Fachinformation

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Omeprazol HEUMANN 20 mg bei Sodbrennen magensaftresistente Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine magensaftresistente Hartkapsel enthält 20 mg Omeprazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Eine magensaftresistente Hartkapsel enthält 12 mg Saccharose (Zucker).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Magensaftresistente Hartkapsel

Hartgelatinekapseln der Größe „4“, bestehend aus einem blauen Kapseloberteil und einem weißen Kapselunterteil mit weißem bis gebrochen weißem oder cremeweißem kugelförmigen Mikrogranulat.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Refluxsymptomen (z. B. Sodbrennen, Säurerückfluss) bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung für Erwachsene
Falls vom Arzt nicht anders verordnet, 1 x täglich 1 magensaftresistente Hartkapsel Omeprazol HEUMANN 20 mg bei Sodbrennen (entsprechend 20 mg Omeprazol) über 14 Tage.
Es kann notwendig sein, die Hartkapseln an 2 – 3 aufeinander folgenden Tagen einzunehmen, um eine Besserung der Symptome zu erreichen.
Die Mehrheit der Patienten erlangt eine vollständige Befreiung von Sodbrennen innerhalb von 7 Tagen. Sobald vollständige Beschwerdefreiheit eingetreten ist, sollte die Behandlung eingestellt werden.

Besondere Patientengruppen
Eingeschränkte Nierenfunktion
Eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten durch einen Arzt beraten werden, bevor sie Omeprazol HEUMANN 20 mg bei Sodbrennen einnehmen (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten
Eine Dosisanpassung bei älteren Patienten ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung
Es wird empfohlen, Omeprazol HEUMANN 20 mg bei Sodbrennen morgens als Ganzes mit einem halben Glas Wasser einzunehmen. Die Hartkapseln dürfen nicht zerkaut oder zerstoßen werden.

Hinweis
Aufgrund eines möglichen Abbaus der Wirksubstanz Omeprazol soll Omeprazol HEUMANN nicht gleichzeitig mit Alkohol eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, substituierte Benzimidazole oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Wie andere Protonenpumpenhemmer darf auch Omeprazol nicht zusammen mit Nelfinavir angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sofern beunruhigende Symptome (z. B. signifikanter unbeabsichtigter Gewichtsverlust, wiederholtes Erbrechen, Schluckstörungen, Bluterbrechen oder Teerstuhl) auftreten und der Verdacht auf ein Magengeschwür besteht oder ein Magengeschwür existiert, sollte eine Malignität ausgeschlossen werden, da die Behandlung Symptome mildern und die Diagnose verzögern kann.

Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir und Protonenpumpenhemmern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die Kombination von Atazanavir mit einem Protonenpumpenhemmer als unvermeidbar beurteilt wird, werden engmaschige, klinische Kontrollen empfohlen (z. B. der Virusbelastung) in Kombination mit einer Erhöhung der Atazanavir-Dosis auf 400 mg mit 100 mg Ritonavir; 20 mg Omeprazol sollten nicht überschritten werden.

Wie alle säurehemmenden Arzneimittel kann Omeprazol die Absorption von Vitamin B_{12} (Cyanocobalamin) aufgrund von Hypo- oder Achlorhydrie verringern. Dies sollte bei Patienten mit verringertem Körperspeicher oder Risikofaktoren für eine reduzierte Absorption von Vitamin B_{12} unter Langzeittherapie beachtet werden.

Omeprazol ist ein CYP2C19-Hemmer. Zu Beginn oder Ende der Behandlung mit Omeprazol sollte die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit Substanzen, die durch CYP2C19 metabolisiert werden, berücksichtigt werden. Eine Wechselwirkung wurde zwischen Clopidogrel und Omeprazol beobachtet (siehe Abschnitt 4.5). Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung ist ungewiss. Sicherheitshalber sollte von einer gleichzeitigen Anwendung von Omeprazol und Clopidogrel abgeraten werden.

