en nelfinavir met protonpompremmers niet wordt aanbevolen en dat als gelijktijdige toediening als onvermijdelijk wordt beoordeeld, nauwgezette klinische monitoring wordt aanbevolen naast een verhoging van de dosis van het antiretrovirale middel, aangezien de plasmaspiegels van nelfinavir en atazanavir dalen bij gelijktijdige toediening met omeprazol. Gelijktijdige toediening van nelfinavir is gecontra-indiceerd, gelijktijdige toediening van atazanavir wordt niet aanbevolen.

Hoewel literatuurgegevens sterke aanwijzingen geven dat er geen sprake is van kruisreactiviteit tussen de verschillende gesubstitueerde benzimidazolen, zijn er ook gegevens die duiden op vermoede kruisreactiviteit. Vanwege het hoge potentiële risico voor patiënten keurde het CHMP een verklaring goed inzake een contra-indicatie voor toepassing bij patiënten die overgevoelig zijn voor omeprazol, gesubstitueerde benzimidazolen of voor een van de hulpstoffen.

Rubriek 4.4 - Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In de samenvatting van de productkenmerken werd een waarschuwing opgenomen dat vóór aanvang van de behandeling de *H. pylori*-status moet worden vastgesteld. Volgens de huidige praktijk is de toepassing van endoscopie en/of röntgenopname bij zuurgerelateerde zweren is niet langer noodzakelijk. Deze procedures worden dan ook weggelaten. Er werd een verklaring opgenomen over de in potentie verhoogde of verlaagde absorptie van werkzame stoffen met een pH-afhankelijke absorptie als gevolg van verhoogde intragastrische zuurgraad (pH-waarde). De samenvatting van de productkenmerken vermeldt daarnaast dat de baten-risicoverhouding van onderhoudsbehandeling met

omeprazol voortdurend moet worden herbeoordeeld en dat regelmatig toezicht op patiënten nodig is, met name wanneer een behandelperiode van 1 jaar wordt overschreden.

Het CHMP was van oordeel dat het verhoogde optreden van gastro-intestinale bacteriële infecties als gevolg van een verhoogde zuurgraad (pH-waarde) moet worden vermeld in de samenvatting van de productkenmerken. Salmonella en Campylobacter worden genoemd. De vermelding van infecties met *C. difficile* werd echter verwijderd, omdat de beschikbare gegevens geen mogelijk oorzakelijk verband tussen *C. difficile*-infectie en het gebruik van protonpompremmers legden.

Het CHMP was van oordeel dat langdurige zuurremming door protonpompremmers vitamine B12-malabsorptie kan bevorderen en voegde een waarschuwing toe dat omeprazol de absorptie van vitamine B12 kan verminderen en dat hiermee rekening moet worden gehouden bij patiënten die langdurig met het middel worden behandeld.

Het CHMP beoordeelde de potentiële interactie tussen omeprazol en clopidogrel en was van oordeel dat een waarschuwing geboden is, gezien de potentiële ernst van de waargenomen ongewenste voorvallen. Na raadpleging van de cardiovasculaire subgroep van de werkgroep Werkzaamheid bevestigde het CHMP dat een farmacokinetische en farmacodynamische interactie tussen CYP2C19-remmers en clopidogrel is waargenomen, hoewel de klinische implicatie van deze bevinding niet duidelijk is. De samenvatting van de productkenmerken vermeldt dan ook dat omeprazol een CYP2C19-remmer is en dat er sprake is van inconsistente gegevens afkomstig uit observationeel en klinisch onderzoek naar de klinische implicaties van de farmacokinetische/farmacodynamische interactie in termen van ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen. Gelijktijdig gebruik van omeprazol en clopidogrel wordt dan ook afgeraden.

Rubriek 4.5 – Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie – alle toedieningsvormen

Deze rubriek werd in een lezersvriendelijker stijl herschreven door de mogelijke interacties zo te groeperen dat de ernstigste klinische gevolgen meer in het oog springen en de ernst van de interactie-effecten duidelijk wordt. De interactie met tacrolimus en fenytoïne werd gehandhaafd en monitoring werd aanbevolen, maar een interactie met methotrexaat werd als ongerechtvaardigd beoordeeld. Gelijktijdig gebruik met posaconazol en erlotinib dient te worden vermeden.

Rubriek 4.6: Zwangerschap en borstvoeding – alle toedieningsvormen

Het CHMP was van oordeel dat er voldoende informatie is over ervaring bij de mens om te verklaren dat de uitscheiding van omeprazol in moedermelk gering is en waarschijnlijk geen invloed heeft op het kind. Gegevens afkomstig van epidemiologische onderzoeken naar de toepassing van Losec tijdens de zwangerschap duiden niet op bijwerkingen en het CHMP was van oordeel dat omeprazol tijdens de zwangerschap kan worden gebruikt.

