

## **ANHANG II**

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA  
FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES  
ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE**

## WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

### KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON LOSEC UND DAMIT VERBUNDENEN BEZEICHNUNGEN (SIEHE ANHANG I)

Losec (Omeprazol) wurde in die Produktliste zur Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (*Summary of Product Characteristics*, SPC) aufgenommen, und es wurde ein Befassungsverfahren eingeleitet, um Abweichungen zu beseitigen und um die national genehmigten SPC in ganz Europa zu harmonisieren. Darüber hinaus nahm der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Gelegenheit wahr, um Modul 3 zu harmonisieren. Das Befassungsverfahren bezog sich auf alle Zulassungen - verschreibungspflichtige und nicht verschreibungspflichtige Präparate. Derzeit sind vier einzelne Formulierungen von Losec auf dem Markt erhältlich: magensaftresistente Tabletten, Kapseln, ein Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung und ein Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Losec MUPS (Multiple-unit-Pelletsystem)-Tabletten sind auch als nicht verschreibungspflichtiges Präparat erhältlich. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug fünf separate SPC vor: eine für die 10-mg-, 20-mg- und 40-mg-Kapseln, eine für die 10-mg-, 20-mg- und 40-mg-Tabletten, eine für das 40-mg-Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, eine für das 40-mg-Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und eine für die nicht verschreibungspflichtigen 10-mg- und 20-mg-Tabletten. Bei diesem Vorschlag besitzen verschreibungspflichtige Tabletten und Kapseln für alle Stärken dieselben Indikationen (die Bioäquivalenz von Tabletten und Kapseln derselben Stärke wurde nachgewiesen). Dasselbe gilt für die Pulver zur Herstellung einer Infusions- und Injektionslösung. Die deutlichsten Abweichungen in der SPC für das nicht verschreibungspflichtige Präparat zeigen sich in Bezug auf die Abschnitte „Anwendungsgebiete“, „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“ sowie „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Omeprazol ist ein substituiertes Benzimidazol, das zur therapeutischen Gruppe der Protonenpumpenhemmer (*Proton Pump Inhibitors*, PPI) gehört. Es wird als Prodrug verabreicht. Es hemmt spezifisch und dosisproportional die gastrische H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase (Protonenpumpe) und inhibiert hierdurch den H<sup>+</sup>-Iontentransfer in das Magenlumen, der die Säuresekretion in den Parietalzellen des Magens reguliert.

### VERSCHREIBUNGSPFLICHTIGE DARREICHUNGSFORMEN

#### Abschnitt 4.1 – Therapeutische Anwendungsgebiete bei Erwachsenen – Kapseln und Tabletten

Der CHMP prüfte den Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter Berücksichtigung der aktuellen nationalen SPC sowie des derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstands und diskutierte die Anwendungsgebiete für jede einzelne Erkrankung. Die prophylaktische Anwendung von Losec in Abgrenzung von den therapeutischen Anwendungsgebieten wurde ebenfalls diskutiert und gerechtfertigt.

#### a) „Behandlung der symptomatischen gastroösophagealen Refluxkrankheit“

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug vor, die Anwendungsgebiete *Ulcus duodeni* und Magenerkrankung einzeln und getrennt von der Indikation Gastroösophageale Refluxkrankheit (*Gastro-oesophageal Reflux Disease*, GERD) darzustellen. Auch wenn sich die Definition der charakteristischen Merkmale einer Refluxkrankheit unterscheiden kann, bezieht sich die Bezeichnung GERD im Allgemeinen auf Patienten mit Symptomen, die auf einen Reflux oder dessen Komplikationen hindeuten, aber nicht notwendigerweise mit Ösophaguserkrankung einhergehen. Die Kardinalsymptome im Zusammenhang mit einer gastroösophagealen Refluxkrankheit sind Sodbrennen und saures Aufstoßen. Gemäß den aktuellen Leitlinien stellen Symptome die wichtigste Komponente für die Diagnose GERD dar. Die am weitesten verbreitete und wirksamste Behandlung bei peptischer Ösophagitis oder symptomatischer GERD besteht darin, die Magensäuresekretion mit Hilfe von H<sub>2</sub>-Blockern oder einem PPI zu verringern. Daher stufte der CHMP diese Indikation als genehmigungsfähig ein.

b) „Behandlung von Refluxösophagitis“ und „Langzeitbehandlung von Patienten mit abgeheilter Refluxösophagitis“

Eine Refluxösophagitis entsteht aus der Kombination von übermäßigem gastroösophagealen Reflux von Magensaft und einer gestörten ösophagealen Clearance des Refluxats. Die Wahrscheinlichkeit, Refluxsymptome oder Schädigungen des Speiseröhrenepithels zu entwickeln, ist abhängig von einer quantitativ anomalen Anzahl von Refluxereignissen und/oder der ösophagealen Säureexposition. Die Behandlung der Refluxösophagitis umfasst eine Verringerung des Säureaufkommens, und PPI gelten derzeit als das wirksamste Mittel bei Refluxösophagitis. Daher stuft der CHMP diese Indikation als genehmigungsfähig ein.

