

Omeprazol

Synonym:

5-Methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridylmethylsulfanyl) benzimidazol

Handelspräparate:

Astra:

Antra MUPS 10 mg/20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten

Antra pro infusione Trockensubstanz

pharma-stern:

Gastroloc 20 mg magensaftresistente Kapseln

Vorkommen im Trinkwasser:

Über den Urin der Anwender gelangen alljährlich große Mengen der Reinsubstanz über das Abwasser in das Grundwasser und von dort in manches Trinkwasser.

Indikationen:

Zur Rezidivprophylaxe der Refluxösophagitis u. des Ulcus duodeni, Sodbrennen und saures Aufstoßen. Ulcus ventriculi, Refluxösophagitis, Zollinger-Ellison-Syndrom.

Kontraindikationen:

Darf in der Komb. mit Clarithromycin nicht gleichz. mit Terfenadin, Astemizol, Cisaprid od. Carbamazepin eingenommen bzw. bei Pat. mit mittelschwerer bis schwerer Leber- od. Nierenfunktionsstörung angewendet werden.

Toxizität:

Nebenwirkungen:

Gelegentl. Durchfall, Verstopfung, Blähungen, Übelkeit, Erbrechen. Sehr selten Mundtrockenheit, Entzündungen der Mundschleimhaut, Candidosen, Pankreatitiden. Bei gleichz. Einnahme von Clarithromycin wurde selten eine braunschwarze Verfärbung der Zunge beobachtet (reversibel). Äußerst selten Drüsenkörperzysten (reversibel), gelegentl. vorübergehende Veränd. d. Leberwerte (reversibel). Vereinzelt Leberentzündg. mit u. ohne Gelbsucht, Leberversagen, Enzephalopathie bei vorbesteh. schwerer Lebererkrankg. Vereinzelt Veränd. d. Blutbilds, reversible Thrombo- bzw. Leuko- od. Panzytopenie sowie Agranulozytose (Kausalzusammenhang mit Omeprazol ist nicht nachgewiesen). Gelegentl. Juckreiz, Hautausschlag, Haarausfall, Erythema multiforme, Photosensibilität, vermehrte Schweißneigung, Müdigkeit, Schlafstörungen, Schwindel, Kopfschmerzen.

Vereinzelt Verwirrheitszustände u. Halluzinationen, die überwiegend b. schwerkranken od. ält. Pat. auftraten, in extrem seltenen Fällen auch depressive od. aggressive Reaktionen. Gelegentl. Schleiersehen u. Geschmacksveränd. (reversibel). Sehr selten Hörstörungen bis hin zum Hörverlust. Auf Grund von Einzelfallmeldg. besteht d. Verdacht. insbes. bei parent. Gabe, dass in seltenen Fällen Sehstörungen (Verschwommensehen, Sehstärkeverluste od. Gesichtsfeldeinschränkungen bis hin zur Erblindung) auftreten. In Einzelf. Nesselsucht, Temperaturanstieg, angioneurot. Ödem, Verengung der Atemwege, anaphylakt. Schock, allerg. Vaskulitis u. Fieber. Gelegentl. traten währ. d. Behandl. periphere Ödeme auf, d. sich nach d. Beendig. d. Behandl. zurückbildeten. Selten Muskelschwäche u./od. Muskel- u. Gelenkschmerzen sowie Taubheitsgefühl. Sehr selten interstitielle Nephritis u. Gynäkomastie.

Besonderheiten:

BekanntmachungderArzneimittelkommission der deutsche Ärzteschaft:

Das Bundesgesundheitsamt (BGA) hat am 25.2.1994 im Rahmen einer schriftlichen Anhörung den betroffenen pharmazeutischen Unternehmer darüber informiert, dass es auf Basis der vorliegenden Unterlagen

und Erkenntnisse für erforderlich gehalten wird, die Gebrauchs- und Fachinformationen der betroffenen Arzneimittel zu ändern (s. u.), bestimmte Untersuchungen durchzuführen und die Zulassung für die zur intravenösen Injektion vorgesehene Arzneiform zu widerrufen.