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermaler Nekrolyse (TEN), Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) sowie akut generalisierendem pustulösem Exanthem (AGEP), die

lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden sehr selten bzw. selten im Zusammenhang mit der Omeprazolbehandlung berichtet.

Protonenpumpeninhibitoren, besonders wenn sie in einer hohen Dosierung und über eine längere Zeit (> 1 Jahr) angewendet werden, können das Risiko von Hüft-, Handgelenks- und Wirbelsäulenfrakturen, insbesondere bei älteren Patienten oder bei Vorliegen anderer bekannter Risikofaktoren, mäßig erhöhen. Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass Protonenpumpeninhibitoren das Risiko von Frakturen möglicherweise um 10 – 40 % erhöhen, wobei dieses erhöhte Risiko teilweise auch durch andere Risikofaktoren bedingt sein kann. Patienten mit Osteoporoserisiko sollen entsprechend der gültigen klinischen Richtlinien behandelt werden und Vitamin D und Calcium in ausreichendem Maße erhalten.

Subakuter kutaner Lupus erythematodes (SCLE)
Protonenpumpenhemmer sind mit sehr seltenen Fällen von SCLE assoziiert. Falls Läsionen, insbesondere in den der Sonne ausgesetzten Hautbereichen, auftreten, und falls dies von einer Arthralgie begleitet ist, sollte der Patient umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen und das medizinische Fachpersonal sollte erwägen, Omeprazol HEUMANN abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLE unter der Einnahme anderer Protonenpumpeninhibitoren erhöhen.

Auswirkung auf Laboruntersuchungen
Erhöhte Chromogranin-A(CgA)-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen. Um diese Auswirkung zu vermeiden, sollte die Behandlung mit Omeprazol mindestens fünf Tage vor den CgA-Messungen vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1). Liegen die CgA- und Gastrinspiegel nach der ersten Messung nicht im Referenzbereich, sind die Messungen 14 Tage nach dem Absetzen des Protonenpumpenhemmers zu wiederholen.

Nierenfunktionsstörung
Akute tubulointerstitielle Nephritis (TIN) wurde bei Patienten, die Omeprazol einnehmen, beobachtet und kann zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung mit Omeprazol auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Eine akute tubulointerstitielle Nephritis kann zu Nierenversagen führen.
Bei Verdacht auf TIN sollte Omeprazol abgesetzt und umgehend eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Weitere Warnhinweise
Patienten mit wiederkehrenden, langanhaltenden Symptomen wie Verdauungsstörungen oder Sodbrennen sollten ihren Arzt in regelmäßigen Abständen aufsuchen. Insbesondere Patienten über 55 Jahre, die täglich „over-the-counter“ (OTC, freiverkäufliche) Arzneimittel gegen Verdauungsstörungen oder Sodbrennen einnehmen, sollten ihren Apotheker oder Arzt informieren.

Die Patienten sollten angehalten werden einen Arzt aufzusuchen, wenn:
- sie früher ein Magengeschwür oder eine Operation im Magen-Darm-Bereich hatten;
- sie über 4 oder mehr Wochen eine durchgängige, symptomatische Behandlung von Verdauungsstörungen oder Sodbrennen erhalten;
- sie eine Gelbsucht oder eine schwere Lebererkrankung haben;
- sie über 55 Jahre alt sind und neue oder kürzlich veränderte Symptome auftreten.

Patienten sollten Omeprazol nicht zur Vorbeugung einnehmen.

Eine Behandlung mit Protonenpumpenhemmern kann zu einem leicht erhöhten Risiko für Infektionen des Magen-Darm-Trakts führen, wie z. B. zu einer Infektion mit *Salmonella* und *Campylobacter* und bei hospitalisierten Patienten möglicherweise auch mit *Clostridium difficile* (siehe Abschnitt 5.1).