c) „Behandlung von *Ulcus duodeni*“ und „Prävention eines *Ulcus-duodeni*-Rezidivs“

Das Anwendungsgebiet *H.-pylori*-negativer Ulzera wurde von der Indikation mit gleichzeitig bestehender *H.-pylori*-Infektion getrennt. Im Hinblick auf die Prävention eines *H.-pylori*-negativen *Ulcus duodeni* wurde die vorliegende Literatur gesichtet. Die Prävention eines Rezidivs von *H.-pylori*-negativem *Ulcus duodeni* und Magenulkus gilt als Indikation bei so genannten „idiopathischen Ulzera“. Da diese Ulzera nur schwer zu behandeln sind und mit häufigeren und schwerwiegenderen Komplikationen einhergehen, stellt die Rezidivprophylaxe eine angemessene Vorgehensweise dar. Der CHMP war der Ansicht, dass die Prävention eines Rezidivs von *H.-pylori* negativem *Ulcus duodeni* ausreichend dokumentiert ist und stuft diese Indikationen als genehmigungsfähig ein.

d) „Behandlung von Magenulzera“ und „Prävention eines Magenulkusrezidivs“

Die Indikationen für Magenulzera wurden von den *Ulcus-duodeni*-Indikationen und von den NSAR-bedingten und *H.-pylori*-positiven Ulzera abgesetzt behandelt. Magenulzera bei älteren Patienten können im Magen eher proximal lokalisiert sein als bei jüngeren Patienten. Proximale Magenulzera sind häufig groß, heilen langsamer und tendieren eher zu Rezidiven. Diese Ulzera sind außerdem häufig mit potenziell tödlich verlaufenden Komplikationen verbunden. Aus diesem Grunde stellt die Prävention von Magenulkusrezidiven eine angemessene Vorgehensweise dar. Der CHMP war der Ansicht, dass die Prävention eines Rezidivs von *H.-pylori* negativen Magenulzera ausreichend dokumentiert ist und stuft diese Indikationen als genehmigungsfähig ein.

e) „Behandlung von NSAR-assoziiertem Magenulkus und *Ulcus duodeni*“ und „Prävention von NSAR-assoziiertem Magenulkus und *Ulcus duodeni* bei Risikopatienten“

Im Hinblick auf die Prävention von Magenulkus, *Ulcus duodeni* oder gastroduodenalen Erosionen im Zusammenhang mit nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) bei Risikopatienten stellt die Prävention einer Ulkusbildung bei Risikopatienten, die NSAR anwenden, in Anbetracht der hohen und steigenden Inzidenz eine angemessene Vorgehensweise dar. Eine präventive Behandlung von Ulzera wird derzeit regelmäßig bei einer beträchtlichen Zahl von Patienten unter NSAR eingeleitet, und die überlegene Wirksamkeit von PPI gegenüber  $H_2$ -Antagonisten bezüglich der Heilung von NSAR-bedingten Gastroduodenalulzera in den Fällen, in denen NSAR unverzichtbar sind, wurde nachgewiesen. Weiterhin lässt sich mit PPI eine wirksame Primärprävention von NSAR-assoziierten Ulzera durchführen. Der CHMP vertrat die Auffassung, dass die Prävention von NSAR-assoziierten Ulzera ausreichend dokumentiert ist und stuft diese Indikationen als genehmigungsfähig ein. Bei peptischen Ulzera und Erosionen handelt es sich jedoch um unterschiedliche klinische Krankheitsbilder. Peptische Ulzera gehen mit einem erhöhten Risiko von Komplikationen des oberen Gastrointestinaltrakts, z. B. Blutungen, einher, was aber nicht unbedingt für die oberflächlichen Erosionen gilt, die häufig unter einer Behandlung mit NSAR zu beobachten sind. Laut CHMP lassen die vorliegenden Daten keinen Schluss dahingehend zu, ob Patienten, die ausschließlich an Erosionen leiden, von der Behandlung mit PPI profitieren. Daher wurden Erosionen von der Indikation ausgeschlossen.

f) „In Kombination mit geeigneten Antibiotika zur Eradikation von *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) bei peptischem Ulkus“

Laut CHMP gehen praktisch alle bestehenden Leitlinien davon aus, dass bei allen Patienten mit Erosionen oder Ulzera im Zusammenhang mit einer *H.-pylori*-Infektion eine Behandlung zur Eradikation des Erregers durchgeführt werden sollte. Diese Empfehlung basiert auf einem überwältigenden Datenkorpus, das belegt, dass durch die Heilung von *H.-pylori*-Infektionen

Ulkusrezidive und Komplikationen wie Blutungen vermindert werden. Weitere Informationen über empfohlene Antibiotikakombinationen finden sich in Abschnitt 4.2. Der CHMP stufte diese Indikation als genehmigungsfähig ein.