„1. Aufnahme von weiteren Informationen über Nebenwirkungen

Der Abschnitt Nebenwirkungen ist wie folgt zu ergänzen beziehungsweise zu ändern:

„Auf Grund von Einzelfallmeldungen besteht der Verdacht, dass es insbesondere bei höherdosierter Anwendung von ... und vor allem bei kritisch Kranken zu irreversiblen Sehstörungen oder Gesichtsfeldausfällen bis hin zur Erblindung kommen kann. Es wurden Abweichungen des Pupillenreflexes von der Norm sowie krankhafte Zeichen am Augenhintergrund (Papillenveränderungen und Cotton Wool Herde) gefunden. Sehr selten kann es auch zu Hörstörungen bis hin zum Hörverlust kommen. Einzelfälle von allergischer Vaskulitis und von Fieber wurden beschrieben. Daher sollten die unten genannten Dosierungsempfehlungen strikt eingehalten und therapeutische Alternativen in Betracht gezogen werden.“

2. Aufnahme weiterer Gegenanzeigen

Der Abschnitt Gegenanzeigen ist wie folgt zu ergänzen:

„Bei schwerkranken Patienten, vor allem solchen mit drohendem oder vorliegendem Schockzustand, ist die Indikation, insbesondere für eine höherdosierte intravenöse Anwendung, auf Grund der unten genannten möglichen Nebenwirkungen eng zu stellen. So weit möglich sind bei diesen Patienten Untersuchungen der Seh- und Hörfunktion und des Augenhintergrundes vor und unter der Anwendung des Arzneimittels durchzuführen. Werden Störungen beziehungsweise Veränderungen gefunden (siehe unten unter Nebenwirkungen), so sollte ... sofort abgesetzt werden.“

Warenzeichen: Antra®, Gastroloc®

*Bekanntmachung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft:**

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte hatte mit Bescheid vom 2. August 1994 u. a. mit sofortiger Wirkung das Ruhen der Zulassung für

Antra i.v. und

Gastroloc i.v. angeordnet.

Außerdem wurden Änderungen in den Produktinformationen von

Antra pro Infusionen

Gastroloc pro Infusionen

Antra, magensaftresistente Kapseln

Antra 40, magensaftresistente Kapseln

Gastroloc, magensaftresistente Kapseln

Gastroloc forte, magensaftresistente Kapseln

mit Wirkung zum 1.9.1994 angeordnet. Aus gegebenem Anlass gibt die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft im folgenden die ausführliche Begründung des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte gegenüber dem pharmazeutischen Unternehmer zu diesen Maßnahmen wieder:

„Ruhe der Zulassung für Omeprazol zur Injektion

Die Anordnung des Ruhens der Zulassung für die Injektionsform ist nach den hier vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnissen geboten, da der begründete Verdacht besteht, dass die Arzneimittel bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen haben, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinaus gehen.

Die wesentlichen Gründe für die gegenüber der i.v.-Injektionsform angeordneten Maßnahmen sind folgende:

a) Aus den vorliegenden Untersuchungen (CEDERBERG et al., Astra-Dokumentation B 9.1) ergibt sich, dass die Häufigkeit des Auftretens von unerwünschten Wirkungen nach Applikation von Omeprazol mit der Höhe der Plasmakonzentrationen von Omeprazol unter Zugrundelegung der c_{max}-Werte korreliert. Wenn AUC-Werte als Messgröße herangezogen werden, wird diese Korrelation nicht in gleichem Maße deutlich.

* Quelle: Deutsches Ärzteblatt 91, Heft 34/35, 29. August 1994 (61)

b) Die Ergebnisse der retrospektiven Kohortenstudie (VAMP-Studie), in der keine größere Häufigkeit von Nebenwirkungen am Auge im Vergleich zu therapeutischen Alternativen (HZ-Antagonisten) erkannt wurde, wurden an in England und Wales behandelten Patienten ermittelt, die zum einen Omeprazol nur in oraler Darreichungsform erhielten, da dort die parenteralen nicht zugelassen sind, und die zum anderen keine höheren Einzeldosen als 20 bis 40 mg Omeprazol erhielten. Die in Deutschland beobachteten unerwünschten Wirkungen traten zum Teil bei gleicher, vermehrt jedoch bei höheren Dosierungen, vor allem aber häufiger nach Injektion von Omeprazol auf, so dass die Ergebnisse der Studie nicht ohne weiteres auf die tatsächlichen Gegebenheiten der Anwendung des Arzneimittels in Deutschland übertragen werden können. Darüber hinaus erlaubt es die beschränkte Fallzahl dieser Studie nicht, eine Aussage zu treffen, ob sehr seltene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, wie zum Beispiel Erblindungen, mit gleicher Häufigkeit unter HZ-Antagonisten und unter Omeprazol auftreten, da diese Ereignisse nach den bisherigen Schätzungen zu selten sind, um in einer Studie dieser Größe mit ausreichender Wahrscheinlichkeit beobachtet zu werden.

c) Die vom WHO Collaborating Center in Uppsala vorgelegte Analyse, die sich auf die Zahl der dort dokumentierten Nebenwirkungsverdachtsfälle stützt, zeigt eine größere Häufigkeit an beobachteten Nebenwirkungen am Auge unter Omeprazol als unter Behandlung zum Beispiel mit Ranitidin.