Hypomagnesiämie
Bei Patienten, die über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten und in den meisten Fällen von einem Jahr mit einem Protonenpumpenhemmer (PPI) wie Omeprazol behandelt wurden, wurden selten Fälle von schwerer Hypomagnesiämie beobachtet. Es können schwerwiegende Manifestationen von Hypomagnesiämie wie Müdigkeit, Tetanie, Delirium, Krämpfe, Schwindel und ventrikuläre Arrhythmie auftreten, wobei diese schleichend beginnen und übersehen werden können. Eine Hypomagnesiämie kann zu einer Hypocalcämie bzw. Hypokaliämie führen (siehe Abschnitt 4.8). Bei den meisten betroffenen Patienten verbesserte sich die Hypomagnesiämie (sowie die mit Hypomagnesiämie einhergehende Hypocalcämie und/oder Hypokaliämie) nach Zufuhr von Magnesium und Absetzen des PPIs.
Bei Patienten, die voraussichtlich eine längere Behandlung benötigen oder PPIs zusammen mit Digoxin oder anderen Arzneimitteln einnehmen, die eine Hypomagnesiämie hervorrufen können (wie z. B. Diuretika), ist durch das medizinische Fachpersonal eine Messung des Magnesiumspiegels vor Beginn und regelmäßig während der PPI-Einnahme zu erwägen.

Omeprazol HEUMANN 20 mg bei Sodbrennen enthält Saccharose
Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Omeprazol HEUMANN 20 mg bei Sodbrennen nicht einnehmen.

Omeprazol HEUMANN 20 mg bei Sodbrennen enthält Natrium
Omeprazol HEUMANN 20 mg bei Sodbrennen enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro magensaftresistente Hartkapsel, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen von Omeprazol auf die Pharmakokinetik anderer Wirkstoffe

Wirkstoffe mit pH-Wert-abhängiger Absorption
Die während der Behandlung mit Omeprazol verminderte intragastrische Azidität kann die Absorption von Wirkstoffen mit einer Magen-pH-Wert-abhängigen Absorption herauf- oder herabsetzen.

Nelfinavir, Atazanavir
Bei gleichzeitiger Gabe von Omeprazol sind die Plasmaspiegel von Nelfinavir und Atazanavir verringert.
Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol und Nelfinavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Die gleichzeitige Gabe von Omeprazol (40 mg einmal täglich) verringerte die mittlere Nelfinavir-Exposition um ca. 40 %, und die mittlere Exposition des pharmakologisch aktiven Metaboliten M8 war um ca. 75 – 90 % verringert. An dieser Interaktion ist möglicherweise auch eine Hemmung von CYP2C19 beteiligt.
Die gleichzeitige Gabe von Omeprazol und Atazanavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Die gleichzeitige Gabe von Omeprazol (40 mg einmal täglich) und Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg führte bei gesunden Probanden zu einer Verringerung der Atazanavir-Exposition um 75 %. Eine Erhöhung der Atazanavir-Dosis auf 400 mg glich die Auswirkung von Omeprazol auf die Atazanavir-Exposition nicht aus. Die gleichzeitige Gabe von Omeprazol (20 mg einmal täglich) und

Atazanavir 400 mg/Ritonavir 100 mg führte bei gesunden Probanden zu einer Verringerung der Atazanavir-Exposition um ca. 30 % im Vergleich zu Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich.

Digoxin
Bei gleichzeitiger Behandlung mit Omeprazol (20 mg täglich) und Digoxin erhöhte sich die Bioverfügbarkeit von Digoxin bei gesunden Probanden um 10 %. Über eine Digoxin-Toxizität wurde selten berichtet. Die Anwendung hoher Omeprazol-Dosen sollte bei älteren Patienten jedoch mit Vorsicht erfolgen. Die Digoxin-Spiegel sollten dann verstärkt therapeutisch kontrolliert werden.

Clopidogrel
Ergebnisse von Studien an gesunden Probanden zeigten eine pharmakokinetische (PK)/pharmakodynamische (PD) Interaktion zwischen Clopidogrel (300 mg Aufsättigungsdosis/75 mg tägliche Erhaltungsdosis) und Omeprazol (80 mg p. o. täglich). Die Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten von Clopidogrel wurde dabei im Mittel um 46 % und die maximale Hemmung der (ADP-induzierten) Plättchenaggregation im Mittel um 16 % verringert.