*g) Dyspepsia acida*

Der CHMP stellte fest, dass in der Definition von Dyspepsie, die von einem internationalen Ausschuss klinischer Prüfarzte (Rom-III-Ausschuss) vereinbart worden war, Sodbrennen nicht aufgeführt wird. Darüber hinaus besitzen H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten eine eher unmittelbare Wirkung. Auf der Grundlage der europäischen Leitlinien und Literatur sowie aufgrund des Fehlens überzeugender Studien bezüglich dieser Indikation wurden diese Indikation sowie die damit verbundenen Dosierungsempfehlungen aus der vorgeschlagenen harmonisierten SPC gestrichen.

*h) „Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms“*

Die Indikation zur Behandlung des *Zollinger-Ellison-Syndroms* ist bereits in der gesamten EU harmonisiert, und der CHMP stufte die Indikation als genehmigungsfähig ein.

*i) Patienten, bei denen von dem Risiko einer Aspiration von Mageninhalt unter Allgemeinanästhesie ausgegangen wird/Säureaspirationsprophylaxe*

Der CHMP war der Auffassung, dass diese Indikation mit chemischer Pneumonie (unter anderen durch Magensäureaspiration bedingten Indikationen) vergleichbar ist. Diese Indikation ist nicht allgemein akzeptiert, und die Anwendung von PPI bei der Behandlung einer chemischen Pneumonie wird in den unterschiedlichen Leitlinien zur Behandlung/Prävention dieser Form von Pneumonie nicht befürwortet. Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten stützten die angegebene Indikation nicht in ausreichendem Maße, und obwohl sich aus den Studien keine unerwarteten oder neuen Sicherheitsbedenken ergaben beurteilte der CHMP diese Indikation angesichts des fehlenden Wirksamkeitsnachweises als nicht genehmigungsfähig. Die Indikation und die damit verbundenen Dosierungsempfehlungen wurden aus der harmonisierten SPC gestrichen.

#### Abschnitt 4.1 – Therapeutische Anwendungsgebiete bei pädiatrischen Patienten – Kapseln und Tabletten

Der CHMP kam gemäß dem Ergebnis der in Arbeitsteilung erfolgten Beurteilung pädiatrischer Daten durch die EU über folgende Indikationen bei pädiatrischen Patienten überein:

*Kinder im Alter über 1 Jahr und mit einem Körpergewicht von  $\geq 10$  kg zur*

- *Behandlung von Refluxösophagitis;*
- *symptomatischen Behandlung von Sodbrennen und saurem Aufstoßen bei gastroösophagealer Refluxkrankheit.*

*Kinder im Alter über 4 Jahren und Jugendliche*

- *in Kombination mit Antibiotika zur Behandlung von H.-pylori-bedingtem Ulcus duodeni.*

#### Abschnitt 4.1 – Therapeutische Anwendungsgebiete bei Erwachsenen – Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Die intravenösen Indikationen sind bereits weitgehend harmonisiert worden. Nach Diskussion der verschiedenen vorhandenen Texte in den nationalen SPC und angesichts der Feststellung, dass die Erfahrungen mit der Anwendung intravenöser Losec-Formulierungen bei pädiatrischen Patienten begrenzt sind, übernahm der CHMP die folgenden harmonisierten Indikationen für die intravenöse Anwendung von Losec bei Erwachsenen als Alternative zur Einnahme:

- *Behandlung von Ulcus duodeni;*
- *Prävention von Ulcus-duodeni-Rezidiven;*
- *Behandlung von Magenulzera;*
- *Prävention von Magenulkusrezidiven;*

- in Kombination mit geeigneten Antibiotika zur Eradikation von *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) bei peptischem Ulkus;
- Behandlung von NSAR-assoziiertem Magenulkus und *Ulcus duodeni*;
- Prävention von NSAR-assoziiertem Magenulkus und *Ulcus duodeni* bei Risikopatienten;
- Behandlung von Refluxösophagitis;
- Langzeitbehandlung von Patienten mit abgeheilter Refluxösophagitis;
- Behandlung der symptomatischen gastroösophagealen Refluxkrankheit;
- Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms.

#### **Abschnitt 4.2 – Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

In Bezug auf die Art und Dauer der Anwendung von Kapseln und Tabletten bei Patienten mit Schluckbeschwerden vereinbarte der CHMP auf der Grundlage der *In-vivo*- (Bioäquivalenz) als auch der *In-vitro*-Studien über die Aufnahme in Form von dispergierten/suspendierten Tabletten/Granula der Darreichungsformen zum Einnehmen, dass die Kapseln geöffnet und der Inhalt geschluckt werden können. Alternativ dazu können Patienten an den Kapseln saugen und die Pellets mit Wasser schlucken. Der CHMP stimmte darin überein, dass die vorliegenden Daten zur Verabreichung der MUPS-Tabletten unmittelbar nach einem fettreichen Frühstück eine verzögerte und verminderte Aufnahme von Omeprazol belegen. Auch wenn diese Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln wahrscheinlich klinisch nicht relevant ist, rechtfertigt sie die Empfehlung, Losec vorzugsweise nicht mit Nahrungsmitteln einzunehmen.