d) Die während der CPMP*-Sondersitzung am 25. Juli 1994 vorgetragene Aussage, das Auge sei kein Kompartiment für Omeprazol, ist weder belegt noch schlüssig. Auch für andere Organe, an denen Nebenwirkungen von Omeprazol unstreitig auftreten können und beschrieben sind, gibt es keine Untersuchungsergebnisse, die diese Organe als Wirkort (Kompartiment von Omeprazol) ausweisen oder ausschließen.

e) Auf die vom CPMP wiederholt gestellte Frage, welche herausragenden therapeutischen Vorteile mit der Anwendung der Injektionsform im Vergleich zur Anwendung der Infusionsform verbunden sein könnten, wurden keine überzeugenden Argumente vorgetragen.

f) Der von Italien als Ko-Rapporteur in dieser Sache erstellte Bewertungsbericht weist auf die Tatsache hin, dass in Deutschland die Zahl der Nebenwirkungsberichte im Zusammenhang mit der Anwendung der Injektionsform von Omeprazol eindeutig höher ist als im Vergleich zu den EU-Staaten, in denen die Injektionsform überhaupt im Verkehr ist. In der EU, in Norwegen und in den USA bestehen unterschiedliche Verhältnisse bezüglich der Zulassung der parenteralen Darreichungsformen:

In Irland sind Injektionslösung und Infusionslösung zugelassen, es befindet sich jedoch nur die Infusionslösung im Verkehr.

In Norwegen wurde Anfang 1994 bei Zulassung der Infusionslösung von Omeprazol die Injektionsform aus dem Verkehr genommen.

In den USA, in UK, Italien, Belgien und Griechenland ist die Injektionsform nicht zugelassen.

g) Bezogen auf den weltweiten Einsatz der Injektionsform von Omeprazol kommt in Deutschland ein sehr hoher Anteil (bis zu 60 Prozent) zur Anwendung. Insofern sind in Deutschland wahrscheinlich die meisten Behandlungen mit der Injektionsform von Omeprazol vorgenommen worden. Damit besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit, hier möglicherweise selten auftretende, besonders mit der Injektionslösung assoziierte, schwerwiegende unerwünschte Wirkungen von Omeprazol erkennen zu können.

Dieser Einschätzung haben *Ihre* Stellungnahmen, auch während der CPMP-Sondersitzung am 25. Juli 1994, keine überzeugenden Argumente entgegengesetzt. Es konnte von *Ihn* nicht dargestellt werden, dass in den zugelassenen Indikationen für die Injektionsform entweder eine bessere Wirksamkeit gegenüber den therapeutischen Alternativen besteht, die es gerechtfertigt erscheinen läßt, die im Vergleich zu diesen größeren Risiken in Kauf zu nehmen oder umgekehrt, dass bei vergleichbarem therapeutischen Nutzen zumindest keine größeren Risiken bestehen.

Die Anordnung des Ruhens der Zulassung für die betroffenen Arzneimittel, die gegenüber dem Widerruf die minderschwere Maßnahme darstellt, ist ausreichend, aber auch erforderlich, um bis zur hinreichenden Klärung der aufgetretenen durchaus erheblichen Risiken einen Schutz der Patienten sicher zu stellen. Angesichts der möglichen Schwere und Irreversibilität der im Zusammenhang mit der Injektionsform aufgetretenen Nebenwirkungen ist die weitere Anwendung medizinisch nicht vertretbar. Es reicht zum Schutz der Patienten nicht aus, in diesem Fall lediglich einen Hinweis auf Einhaltung der Dosierungsvorschrift vorzusehen, da auf Grund der Erfahrungen die unerwünschten Wirkungen bei gebräuchlicher therapeutischer Anwendung, die die Verabreichung auch höherer Dosierungen beinhaltet, aufgetreten sind. Im Hinblick auf vorhandene therapeutische Alternativen muss deshalb von der Anwendung der Injektionsformen

* CPMP = Committee for Proprietary Medicinal Products

jedenfalls bis zur weiteren Aufklärung für die Dauer des Ruhens Abstand genommen werden, um die Gefahren, die mit der Therapie gerade bei dieser Darreichungsform verbunden sind, zu vermeiden. Der therapeutische Nutzen der Injektionsform rechtfertigt es nicht, das Risiko möglicherweise irreversibler Schäden in Kauf zu nehmen.