Widersprüchliche Daten bezüglich der klinischen Bedeutung dieser PK/PD-Interaktion von Omeprazol in Bezug auf schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse sind sowohl bei Beobachtungs- als auch bei klinischen Studien berichtet worden. Sicherheitshalber sollte von einer gleichzeitigen Anwendung von Omeprazol und Clopidogrel abgeraten werden (siehe Abschnitt 4.4).

Andere Wirkstoffe
Die Absorption von Posaconazol, Erlotinib, Ketoconazol und Itraconazol ist signifikant verringert, und daher kann die klinische Wirksamkeit beeinträchtigt sein. Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol und Erlotinib sollte vermieden werden.

Wirkstoffe, die durch CYP2C19 metabolisiert werden
Omeprazol ist ein moderater Hemmer von CYP2C19, des Enzyms, durch das Omeprazol hauptsächlich verstoffwechselt wird. Folglich kann der Metabolismus von gleichzeitig angewendeten Wirkstoffen, die ebenfalls über CYP2C19 verstoffwechselt werden, verringert und die systemische Exposition dieser Substanzen erhöht sein. Beispiele für derartige Wirkstoffe sind R-Warfarin und andere Vitamin-K-Antagonisten, Cilostazol, Diazepam und Phenytoin.

Cilostazol
Omeprazol, das gesunden Probanden in einer Cross-Over-Studie in einer Dosis von 40 mg gegeben wurde, erhöhte C_{max} und AUC von Cilostazol um 18 % bzw. 26 % und die eines seiner aktiven Metaboliten um 29 % bzw. 69 %.

Phenytoin
Es wird empfohlen, die Plasmakonzentration von Phenytoin während der ersten zwei Wochen nach Beginn einer Behandlung mit Omeprazol zu kontrollieren. Wenn eine Dosisanpassung von Phenytoin vorgenommen wurde, sollte nach dem Ende der Behandlung mit Omeprazol eine Kontrolle sowie eine weitere Dosisanpassung erfolgen.

Unbekannter Mechanismus

Saquinavir

Die gleichzeitige Gabe von Omeprazol und Saquinavir/Ritonavir führte bei Patienten mit einer HIV-Infektion zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel von Saquinavir um bis zu ca. 70 % bei guter Verträglichkeit.

Tacrolimus
Bei gleichzeitiger Anwendung von Omeprazol wurde über eine Erhöhung der Serumspiegel von Tacrolimus berichtet. Die Tacrolimus-Konzentrationen sowie die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance) sollten verstärkt kontrolliert und die Tacrolimus-Dosis gegebenenfalls angepasst werden.

Methotrexat
Bei einigen Patienten wurde über eine Erhöhung der Methotrexat-Spiegel berichtet, wenn Methotrexat zusammen mit PPI angewendet wurde. Wird Methotrexat in hohen Dosen angewendet, muss möglicherweise ein zeitweiliges Absetzen von Omeprazol in Betracht gezogen werden.

Wirkungen anderer Wirkstoffe auf die Pharmakokinetik von Omeprazol

Hemmer von CYP2C19 und/oder CYP3A4
Da Omeprazol durch CYP2C19 und CYP3A4 metabolisiert wird, können Wirkstoffe, für die bekannt ist, dass sie CYP2C19 oder CYP3A4 hemmen (wie z. B. Clarithromycin und Voriconazol), durch Erniedrigung der Stoffwechselrate von Omeprazol zu erhöhten Serumspiegeln von Omeprazol führen. Die gleichzeitige Behandlung mit Voriconazol führte zu einer mehr als doppelt so hohen Omeprazol-Exposition. Da hohe Dosen von Omeprazol gut vertragen wurden, ist eine Anpassung der Omeprazol-Dosis nicht generell erforderlich. Dennoch sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung und wenn eine Langzeittherapie indiziert ist, eine Anpassung der Dosis in Erwägung gezogen werden.