#### **Dosierung bei Erwachsenen: Kapseln und Tabletten**

Zur Behandlung bei symptomatischer gastroösophagealer Refluxkrankheit beträgt die empfohlene Dosis 20 mg täglich. Da manche Patienten bereits auf 10 mg täglich angemessen ansprechen, ist im Einzelfall eine Dosisanpassung in Erwägung zu ziehen. Konnten nach vierwöchiger Behandlung mit 20 mg täglich die Symptome nicht eingedämmt werden, sind weitere Untersuchungen empfehlenswert.

Zur Behandlung bei Refluxösophagitis beträgt die empfohlene Dosis 20 mg einmal täglich. Bei der Mehrzahl der Patienten kommt es innerhalb von vier Wochen zur Heilung. Bei Patienten mit schwerer Ösophagitis ist eine Dosis von 40 mg einmal täglich empfehlenswert, und eine Heilung wird in der Regel innerhalb von acht Wochen erreicht. Zur Langzeitbehandlung von Patienten mit abgeheilter Refluxösophagitis beträgt die empfohlene Dosis 10 mg einmal täglich.

Zur Behandlung bei *Ulcus duodeni* beträgt die empfohlene Dosis 20 mg einmal täglich. Bei der Mehrzahl der Patienten kommt es innerhalb von zwei Wochen zur Heilung. Bei Patienten mit *Ulcus duodeni*, die auf die Behandlung schlecht ansprechen, ist eine Dosis von 40 mg einmal täglich empfehlenswert, und eine Heilung wird in der Regel innerhalb von vier Wochen erreicht. Zur Prävention eines *Ulcus-duodeni*-Rezidivs bei *H.-pylori*-negativen Patienten, oder wenn eine Eradikation von *H. pylori* nicht möglich ist, beträgt die empfohlene Dosis 20 mg einmal täglich.

Zur Behandlung bei Magenulkus beträgt die empfohlene Dosis 20 mg einmal täglich. Bei der Mehrzahl der Patienten kommt es innerhalb von vier Wochen zur Heilung. Bei Patienten mit Magenulkus, die auf die Behandlung schlecht ansprechen, ist eine Dosis von 40 mg einmal täglich empfehlenswert, und eine Heilung wird in der Regel innerhalb von acht Wochen erreicht. Zur Rezidivprophylaxe bei Patienten mit Magenulkus, die auf die Behandlung schlecht ansprechen, beträgt die empfohlene Dosis 20 mg einmal täglich.

Zur Behandlung bei NSAR-assoziiertem Magenulkus und *Ulcus duodeni* beträgt die empfohlene Dosis 20 mg einmal täglich. Bei der Mehrzahl der Patienten kommt es innerhalb von vier Wochen zur Heilung. Zur Prävention von NSAR-assoziiertem Magenulkus und *Ulcus duodeni* bei Risikopatienten (> 60 Jahre, Magenulkus und *Ulcus duodeni* oder Blutungen im oberen GI-Trakt in der Vorgeschichte) beträgt die empfohlene Dosis 20 mg einmal täglich.

Zur Eradikation von *H. pylori* bei peptischem Ulkus wird eine Reihe von Dreifach-Regime-Therapien (Losec plus zwei Antibiotika) vorgeschlagen. Diese Behandlungsschemata basieren auf dokumentierten Daten und werden derzeit als die wirksamsten Kombinationen bestätigt. Sie sollen entsprechend den jeweiligen Anforderungen und der jeweiligen klinischen Praxis Behandlungsalternativen ermöglichen. Die Auswahl der Antibiotika sollte unter Berücksichtigung der Wirkstoffverträglichkeit des jeweiligen Patienten sowie in Übereinstimmung mit den nationalen, regionalen und lokalen Resistenzmustern und Behandlungsleitlinien erfolgen. Der CHMP war der Auffassung, dass Zweifachtherapien weniger wirksam als Dreifach-Regimes sind, dass diese jedoch in Fällen in Erwägung gezogen werden könnten, in denen ein Dreifach-Therapieschema von vorneherein durch eine bekannte Überempfindlichkeit ausgeschlossen ist.

Zur Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms sind die Dosis individuell anzupassen und die Behandlung so lange wie klinisch angezeigt fortzusetzen. Die empfohlene Eingangsdosis beträgt 60 mg täglich. Bei allen schwer erkrankten Patienten, die unzureichend auf andere Therapien ansprechen, konnte die Erkrankung wirksam beherrscht werden, und über 90 % der Patienten erhielten eine Erhaltungsdosis in Höhe von 20 - 120 mg täglich. Bei Überschreitung einer Dosis von 80 mg täglich ist diese auf zwei Gaben täglich aufzuteilen.