Die Anzahl der spontanen Verdachtsmeldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Omeprazol, insbesondere am Auge und am Ohr, ist in der Bundesrepublik Deutschland im Vergleich zu anderen Ländern besonders hoch. Dies mag zwar teilweise durch die besondere Publizität dieses Problems in Deutschland bedingt sein, hat aber sicherlich auch eine Ursache in dem in Deutschland geübten medizinischen Gebrauch.

Die aufgetretenen unerwünschten Wirkungen sind nicht völlig überraschend und ohne Bezug zum bekannten Nebenwirkungsspektrum des Omeprazols. Schleiersehen ist eine bekannte Nebenwirkung dieses Arzneistoffes, und einige der Verdachtsfälle geben Grund zu der Annahme, dass diese Erscheinung die Vorstufe einer schwerwiegenden Sehestörung sein kann.

Der Mechanismus der genannten UAW erscheint bislang nicht geklärt. Neurotoxische oder vaskuläre Effekte, möglicherweise vermittelt durch immunologische Reaktionen, kommen in Frage, sind aber noch weiter zu untersuchen.

Die zunächst vorgesehene Frist für das Ruhen der Zulassung erscheint angemessen, diese Klärung, auch durch Auswertung der noch anzuordnenden Untersuchungen, herbeizuführen.

Auch wenn es auch nach peroraler Anwendung von Omeprazol sowohl zu Seh- als auch zu Hörstörungen gekommen ist, so fällt auf, dass in der Bundesrepublik Deutschland ein relativ großer Anteil der Fälle von schweren unerwünschten Wirkungen nach intravenöser Injektion einer höheren Dosis aufgetreten ist. Bei dieser Applikationsform entstehen sehr rasch hohe Plasmaspiegel von Omeprazol, und die Annahme liegt nahe, dass die unerwünschten Wirkungen durch die Konzentration des Arzneistoffes in den Blutgefäßen der betroffenen Sinnesorgane bestimmt sind.

Die oben genannten Nebenwirkungen sind sowohl bei Dosierungen, die den zugelassenen entsprechen, als auch bei zum Teil erheblicher Überschreitung dieser Dosierungen aufgetreten, und zwar mehrfach gerade in nicht zugelassenen Indikationen. Die Omeprazol-Dosis lag in den meisten dieser Fälle sehr hoch; die empfohlene obere Dosierungsgrenze war um das zwei- bis achtfache überschritten worden. Es ist davon auszugehen, dass diese Überdosierungen auf Grund der Therapieempfehlungen und -gewohnheiten der behandelnden Ärzte zu dem in Deutschland zu erwartenden und somit durchaus üblichen Gebrauch zu rechnen sind, so dass diese Nebenwirkungen dem bestimmungsgemäßen Gebrauch zuzurechnen sind.

Die Situation, dass ein Patient aus dem Zielkollektiv für die Omeprazol-Anwendung einer parenteralen Behandlung mit diesem Arzneimittel bedarf, wird nur sehr selten auftreten, nämlich insbesondere dann, wenn noch ein anderes, sehr schwerwiegendes Leiden oder Trauma hinzukommt, auf Grund dessen der Patient nicht schlucken kann und beatmet und parenteral ernährt werden muss.

Für die wenigen Patienten, die nicht schlucken können und nach sorgfältiger, indikationsorientierter Einschätzung des Arztes unbedingt einer Therapie mit Arzneimitteln bedürfen, die die Salzsäuresekretion hemmen, stehen als therapeutische Alternative H₂-Rezeptorenblocker oder die Infusionslösungen von Omeprazol zur Verfügung. Bei deren Anwendung dürften angesichts der relativ kurzen Halbwertszeit des Omeprazols von circa 40 bis 60 Minuten in der Regel nicht so hohe maximale Plasmaspiegel auftreten wie nach Injektionen. Der Gesichtspunkt, dass die Wirkung nach injiziertem Omeprazol möglicherweise einige Minuten früher einsetzt als die von infundiertem, sollte angesichts der Länge der Zeiträume, in denen die in den Indikationsformulierungen aufgeführten Erkrankungen auftreten und die für wirksame Behandlungen erforderlich sind, keine Rolle spielen. Ein geringfügig später Wirkungseintritt der Infusionsform wäre im Hinblick auf das auf Grund der genannten pharmakokinetischen Überlegungen anzunehmende möglicherweise geringere Risiko einer irreversiblen Schädigung jedenfalls eher hinzunehmen.

Änderung der Gebrauchsinformationen/Fachinformationen

Die oben angeordneten Auflagen zur Information über den derzeitigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis und zur Risikominimierung in der Fach- und Gebrauchsinformation sind unerlässlich, damit Arzt und Patient über die aufgetretenen Risiken angemessen und unverzüglich informiert werden und die entsprechenden Sicherheitsratschläge beachten.