Induktoren von CYP2C19 und/oder CYP3A4
Wirkstoffe, für die bekannt ist, dass sie CYP2C19 oder CYP3A4 oder beide induzieren (wie z. B. Rifampicin und Johanniskraut), können durch Erhöhung der Stoffwechselrate von Omeprazol zu einer erniedrigten Omeprazol-Konzentration im Serum führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Die Ergebnisse von drei prospektiven epidemiologischen Studien (mehr als 1 000 Fälle, in denen es zu einer Exposition gekommen war) haben keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen von Omeprazol auf die Schwangerschaft oder auf die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen ergeben. Omeprazol kann in der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit
Omeprazol wird in die Muttermilch abgegeben, aber ein Einfluss auf das Kind ist bei Anwendung therapeutischer Dosen unwahrscheinlich.

Fertilität
Tierstudien mit dem razemischen Gemisch Omeprazol haben bei oraler Anwendung keine Hinweise auf einen Einfluss auf die Fertilität gezeigt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Omeprazol HEUMANN 20 mg bei Sodbrennen hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch können Nebenwirkungen wie Schwindel und Sehstörungen auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten nicht Auto fahren oder Maschinen bedienen, wenn sie beeinträchtigt sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die häufigsten Nebenwirkungen (1 – 10 % der Patienten) sind Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Blähungen und Übelkeit/Erbrechen.

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Omeprazol wurde über schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermaler Nekrolyse (TEN), Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) sowie akut generalisierendem pustulösem Exanthem (AGEP) berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die folgenden Arzneimittelnebenwirkungen sind im klinischen Studienprogramm zu Omeprazol und nach der Markteinführung festgestellt oder vermutet worden. Keine dieser Nebenwirkungen war dosisbezogen. Die im Folgenden aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklasse (SOC) angegeben.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1 000, < 1/100
Selten	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Sehr selten	< 1/10 000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

SOC/Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Selten	Leukopenie, Thrombozytopenie
Sehr selten	Agranulozytose, Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Fieber, angioneurotisches Ödem und anaphylaktische Reaktion/Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Selten	Hyponatriämie
Nicht bekannt	Hypomagnesiämie; Hypocalcämie(1), Hypokaliämie(1)
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich	Schlaflosigkeit
Selten	Erregungszustände, Verwirrtheit, Depressionen
Sehr selten	Aggressivität, Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen
Gelegentlich	Schwindel, Parästhesien, Schläfrigkeit

Selten	Geschmacksveränderungen
Augenerkrankungen	
Selten	Verschwommensehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Vertigo
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Selten	Bronchospasmen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Blähungen, Übelkeit/Erbrechen, Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)
Selten	Mundtrockenheit, Mundschleimhautentzündung, gastrointestinale Candidiasis
Nicht bekannt	Mikroskopische Colitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	Erhöhte Leberenzymwerte
Selten	Hepatitis mit oder ohne Gelbsucht
Sehr selten	Leberversagen, Enzephalopathie bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Gelegentlich	Dermatitis, Juckreiz, Hautausschlag, Urtikaria
Selten	Haarausfall, Photosensibilität, akut generalisierendes pustulöses Exanthem (AGEP), Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Sehr selten	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse (TEN)
Nicht bekannt	Subakuter kutaner Lupus erythematodes (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Gelegentlich	Fraktur der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule
Selten	Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen
Sehr selten	Muskelschwäche
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Selten	Tubulointerstitielle Nephritis (mit möglichem Fortschreiten zu Nierenversagen)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Sehr selten	Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich	Unwohlsein, periphere Ödeme
Selten	Vermehrtes Schwitzen

(1) Hypocalcämie bzw. Hypokaliämie können mit dem Auftreten einer Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4) in Verbindung stehen

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen begrenzte Informationen zu den Wirkungen einer Überdosierung mit Omeprazol bei Menschen vor. In der Literatur sind Dosen von bis zu 560 mg beschrieben worden und es gibt gelegentliche Berichte, nach denen orale Einzeldosen von bis zu 2 400 mg Omeprazol erreicht wurden (dem 120-Fachen der üblichen empfohlenen klinischen Dosierung). Es ist über Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Bauchschmerzen, Durchfall und Kopfschmerzen berichtet worden. Apathie, Depression und Verwirrung sind in Einzelfällen beschrieben worden.