#### **Dosierung, Art und Dauer der Anwendung bei pädiatrischen Patienten: Kapseln und Tabletten**

Der CHMP vereinbarte für jede einzelne Indikation bei pädiatrischen Patienten spezielle Empfehlungen zur Dosierung und Behandlungsdauer. Dabei wurden das Alter des Patienten ( $\geq 1$  Lebensjahr,  $\geq 2$  Jahre sowie Kinder über 4 Jahren und Jugendliche) und das Gewicht berücksichtigt. Bei Kindern im Alter über 4 Jahren und Jugendlichen, die gegen *H.-pylori*-assoziiertes *Ulcus duodeni* behandelt werden, sind bei der Auswahl der geeigneten Kombinationstherapie die offiziellen nationalen, regionalen und lokalen Leitlinien in Bezug auf bakterielle Resistenzen, Behandlungsdauer und angemessene Anwendung von Antibiotika zu berücksichtigen.

#### **Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung und Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung**

Der CHMP beurteilte die intravenösen Formulierungen als Alternative zu den oralen Therapien bei erwachsenen Patienten, bei denen Arzneimittel zum Einnehmen nicht geeignet sind. Für die meisten Indikationen wird eine Tagesdosis von 40 mg empfohlen; bei Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom beträgt die empfohlene Eingangsdosis 60 mg täglich. Darüber hinaus enthält die SPC auch Orientierungshilfen zu Dosisanpassungen und praktische Empfehlungen zur Verabreichung der Formulierungen. Auch wenn die Erfahrungen mit der Anwendung intravenöser Losec-Formulierungen bei pädiatrischen Patienten begrenzt sind, werden keine spezifischen Probleme in Bezug auf die Sicherheit vorausgesehen.

#### **Besondere Patientenpopulationen: Alle Formulierungen**

In Bezug auf besondere Populationen ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung erforderlich, da Omeprazol praktisch vollständig über CYP450 verstoffwechselt wird und eine eingeschränkte Nierenfunktion somit keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik hat. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist allerdings eine Tagesdosis von 10 – 20 mg u. U. ausreichend. Bei älteren Patienten (> 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### **Abschnitt 4.3 – Gegenanzeigen**

Omeprazol interagiert Berichten zufolge mit einigen antiretroviralen Wirkstoffen. Ein erhöhter intragastrischer pH-Wert während der Behandlung mit Omeprazol kann die Adsorption beeinträchtigen; andere mögliche Wechselwirkungsmechanismen betreffen das CYP2C19-System. Daher ist der SPC zu entnehmen, dass eine gleichzeitige Verabreichung von Atazanavir und Nelfinavir mit Protonenpumpenhemmern nicht empfehlenswert ist. Gilt eine gleichzeitige Verabreichung als unverzichtbar, wird eine engmaschige klinische Überwachung sowie eine Erhöhung der Dosis des antiretroviralen Arzneimittels empfohlen, da es bei einer gleichzeitigen Verabreichung mit Omeprazol zu einer Senkung der Plasmaspiegel von Nelfinavir bzw. Atazanavir kommt. Eine gleichzeitige Verabreichung von Nelfinavir ist kontraindiziert; eine gleichzeitige

Verabreichung von Atazanavir wird nicht empfohlen.

Auch wenn die Daten aus der Literatur darauf schließen lassen, dass zwischen den verschiedenen substituierten Benzimidazolen keine Kreuzreaktivität vorliegt, gibt es auch Daten, die den Verdacht einer Kreuzreaktivität nahelegen. Aufgrund des hohen potenziellen Risikos für Patienten verabschiedete der CHMP eine Gegenanzeige für die Anwendung bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Omeprazol, substituierten Benzimidazolen oder einem der sonstigen Bestandteile.

#### **Abschnitt 4.4 – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

In die SPC wurde ein Warnhinweis dahingehend aufgenommen, vor Behandlungsbeginn den *H. pylori*-Status zu bestimmen. Die Durchführung einer Endoskopie und/oder einer Röntgenuntersuchung bei säurebedingten Ulzera ist gemäß der aktuellen Praxis nicht mehr erforderlich, so dass diese Verfahren nicht mehr erwähnt werden. Ein Hinweis in Bezug auf eine potenziell gesteigerte oder verminderte Wirkstoffaufnahme aufgrund einer verminderten intragastrischen Azidität im Falle von Substanzen, deren Adsorption vom intragastrischen pH-Wert abhängig ist, wurde aufgenommen. Darüber hinaus wird in der SPC auch darauf hingewiesen, dass das Nutzen/Risiko-Verhältnis der Omeprazolbehandlung in der Erhaltungsphase immer wieder neu beurteilt werden sollte und die Patienten regelmäßig zu überwachen sind. Dies gilt insbesondere in den Fällen, in denen die Behandlungsdauer ein Jahr überschreitet.