Das mehrfach berichtete Auftreten von Tinnitus passt zu den Berichten über Hörstörungen und weist auf eine mögliche Innenohrtoxizität des Omeprazols hin. Tinnitus ist als Nebenwirkung von Omeprazol im PDR der USA enthalten.

Die gemeldeten Fieberreaktionen sind nicht in allen Fällen in einem Zusammenhang aufgetreten, der als Überempfindlichkeitsreaktion zu interpretieren ist, so dass eine eigenständige Nennung dieser unerwünschten Arzneimittelwirkung erforderlich ist.

Der Hinweis, mit dem gerade bei schweren Krankheitszuständen zu besonderer Vorsicht aufgerufen wird, entspricht dem Passus der Produktinformation, in dem darauf aufmerksam gemacht wird, dass auch ZNS-Reaktionen (Verwirrheitszustände, Halluzinationen) überwiegend bei schwerkranken Patienten auftraten.

Die Anordnung der sofortigen Vollziehung beruht auf § 80 Abs. 2 Nr. 4 der Verwaltungsgerichtsordnung (VwGO). Sie ist im überwiegenden öffentlichen Interesse des gesundheitlichen Verbraucherschutzes erforderlich. Die Vielzahl und Schwere der dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte vorliegenden Meldungen über Seh- und Hörstörungen erfordert eine kurzfristige Information von Patient und Arzt und gestatten kein Abwarten bis zur Rechtskraft dieser Anordnung. Der für eine Umstellung der Produktinformationen erforderliche Zeitraum wurde im vorliegenden Bescheid ausreichend bemessen.

Hinweis: Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass sich das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte weitergehende Maßnahmen vorbehält.“

*Bekanntmachung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft:**

Im Sommer 1993 wurden in einer Arzneimittelschnellinformation des Bundesgesundheitsamtes erste Beobachtungen über Sehstörungen nach Omeprazol i. v. berichtet (DÄ 31-32/1993). Insgesamt lagen dem ehemaligen Bundesgesundheitsamt bis Ende 1993 23 Berichte über Sehstörungen bis zur Erblindung vor. Auch wurden der Bundesoberbehörde einzelne Verdachtsfälle von anteriorer ischämischer Optikusneuropathie (AION) berichtet. Dies war ein Anlass, auf der 50. Sitzung des Ausschusses „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ (UAW-Ausschuss) der AkdÄ am 11.3.1994 das Thema „Omeprazol i. v./Sehstörungen“ auf die Tagesordnung zu setzen. Bei der Diskussion wurde auch der Gedanke geäußert, dass möglicherweise der Hilfsstoff Polyethylenglykol (Macrogol) mit angeschuldigt werden müsse, da für diesen Stoff (in anderen Präparaten) Verdachtsfälle über Sehstörungen vorliegen. Es wurde die Vermutung geäußert, dass die Zwischenfälle mit dem raschen Anfluten eines der beiden Stoffe (Omeprazol, Polyethylenglykol) in Zusammenhang stehen könnten. Nach eingehender Diskussion kamen die Teilnehmer des UAW-Ausschusses zum Schluss, dass die Beobachtungen beunruhigend seien, dass jedoch ein eindeutiger Kausalzusammenhang nicht gesehen werden könne. Die Fallberichte des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte und der AkdÄ bezögen sich alle auf schwerstkranken, multimorbide Patienten, so dass die Ereignisse auch mit den schweren Grunderkrankungen in Beziehung stehen könnten. Unter diesen Aspekten solle, so die Ausschussteilnehmer, nur die Infusionslösung verwandt werden, da sie nach heutigem Erkenntnisstand infolge langsamerer Anflutung der Substanzen möglicherweise risikoärmer sei.

Auf der Grundlage dieses Erkenntnisstands vertritt die AkdÄ heute folgende Standpunkte zum Einsatz von Omeprazol:

1. Eine gesicherte Wirksamkeit von Omeprazol bei der oberen gastrointestinalen Blutung bzw. seine Überlegenheit gegenüber Ranitidin wird noch diskutiert.
2. Omeprazol sollte wenn irgend möglich p.o. verwandt werden.
3. Ist eine Indikation zur Omeprazol-Therapie gegeben und kann die Substanz nicht p.o. verabfolgt werden, sollte die Infusionsform (40 mg über 20 – 30 min) gewählt werden.
4. Alle Verdachtsfälle von Schädigung des Sehnervs sollten sofort der Arzneimittelkommission oder dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte berichtet werden.

* Quelle: Deutsches Ärzteblatt 91, Heft 45, November 1994 (58)