Die im Zusammenhang mit einer Überdosierung mit Omeprazol beschriebenen Symptome waren vorübergehend und es wurde nicht über schwerwiegende Folgen berichtet. Die Eliminationsrate war bei erhöhten Dosen unverändert (Kinetik erster Ordnung). Falls eine Behandlung erforderlich ist, erfolgt diese symptomatisch.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei säurebedingten Erkrankungen, Protonenpumpenhemmer, ATC-Code: A02BC01

Wirkmechanismus
Omeprazol, ein razemisches Gemisch aus zwei Enantiomeren, vermindert die Sekretion von Magensäure über einen hochgradig zielgerichteten Wirkmechanismus. Es ist ein spezifischer Hemmer der Protonenpumpe in der Parietalzelle. Es wirkt schnell und kontrolliert bei einer einmal täglichen Gabe die Beschwerden durch reversible Hemmung der Sekretion von Magensäure.

Omeprazol ist eine schwache Base und wird im stark sauren Milieu der intrazellulären Canaliculi in der Parietalzelle, wo es das Enzym H^+K^+-ATPase – die Protonenpumpe – hemmt, konzentriert und in die aktive Form umgewandelt. Diese Wirkung auf den letzten Schritt der Magensäurebildung ist dosisabhängig und sorgt stimulusunabhängig für eine hochgradig wirksame Hemmung sowohl der basalen als auch der stimulierbaren Säuresekretion.

Pharmakodynamische Wirkungen
Alle beobachteten pharmakodynamischen Wirkungen können mit der Wirkung von Omeprazol auf die Säuresekretion erklärt werden.

<u>Wirkungen auf die Magensäuresekretion</u>
Die orale Gabe von Omeprazol einmal täglich bewirkt eine schnelle und effektive Hemmung der Magensäuresekretion am Tag und in der Nacht, wobei die maximale Wirkung innerhalb von vier Behandlungstagen erreicht wird. Mit 20 mg Omeprazol wird bei Patienten mit Ulcus duodeni eine mittlere Reduktion der intragastrischen Azidität von mindestens 80 % über 24 Stunden aufrechterhalten, wobei die durchschnittliche maximale Pentagastrin-stimulierte Säureproduktion 24 Stunden nach der Anwendung um 70 % vermindert ist.
Durch die orale Gabe von 20 mg Omeprazol wird bei Patienten mit Ulcus duodeni während eines Zeitraums von 24 Stunden im Magen für durchschnittlich 17 Stunden ein pH-Wert von ≥ 3 aufrechterhalten.

Als Folge der verringerten Säuresekretion und der intragastrischen Azidität reduziert/normalisiert Omeprazol dosisabhängig die Säure-Exposition der Speiseröhre bei Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit. Die Hemmung der Säuresekretion steht in Beziehung zur Fläche unter der Plasma-Konzentrationszeitkurve (AUC) von Omeprazol und nicht zur tatsächlichen Plasmakonzentration zu einem bestimmten Zeitpunkt.

Während der Therapie mit Omeprazol wurde keine Tachyphylaxie beobachtet.

Andere mit der Säurehemmung verbundene Wirkungen
Während der Langzeitbehandlung wurden Magendrüsenzysten mit etwas erhöhter Häufigkeit gemeldet. Diese Veränderungen sind eine physiologische Folge der ausgeprägten Hemmung der Säuresekretion; sie sind gutartig und scheinen reversibel zu sein.