Der CHMP gelangte zu der Auffassung, dass das vermehrte Auftreten gastrointestinaler bakterieller Infektionen aufgrund einer verminderten intragastrischen Azidität in der SPC Erwähnung finden sollte. *Salmonella* und *Campylobacter* werden aufgeführt; die Passage über *C.-difficile*-Infektionen wurde allerdings gestrichen, da die vorliegenden Daten nicht auf einen möglichen kausalen Zusammenhang zwischen *C.-difficile*-Infektion und der Anwendung von PPI schließen ließen.

Der CHMP vertrat die Auffassung, dass eine längerfristige Säurehemmung durch PPI möglicherweise zu einer Vitamin-B12-Malabsorption führen kann und nahm einen Warnhinweis dahingehend auf, dass Omeprazol die Vitamin-B12-Aufnahme verringern kann und dies bei Patienten unter Langzeittherapie berücksichtigt werden muss.

Nach Beurteilung der potenziellen Wechselwirkungen zwischen Omeprazol und Clopidogrel gelangte der CHMP zu der Auffassung, dass in Anbetracht der potenziellen Schwere der beobachteten unerwünschten Ereignisse ein Warnhinweis gerechtfertigt ist. Nach Konsultation der Untergruppe für kardiovaskuläre Erkrankungen der Arbeitsgruppe „Wirksamkeit“ bestätigte der CHMP, dass sich pharmakokinetische und pharmakodynamische Wechselwirkungen zwischen CYP2C19-Hemmern und Clopidogrel beobachten lassen, auch wenn die klinische Bedeutung dieses Befundes nicht eindeutig ist. In der SPC wird deshalb erläutert, dass es sich bei Omeprazol um einen CYP2C19-Hemmer handelt und dass aus Anwendungsbeobachtungen und klinischen Studien widersprüchliche Daten über die klinischen Auswirkungen der pharmakokinetischen bzw. pharmakodynamischen Wechselwirkungen im Hinblick auf schwere kardiovaskuläre Ereignisse vorliegen. Von einer gleichzeitigen Anwendung von Omeprazol und Clopidogrel wird daher abgeraten.

#### **Abschnitt 4.5 – Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen – alle Formulierungen**

Dieser Abschnitt wurde leserfreundlicher formuliert. Die möglichen Wechselwirkungen wurden in Gruppen zusammengefasst, so dass die schwersten klinischen Auswirkungen besser erkennbar sind, und es wurde ein Hinweis auf die Größenordnung der Wechselwirkungen aufgenommen. Die Wechselwirkungen mit Tacrolimus und Phenytoin sind weiterhin aufgeführt, und eine Überwachung wurde empfohlen. Die Erwähnung von Wechselwirkungen mit Methotrexat wurde als ungerechtfertigt eingestuft. Eine gleichzeitige Anwendung mit Posaconazol und Erlotinib ist zu vermeiden.

#### **Abschnitt 4.6: Schwangerschaft und Stillzeit – alle Formulierungen**

Nach Ansicht des CHMP reichen die Daten über die Anwendung beim Menschen für die Angabe aus, dass eine Ausscheidung von Omeprazol über die Muttermilch gering ist und Auswirkungen auf das Kind unwahrscheinlich sind. Daten aus epidemiologischen Studien zur Anwendung von Losec während der Schwangerschaft lassen auf keine Nebenwirkungen schließen, und nach Einschätzung des CHMP kann Omeprazol während der Schwangerschaft angewendet werden.

#### **Abschnitt 4.7: Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen – alle Formulierungen**

Laut CHMP wurden unter der Anwendung von Losec – obwohl Auswirkungen des Mittels auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eher unwahrscheinlich sind – Schwindel und Sehstörungen beobachtet, und Patienten, bei denen diese Nebenwirkungen auftreten, sollten weder ein Fahrzeug führen noch Maschinen bedienen.

#### **Abschnitt 4.8 – Nebenwirkungen**

In diesem Abschnitt sind die ermittelten oder mutmaßlichen Nebenwirkungen aufgeführt. Keine der Nebenwirkungen war den Beobachtungen zufolge dosisabhängig, und die Nebenwirkungen sind nach der Häufigkeit unterteilt. Laut SPC zeigen die Erfahrungen bezüglich der Sicherheit aus klinischen Studien für die Tabletten- und Kapselformulierung, dass das Nebenwirkungsprofil bei Kindern unter 16 Jahren generell mit demjenigen bei Erwachsenen im Rahmen der Kurz- und Langzeitbehandlung übereinstimmt. Über die Wirkungen auf Pubertät und Wachstum liegen keine Langzeitdaten vor.

#### **Abschnitt 4.9 – Überdosierung**

Da keine Berichte über Omeprazol-Überdosierungen mit schwerwiegendem Ausgang vorliegen, war bislang keine besondere Behandlung erforderlich, und es gibt keine Behandlungsempfehlungen. In dem Passus „Symptomatische Behandlung“ finden Ärzte gewisse Anhaltspunkte für die Vorgehensweise im Falle einer Überdosierung. Ein zusätzlicher Passus wurde für die Infusions- und Injektionsformulierungen aufgenommen. In diesem wird angegeben, dass im Rahmen der klinischen Studien zu hohe Dosierungen nicht zu dosisbedingten Nebenwirkungen geführt haben.