Rubriek 4.7: Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen – alle toedieningsvormen

Het CHMP merkte op dat, hoewel het onwaarschijnlijk is dat Losec de rijvaardigheid of het vermogen machines te bedienen beïnvloedt, er bij het gebruik van Losec wel duizeligheid en problemen met het gezichtsvermogen zijn waargenomen, en stelde dat patiënten met deze bijwerkingen geen voertuigen mogen besturen of machines bedienen.

Rubriek 4.8 - Bijwerkingen

In deze rubriek worden gesignaleerde of vermoede bijwerkingen opgesomd. Geen van deze bijwerkingen bleek dosisgerelateerd en de reacties worden ingedeeld afhankelijk van de frequentie. De samenvatting van de productkenmerken vermeldt dat voor de tablet- en capsuleformuleringen in klinisch onderzoek de ervaringen ten aanzien van de veiligheid laten zien dat het bijwerkingenprofiel bij kinderen tot 16 leeftijd bij kortdurende en langdurige behandeling in het algemeen gelijk is aan dat voor volwassenen en dat er geen langetermijngegevens zijn over de effecten op puberteit en groei.

Rubriek 4.9 - Overdosering

Er zijn geen meldingen geweest van ernstige gevolgen na overdosering van omeprazol; er is dus geen specifieke behandeling nodig geweest en er kan er ook geen worden aanbevolen. De vermelding “symptomatische behandeling” biedt de arts een zekere leidraad voor wat te doen bij een overdosis. Er werd een aanvullende verklaring toegevoegd voor de toedieningsvormen voor infusie en injectie die luidde dat op grond van klinische onderzoeken buitensporige doses niet hebben geleid tot dosisgerelateerde bijwerkingen.

Rubriek 5.1: Farmacodynamische eigenschappen

Het CHMP besprak het verband tussen omeprazol en het optreden van een botfractuur/heupfractuur bij ouderen, met name bij de populatie met osteoporose. Het CHMP was van oordeel dat de op dit moment beschikbare informatie onvoldoende is voor een waarschuwing in de samenvatting van de productkenmerken. In verband met de opgeworpen bedenkingen zal de uitkomst van het door de vergunninghouder voorgenomen epidemiologische onderzoek naar het risico van valincidenten en fracturen echter worden beoordeeld om te bepalen wat de implicaties zijn voor de samenvatting van de productkenmerken van Losec.

Rubriek 5.2 – Farmacokinetische eigenschappen

Het CHMP nam kennis van gegevens waaruit bleek dat omeprazol niet verantwoordelijk is voor een toegenomen incidentie of ernst van de bijwerkingen in de populatie ‘*poor metabolisers*’ en was van oordeel dat, hoewel ‘*poor metabolisers*’ een 5 tot 10 maal hogere gemiddelde AUC hebben dan proefpersonen met een functioneel CYP2C19-enzym, er geen bewijs is dat ‘*poor metabolisers*’ met een niet-functioneel CYP2C19 een verhoogd risico hebben bij behandeling met omeprazol in de aanbevolen doses.

VRIJ VERKRIJGBARE PRODUCTVORMEN: LOSEC TABLETTEN VAN 10 MG EN 20 MG (VRIJ VERKRIJGBAAR)

Initiële GERD-behandeling vindt plaats aan de hand van een op verschijnselen gebaseerde benadering; er kan empirisch worden geprobeerd de zuurproductie te onderdrukken. Bij verschijnselen die voldoende reageren op een zuurremmer en die na stopzetting terugkomen, kan de diagnose GERD worden gesteld. Het CHMP was van oordeel dat de beschikbare wetenschappelijke informatie de werkzaamheid van omeprazol bij de behandeling zuurbranden en zure reflux, evenals de superioriteit ten opzichte van placebo voldoende aantoont, in het bijzonder voor kortdurend gebruik van het vrij verkrijgbare geneesmiddel in een dosis van 20 mg per dag. Zo oordeelde het CHMP ook dat er voldoende bewijs is afkomstig uit de literatuur en door langdurige ervaring na het in de handel brengen dat omeprazol 20 mg per dag een veilige dosering voor 14 dagen is. De wettelijke status van Losec als een “niet aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel” werd beoordeeld als zijnde

overeenkomstig de “Guideline on changing the classification for the supply of a medicinal product for human use” (richtsnoer voor wijziging van de classificatie van een geneesmiddel voor menselijk gebruik) van de EC. Het bekende veiligheidsprofiel van omeprazol bevestigt de afwezigheid van een direct of indirect gevaar voor de gezondheid bij de mens, en de voorzorgsmaatregelen die het gebruik beperken tot behandeling gedurende 2 weken, worden als aanvaardbaar beoordeeld. Het CHMP concludeerde dat omeprazol in de setting van vrij verkrijgbare geneesmiddelen geschikt is voor de verlichting van brandend maagzuur en zure reflux, mits de patiënt zich houdt aan de aanbevolen dosering en het correcte gebruik, overeenkomstig de instructies van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter voor de patiënt.

Harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter voor het vrij verkrijgbare geneesmiddel

In het algemeen werden de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter van de vrij verkrijgbare presentatie van Losec op één lijn gebracht met die van de receptplichtige geneesmiddelen. Ten aanzien van rubriek 4.1 keurde het CHMP de volgende geharmoniseerde indicatie goed:

“Losec maagsapresistente tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van refluxverschijnselen (bijv. zuurbranden, zure reflux) bij volwassenen”

Het CHMP merkte op dat uit onderzoeksgegevens bleek dat 20 mg eenmaal daags een uitgesproken en consistentere remming veroorzaakt dan de lagere doses en keurde daarom een maximale dagdosis van 20 mg goed. Zelfbehandeling dient beperkt te blijven tot een periode van maximaal 14 dagen en de patiënt moet worden geïnstrueerd een arts te raadplegen als de verschijnselen aanhouden. Patiënten met een verminderde leverfunctie moeten advies inwinnen bij een arts voor ze Losec innemen. Na aanvang van de behandeling met protonpompremmers kan het kan enige tijd duren voor er verlichting van de verschijnselen optreedt. Daarom werd een verklaring voor patiënten opgenomen dat het 2-3 dagen kan duren voor symptoomverbetering optreedt. Overeenkomstig de indicatie mag dit geneesmiddel niet worden gebruikt bij kinderen.

Er werd informatie toegevoegd over de noodzaak van regelmatige controle bij overschrijding van een behandelperiode van één jaar en patiënten met gedurende lange tijd terugkerende verschijnselen van indigestie of brandend maagzuur moeten regelmatig naar hun arts gaan, met name patiënten ouder dan 55 jaar, aangezien het toenemen van de leeftijd een risicofactor is voor het optreden van maagaandoeningen. Patiënten worden daarnaast geïnstrueerd een arts te raadplegen als bij hen al eerder sprake is geweest van een maagzweer of chirurgie van het maag-darmkanaal, in geval van geelzucht, leverfunctiestoornis of leveraandoening en als ze gedurende 4 of meer weken ononderbroken symptomatisch worden behandeld tegen indigestie of brandend maagzuur. Patiënten worden tevens geïnstrueerd omeprazol niet als preventieve medicatie in te nemen. Wat betreft de interactie met clopidogrel moeten patiënten, overeenkomstig de aanbeveling voor de receptplichtige toepassing, hun arts of apotheker met name waarschuwen als ze dit middel gebruiken.

KWALITEIT – MODULE 3

De vergunninghouder diende een voorstel in voor harmonisatie van de module Kwaliteit. De voorgestelde harmonisaties betreffen voornamelijk het geneesmiddel en de vergunninghouder verstrekke bevredigende informatie over het uiterlijk, polymorfismen, specificaties en stabiliteit van de stoffen (omeprazolmagnesium voor de MUPS-tabletten, omeprazol voor de capsules en omeprazolnatrium voor de formuleringen voor injectie en infusie). Er werd eveneens passende informatie over het geneesmiddel verstrekt en het uiterlijk, de fabricage, specificatie, stabiliteit, houdbaarheid en opslag werden beschreven. Toch werd gevraagd voor alle formuleringen een aantal zaken te verduidelijken, met name de rubrieken over de fabricage, de controle van het geneesmiddel, het sluitsysteem van de verpakking en stabiliteit. Op grond van de beoordeling van gegevens en rekening houdend met de verplichtingen waaraan de vergunninghouder zal voldoen met de verstrekking van een bijgewerkte versie van module 3 in mei 2010, keurde het CHMP een geharmoniseerde module 3 goed.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE BIJSLUITER

Samenvattend kan worden gesteld dat, op grond van de beoordeling van het voorstel en de antwoorden van de vergunninghouder en na de besprekingen van het comité, het CHMP geharmoniseerde sets van de productinformatiedocumenten voor de verschillende productvormen van Losec en aanverwante namen goedkeurde, rekening houdend met de farmaceutische vormen en onderscheid makend tussen de receptplichtige en de vrij verkrijgbare productvormen. Met name de indicaties en de bijbehorende aanbevelingen voor de dosering werden geharmoniseerd. Ook een geharmoniseerde module 3 werd goedgekeurd. Verplichtingen van de vergunninghouder werden afgesproken, zoals vermeld in de garantieverklaring van 14 december 2009. Op grond van het bovengenoemde is het CHMP van oordeel dat de baten-risicoverhouding van Losec gunstig is en dat de geharmoniseerde productinformatiedocumenten kunnen worden goedgekeurd.

Overwegende dat

- het bereik van de verwijzing de harmonisatie betrof van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter;
- de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zoals voorgesteld door de vergunninghouders, zijn beoordeeld op grond van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke bespreking binnen het CHMP;

adviseerde het CHMP de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter voor Losec en aanverwante namen zijn weergegeven in bijlage III (zie bijlage I). De voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen staan vermeld in bijlage IV.