Ein verringerter Säuregrad im Magen erhöht, unabhängig von den möglichen Ursachen (einschließlich Protonenpumpenhemmer), die Anzahl der Bakterien im Magen, die normalerweise den Magen-Darm-Trakt besiedeln. Eine Behandlung mit säurereduzierenden Substanzen kann zu einem leicht erhöhten Risiko für Infektionen des Magen-Darm-Trakts führen, wie z. B. mit *Salmonella* und *Campylobacter* und bei hospitalisierten Patienten möglicherweise auch mit *Clostridium difficile*.

Während der Behandlung mit sekretionshemmenden Arzneimitteln steigt das Serumgastrin als Reaktion auf die verminderte Säuresekretion an. Chromogranin A (CgA) steigt aufgrund der erniedrigten gastrischen Azidität ebenfalls an. Die erhöhten CgA-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen.
Vorliegende veröffentlichte Daten legen den Schluss nahe, dass Protonenpumpenhemmer fünf Tage bis zwei Wochen vor einer CgA-Messung abgesetzt werden sollten. Hierdurch soll erreicht werden, dass die durch eine PPI-Behandlung möglicherweise erhöhten CgA-Spiegel wieder in den Referenzbereich absinken.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Omeprazol und Omeprazol-Hemimagnesium sind säureempfindlich und werden deshalb oral als magensaftresistentes Granulat in Kapseln oder Tabletten angewendet. Omeprazol wird schnell resorbiert, wobei maximale Plasmaspiegel 1 – 2 Stunden nach der Anwendung erreicht werden. Die Resorption findet im Dünndarm statt und ist normalerweise innerhalb von 3 – 6 Stunden abgeschlossen. Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit. Die systemische Verfügbarkeit (Bioverfügbarkeit) einer oralen Einzeldosis von Omeprazol beträgt ca. 40 %. Nach wiederholter, einmal täglicher Anwendung steigt die Bioverfügbarkeit auf ca. 60 % an.

Verteilung
Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt bei gesunden Probanden ca. 0,3 l/kg Körpergewicht. Omeprazol wird zu 97 % an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation
Omeprazol wird vollständig durch das Cytochrom-P-450-System (CYP) metabolisiert. Der Großteil des Stoffwechsels von Omeprazol ist von dem polymorphen CYP2C19 abhängig, das für die Bildung von Hydroxyomeprazol, dem Hauptmetaboliten im Plasma, verantwortlich ist. Der verbleibende Teil ist abhängig von einer anderen spezifischen Isoform, CYP3A4, die für die Bildung von Omeprazolsulfon verantwortlich ist. Aufgrund der hohen Affinität von Omeprazol zu CYP2C19

besteht die Möglichkeit einer kompetitiven Hemmung und metabolischer Wirkstoff-Wirkstoff-Interaktionen mit anderen Substraten von CYP2C19. Wegen der niedrigen Affinität zu CYP3A4 hat Omeprazol jedoch kein Potential zur Hemmung des Metabolismus anderer CYP3A4-Substrate. Zusätzlich fehlt Omeprazol eine Hemmwirkung auf die Haupt-CYP-Enzyme.

Ungefähr 3 % der kaukasischen und 15 – 20 % der asiatischen Bevölkerung haben kein funktionstüchtiges CYP2C19-Enzym und sind daher sogenannte *poor metabolisers* (langsame Verstoffwechsler). Bei diesen Personen wird der Metabolismus von Omeprazol wahrscheinlich hauptsächlich durch CYP3A4 katalysiert. Nach wiederholter einmal täglicher oraler Anwendung von 20 mg Omeprazol war die durchschnittliche AUC bei *poor metabolisers* ungefähr 5- bis 10-mal höher als bei Personen mit einem funktionstüchtigen CYP2C19-Enzym (*extensive metabolisers*). Die durchschnittlichen Peak-Plasmakonzentrationen waren ebenfalls 3- bis 5-mal höher. Diese Ergebnisse haben keine Auswirkungen auf die Dosierung von Omeprazol.