#### **Abschnitt 5.1: Pharmakodynamische Eigenschaften**

Der CHMP diskutierte den Zusammenhang zwischen Omeprazol und dem Auftreten von Knochen-/ Hüftfrakturen bei älteren Patienten, insbesondere bei von Osteoporose betroffenen Patienten. Der CHMP war der Ansicht, dass die derzeit vorliegenden Daten für die Aufnahme eines Warnhinweises in die SPC nicht ausreichen. Aufgrund der geäußerten Bedenken wird das Ergebnis der vorgeschlagenen epidemiologischen Studie des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen über das Risiko von Stürzen und Frakturen jedoch geprüft, um die Implikationen für die SPC für Losec zu ermitteln.

#### **Abschnitt 5.2 – Pharmakokinetische Eigenschaften**

Der CHMP wies auf Daten hin, die zeigen, dass Omeprazol weder die Inzidenz noch den Schweregrad der Nebenwirkungen bei „defizienten Metabolisierern“ erhöht. Laut CHMP gibt es trotz der Tatsache, dass defiziente Metabolisierer eine fünf bis zehn Mal höhere mittlere AUC als Patienten mit funktionalem CYP2C19-Enzym aufweisen, keine Belege dafür, dass schwache CYP2C19-Metabolisierer bei der Behandlung mit Omeprazol in der empfohlenen Dosierung einem erhöhten Risiko ausgesetzt sind.



## **NICHT VERSCHREIBUNGSPFLICHTIGE DARREICHUNGSFORMEN: LOSEC 10- UND 20-MG-TABLETTEN (NICHT VERSCHREIBUNGSPFLICHTIG)**

Die Initialbehandlung bei GERD erfolgt symptomorientiert; hierzu kann ein empirischer Versuch zur Säurehemmung durchgeführt werden. Eine Diagnosestellung bei GERD wird dadurch ermöglicht, dass die Symptome entsprechend auf einen Säurehemmer ansprechen und bei Absetzen des Wirkstoffs wieder auftreten. Nach Auffassung des CHMP belegen die vorliegenden wissenschaftlichen Daten in ausreichendem Maße die Wirksamkeit von Omeprazol zur Behandlung von Sodbrennen und Säurereflux sowie seine Überlegenheit gegenüber Placebo, vor allem im Hinblick auf die kurzfristige tägliche Anwendung von 20 mg des nicht verschreibungspflichtigen Präparats. Laut CHMP wird durch die Literatur und Langzeit-Anwendungsbeobachtungen ebenso ausreichend belegt, dass die Anwendung von Omeprazol 20 mg über 14 Tage unbedenklich ist. Der rechtliche Status von Losec als „Arzneimittel, das nicht der Verschreibungspflicht unterliegt“ entsprach dem CHMP zufolge der Leitlinie der Kommission zur Änderung der Verkaufsabgrenzung für Humanarzneimittel (*Guideline on Changing the Classification for the Supply of a Medicinal Product for Human Use*). Das bekannte Sicherheitsprofil von Omeprazol bestätigt das Nichtvorliegen einer unmittelbaren oder mittelbaren Gefährdung der menschlichen Gesundheit, und die Vorsichtsmaßnahmen in Form einer Begrenzung der Anwendung auf eine Behandlungsdauer von zwei Wochen wurde als genehmigungsfähig eingestuft. Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass nicht verschreibungspflichtiges Omeprazol ein geeignetes Arzneimittel zur Linderung von Sodbrennen und saurem Aufstoßen unter der Voraussetzung darstellt, dass der Patient die Dosierungsempfehlungen und Hinweise zur korrekten Anwendung beachtet, die in der SPC und in der Packungsbeilage aufgeführt sind.

### **Harmonisierung der SPC und der Packungsbeilage für das nicht verschreibungspflichtige Präparat**

Im Allgemeinen wurden die SPC und die Packungsbeilage des nicht verschreibungspflichtigen Losec-Präparats an die entsprechenden Dokumente der verschreibungspflichtigen Produkte angepasst. In Bezug auf Abschnitt 4.1 verabschiedete der CHMP die folgende harmonisierte Indikation:

*„Losec magensaftresistente Tabletten sind angezeigt zur Behandlung von Refluxsymptomen (z. B. Sodbrennen, saurem Aufstoßen) bei Erwachsenen“*

Der CHMP stellte fest, dass den Studienergebnissen zufolge die Dosierung 20 mg einmal täglich zu einer ausgeprägteren und konsistenteren Hemmung als die niedrigeren Dosen führt und stimmte daher einer Tageshöchstdosis von 20 mg zu. Die Selbstbehandlung sollte auf eine Höchstdauer von 14 Tagen begrenzt werden, und der Patient ist anzuweisen, bei fortbestehenden Symptomen einen Arzt zu konsultieren. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten vor Beginn der Einnahme von Losec ärztlichen Rat einholen. Da der Eintritt einer Symptomlinderung nach Beginn der Behandlung mit PPI einige Zeit dauern kann, wurde zudem ein Hinweis für die Patienten dahingehend aufgenommen, dass bis zu einer spürbaren Besserung der Symptomatik zwei bis drei Tage vergehen können. In Übereinstimmung mit der Indikation darf das Arzneimittel nicht bei Kindern angewendet werden.

Es wurde eine Information über die Notwendigkeit einer regelmäßigen Überwachung bei einer Behandlungsdauer von mehr als einem Jahr aufgenommen, und Patienten mit rezidivierender Symptomatik wie Magenverstimmung oder Sodbrennen über längere Zeit sollten ihren Arzt in regelmäßigen Abständen aufsuchen. Dies gilt insbesondere für Patienten im Alter über 55 Jahren, da ein fortgeschrittenes Lebensalter einen Risikofaktor für Magenenerkrankungen darstellt. Die Patienten werden ebenfalls angewiesen, einen Arzt aufzusuchen, wenn in ihrer Krankengeschichte Magenerkrankungen oder operative Eingriffe am Gastrointestinaltrakt vorliegen, im Falle von Gelbsucht, eingeschränkter Leberfunktion oder Lebererkrankungen und wenn sie sich aufgrund von Magenverstimmungen oder Sodbrennen einer mindestens vierwöchigen symptomatischen Dauerbehandlung unterziehen. Die Patienten werden des Weiteren darauf hingewiesen, Omeprazol nicht prophylaktisch anzuwenden. In Bezug auf die Wechselwirkungen mit Clopidogrel sollten Patienten entsprechend der Empfehlung für

die verschreibungspflichtigen Darreichungsformen ihren Arzt oder Apotheker insbesondere über eine etwaige Einnahme von Clopidogrel in Kenntnis setzen.

### **QUALITÄT – MODUL 3**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte einen Vorschlag für die Harmonisierung des Qualitätsmoduls vor. Die vorgeschlagenen Harmonisierungen beziehen sich hauptsächlich auf das Wirkstoffprodukt, und der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte zufriedenstellende Angaben über Aussehen, Polymorphismen, Spezifikationen und Stabilität der Wirksubstanzen (Omeprazolmagnesium für die MUPS-Tabletten, Omeprazol für die Kapseln und Omeprazolnatrium für die Injektions- und Infusionslösungen) vor. Ebenfalls wurden geeignete Angaben über das Wirkstoffprodukt vorgelegt, und physisches Aussehen, Herstellung, Spezifikationen, Stabilität, Dauer der Haltbarkeit und Lagerung wurden behandelt. Allerdings wurden für alle Formulierungen gewisse Klarstellungen – hauptsächlich in Bezug auf die Abschnitte Herstellung, Kontrolle des Wirkstoffprodukts, Behältnisverschlussystem und Stabilität – erbeten. Aufgrund der geprüften Daten und in Anbetracht der Verpflichtung des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, im Mai 2010 Modul 3 in aktualisierter Fassung vorzulegen, verabschiedete der CHMP ein harmonisiertes Modul 3.

### **BEGRÜNDUNG DER ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE**

Aufgrund der Beurteilung des Vorschlags und der Antworten des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen und im Anschluss an die Diskussionen innerhalb des Ausschusses verabschiedete der CHMP harmonisierte Produktinformationen für die verschiedenen Darreichungsformen von Losec und damit verbundene Bezeichnungen unter Berücksichtigung der Darreichungsformen und Unterscheidung zwischen verschreibungspflichtigen und nicht verschreibungspflichtigen Darreichungsformen. Im Besonderen wurden die Indikationen und die entsprechenden Dosierungsempfehlungen harmonisiert. Darüber hinaus wurde ein harmonisiertes Modul 3 angenommen. Es wurden Verpflichtungen seitens des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen vereinbart, die aus dem Zusicherungsschreiben vom 14. Dezember 2009 hervorgehen. Gestützt auf die obigen Ausführungen beurteilt der CHMP das Nutzen/Risiko-Verhältnis von Losec als günstig und die harmonisierten Produktinformationen als genehmigungsfähig.

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Gegenstand des Befassungsverfahrens war die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC), der Etikettierung und der Packungsbeilage;
- die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene SPC, Etikettierung und Packungsbeilage wurden anhand der vorgelegten Unterlagen und aufgrund der wissenschaftlichen Diskussion innerhalb des Ausschusses beurteilt;

empfahl der CHMP die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen, deren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage in Anhang III für Losec und damit verbundene Bezeichnungen (siehe Anhang I) enthalten sind. Die Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen sind in Anhang IV beschrieben.