Elimination
Die Plasma-Eliminations-Halbwertszeit von Omeprazol beträgt normalerweise weniger als eine Stunde, sowohl nach Einmalgabe als auch nach wiederholter oraler täglicher Einmalgabe. Omeprazol wird, ohne Tendenz zur Akkumulation, bei einer einmal täglichen Anwendung innerhalb des Dosierungsintervalls vollständig aus dem Plasma eliminiert. Fast 80 % der oralen Omeprazol-Dosis werden als Metaboliten über den Urin ausgeschieden, der Rest mit dem Stuhl, vornehmlich bedingt durch Gallensekretion.

Linearität/Nicht-Linearität
Die AUC von Omeprazol nimmt mit wiederholter Anwendung zu. Diese Zunahme ist dosisabhängig und führt nach Mehrfachgabe zu einer nicht linearen Dosis-AUC-Beziehung. Diese Abhängigkeit von der Zeit und der Dosis beruht auf einem geringeren First-pass-Metabolismus und einer reduzierten systemischen Clearance, was wahrscheinlich durch eine Hemmung des CYP2C19-Enzyms durch Omeprazol und/oder seine Metaboliten (z. B. das Sulfon) bewirkt wird. Es wurde kein Metabolit gefunden, der eine Wirkung auf die Sekretion von Magensäure hat.

Besondere Patientengruppen
Leberinsuffizienz
Der Metabolismus von Omeprazol ist bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung beeinträchtigt, was zu einer Erhöhung der AUC führt. Es gibt keinen Hinweis auf eine Akkumulation von Omeprazol bei einer einmal täglichen Gabe.

Niereninsuffizienz
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Pharmakokinetik von Omeprazol, einschließlich der systemischen Bioverfügbarkeit und der Eliminationsrate, unverändert.

Ältere Patienten
Die Stoffwechselrate von Omeprazol ist bei älteren Personen (75 – 79 Jahre) etwas verringert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In lebenslangen Studien an Ratten, die mit Omeprazol behandelt wurden, wurden gastrische ECL-Zell-Hyperplasien und Karzinoide beobachtet. Diese Veränderungen sind das Ergebnis einer andauernden ausgeprägten Hypergastrinämie infolge der Säurehemmung. Nach einer Therapie mit H_2-Rezeptor-Antagonisten, Protonenpumpenhemmern und nach einer teilweisen Fundektomie

wurden vergleichbare Befunde erhoben. Somit sind diese Veränderungen nicht auf eine direkte Wirkung einzelner Wirkstoffe zurückzuführen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:
Zucker-Pellets (bestehend aus Maisstärke und Saccharose)
Magnesiumhydroxid
Natriummonohydrogenphosphat
Hypromellose
Natriumdodecylsulfat
Mannitol (Ph. Eur.)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Talkum
Titandioxid (E 171)
Macrogol 6000
Polysorbat 80
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1:1)-Dispersion 30% (Ph. Eur.)

Kapselhülle:
Indigocarmin (E 132)
Titandioxid (E 171)
Gelatine

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

PVC/PE/PVDC/Alu-Blisterpackung (Packungen mit 7 und 14 Hartkapseln)
Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

HDPE-Flasche (Packungen mit 14 Hartkapseln)
Dieses Arzneimittel erfordert keine besonderen Lagerungsbedingungen. Halten Sie die Flasche fest verschlossen, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVDC/Alu-Blisterpackung (thermogeformte Blister)
Packungen mit 7 und 14 magensaftresistenten Hartkapseln

HDPE-Flasche mit Silikongel als Trockenmittel im PP-Deckel
Packungen mit 14 magensaftresistenten Hartkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

HEUMANN PHARMA
GmbH & Co. Generica KG
Südwestpark 50
90449 Nürnberg
E-Mail: info@heumann.de

8. Zulassungsnummer

41997.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:	17. Mai 1999
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:	27. August 2004

10. Stand der Information

11/2023

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig