Omepralan 20 mg-Kapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Kapsel enthält: 20 mg Omeprazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Kapsel enthält 31,646 mg Saccharose.

3. Darreichungsform

Magensaftresistente Hartkapsel.

Omepralan 10 mg-Kapseln

Magensaftresistente, hellbraune Kapseln.

Omepralan 20 mg-Kapseln

Magensaftresistente, weiße Kapseln.

Omepralan 40 mg-Kapseln

Magensaftresistente, weiß-hellbraune Kapseln.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Ulcus duodeni (Zwölffingerdarmgeschwür);
- Ulcus ventriculi (gutartiges Magengeschwür);
- Refluxösophagitis;
- Weiterbehandlung der Refluxösophagitis zur Vorbeugung eines Rückfalls;
- Zollinger-Ellison-Syndrom;
- Behandlung von Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni als Folge einer Therapie mit nichtsteroidalen Analgetika/Antirheumatika (NSAR);
- Weiterbehandlung von Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni als Folge einer Therapie mit nichtsteroidalen Analgetika/Antirheumatika (NSAR) zur Rückfallprophylaxe;
- symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit;
- säurebedingte Dyspepsie;
- Patienten, bei denen das Risiko einer Aspiration von Mageninhalt während einer Vollnarkose besteht (Säureaspirationsprophylaxe);
- Begleittherapie bei der Eradikation des Helicobacter pylori bei peptischem Ulcus (siehe auch Abschnitt 4.2).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Ulcus duodeni

Die übliche Dosierung beträgt 20 mg 1 mal täglich. Die Dauer der Behandlung beträgt 2 bis 4 Wochen.

Eine Monotherapie mit Omeprazol soll bei duodenalen und gastrischen Geschwüren nur bei jenen Patienten Anwendung finden, bei welchen eine Eradikationstherapie nicht indiziert ist.

Ulcus ventriculi

Die übliche Dosierung beträgt 20 mg 1 mal täglich. Die Dauer der Behandlung beträgt 4 (bis 6) bis 8 Wochen.

Eine Monotherapie mit Omeprazol soll bei duodenalen und gastrischen Geschwüren nur bei jenen Patienten Anwendung finden, bei welchen eine Eradikationstherapie nicht indiziert ist.

Refluxösophagitis

Die übliche Dosierung beträgt 20 mg 1 mal täglich. Die Dauer der Behandlung beträgt 4 bis 8 Wochen.

Hinweis: In Einzelfällen kann beim Zwölffingerdarmgeschwür, beim Magengeschwür und bei der Refluxösophagitis die Dosis auf 40 mg Omeprazol 1 mal täglich erhöht werden.

Dauerbehandlung von Refluxösophagitis zur Rückfallprophylaxe

Die übliche Dosierung beträgt 10 bis 20 mg, abhängig vom klinischen Ansprechen.

Zollinger-Ellison-Syndrom

Die Dosierung soll individuell angepasst werden und unter fachärztlicher Aufsicht erfolgen, solange sie klinisch erforderlich ist. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 60 mg/Tag. Für Dosen über 80 mg/Tag soll die Dosis auf 2 Einnahmen täglich aufgeteilt werden. Bei Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom ist die Behandlung nicht zeitlich begrenzt.

Behandlung von gastrischen und duodenalen Ulcera infolge einer Anwendung von NSAR

Die übliche Dosis beträgt 20 mg täglich. Die Behandlungsdauer liegt zwischen 4 und 8 Wochen.

Dauerbehandlung von gastrischen und duodenalen Ulcera als Folge einer NSAR-Anwendung zur Rückfallprophylaxe

Die übliche Dosis beträgt 20 mg täglich.

Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit

Die übliche Dosierung beträgt 10 bis 20 mg täglich, abhängig vom klinischen Ansprechen. Die Behandlung dauert 2 bis 4 Wochen.

Falls sich die Symptome nach zweiwöchiger Anwendung nicht verbessert haben, sollen weitere Untersuchungen durchgeführt werden.

Säurebedingte Dyspepsie
Zur Symptombefreiung bei Patienten mit epigastrischen Schmerzen/Unbehagen mit oder ohne Sodbrennen werden 10 mg Omeprazol täglich empfohlen. Die Dosis kann bei Bedarf auf 20 mg erhöht werden. Ohne Untersuchung hinsichtlich organischer Ursachen kann die Behandlung bis zu 2 Wochen dauern. Eine weitergehende Untersuchung wird empfohlen, wenn die Beschwerden fortbestehen oder nach dem Absetzen wieder auftreten.
Säureaspirationsprophylaxe
40 mg am Vorabend eines geplanten chirurgischen Eingriffes, weitere 40 mg am Morgen des Operationstages.
Eradikationstherapie
Es gibt verschiedene erprobte Dosierungsschemata.
Tripeltherapie
- Omeprazol 20 mg, Amoxicillin 1 g und Clarithromycin 500 mg, jeweils zweimal täglich eine Woche lang oder
- Omeprazol 20 mg ein- bis zweimal täglich mit Clarithromycin 250 mg und Metronidazol 500 mg jeweils zweimal täglich eine Woche lang oder
- Omeprazol 40 mg einmal täglich mit Amoxicillin 500 mg und Metronidazol 500 mg jeweils dreimal täglich eine Woche lang.

Dualtherapie
- 40 mg Omeprazol täglich mit 1,5 mg Amoxicillin (aufgeteilt auf 2 – 3 Tagesdosen) täglich zwei Wochen lang oder
- 40 mg Omeprazol täglich mit 500 mg Clarithromycin dreimal täglich zwei Wochen lang.

Wenn der Patient, unabhängig davon, welche Behandlung (Tripel- oder Dualtherapie) er erhalten hat, noch immer Hp-positiv ist, kann die Behandlung wiederholt oder ein anderes Eradikationsschema angewendet werden.
Spezielle Patientengruppen
Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche mit schwerer Refluxösophagitis
Die klinische Erfahrung mit der Anwendung von Omeprazol bei Kindern ist auf die Anwendung bei Refluxösophagitis beschränkt. Omeprazol soll daher bei Kindern nur bei schwerer Refluxösophagitis eingesetzt werden, wenn andere Behandlungen erfolglos waren. Die Behandlung sollte von einem Kinderarzt im Krankenhaus eingeleitet werden.
Zur Überprüfung des optimalen therapeutischen Responses sollte eine kontinuierliche pH-Messung und eine Genotypisierung (betreffend CYP2C19) durchgeführt werden.
Die folgende Dosierung (ungefähr 1 mg/kg/Tag) sollte angewendet werden:
Gewicht zwischen 10 und 20 kg: 10 mg/Tag
Gewicht über 20 kg: 20 mg/Tag
Die Behandlungsdauer beträgt üblicherweise 4 bis 8 Wochen und soll 12 Wochen nicht überschreiten, da es bei dieser Altersgruppe keine ausreichenden Daten zur Langzeitanwendung gibt.
Kinder unter 2 Jahren
Omepralan sollte bei Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden.
Ältere Personen (>65 Jahre)
Eine Dosisanpassung ist bei älteren Personen nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).
Eingeschränkte Nierenfunktion
Eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).
Eingeschränkte Leberfunktion
Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist eine Tagesdosis von 10 bis 20 mg möglicherweise ausreichend (siehe Abschnitt 5.2).
Art der Anwendung
Die Kapseln sollen als Ganzes unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (beispielsweise mit einem Glas Wasser) vor einer Mahlzeit (z.B. vor dem Frühstück oder Abendessen) oder auf nüchternen Magen geschluckt werden.
Für Patienten mit Schluckbeschwerden oder bei der Anwendung bei Kindern können die Kapseln auch geöffnet und der Inhalt zusammen mit etwas Apfelmus eingenommen werden.
Einen Esslöffel Apfelmus in eine leere Schüssel geben, Kapsel öffnen und den gesamten Kapselinhalt in die Schüssel leeren. Danach das Granulat mit dem Apfelmus mischen und unverzüglich einnehmen. Ein Glas Wasser nachtrinken, damit auch eventuelle Reste aus dem Mund gespült werden. Das Apfelmus darf nicht erwärmt werden und sollte flüssig genug sein, damit es ohne Kauen geschluckt werden kann. Das Granulat darf nicht zerkaut oder zerdrückt werden. Die Apfelmus-Granulat-Mischung soll sofort eingenommen und nicht für eine spätere Einnahme aufgehoben werden.

4.3 Gegenanzeigen
– Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, substituierte Benzimidazole oder einen der in Abschnitt 6.1 ge-

nannten sonstigen Bestandteile.
– Wie andere Protonenpumpenhemmer (PPIs) darf auch Omeprazol nicht zusammen mit Nelfinavir angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit peptischem Ulcus ist gegebenenfalls der Status auf Helicobacter pylori zu ermitteln. Bei H. pylori-positiven Patienten ist nach Möglichkeit eine Beseitigung des Bakteriums mittels Eradikationstherapie anzustreben.

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, muss 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 (z.B. der Virusbelastung) in Kombination mit einer Erhöhung der Atazanavir-Dosis auf 400 mg mit 100 mg Ritonavir empfohlen; 20 mg Omeprazol sollen nicht überschritten werden.

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

Omeprazol ist ein CYP2C19-Hemmer. Zu Beginn oder Ende der Behandlung mit Omeprazol soll 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 soll von einer gleichzeitigen Anwendung von Omeprazol und Clopidogrel abgeraten werden.

Bei einigen Kindern mit einer chronischen Erkrankung kann eine Langzeittherapie notwendig sein, obwohl diese nicht empfohlen wird.

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 (siehe Abschnitt 5.1).

Omeprazol soll bei älteren Personen und bei Personen mit hepatischen und renalen Dysfunktionen, vor allem bei höheren Dosen, vorsichtig verwendet werden. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sollten die Leberenzymwerte während der Behandlung mit Omeprazol regelmäßig überprüft werden.

Vor Behandlung eines NSAR-bezogenen Geschwürs ist zu prüfen, ob die Einnahme der verursachenden Mittel beendet werden kann.

Die Langzeitbehandlung von Ulcera, die in Zusammenhang mit der Einnahme von NSAR-Arzneimitteln steht, soll auf Risikopatienten beschränkt sein.

Wie bei allen Langzeittherapien, insbesondere wenn ein Behandlungszeitraum von 1 Jahr überschritten wird, sollen die Patienten regelmäßig überwacht werden.

Die Diagnose einer Refluxösophagitis soll endoskopisch bestätigt werden.

Bei einer Behandlung mit Omeprazol, die die Kombination mit anderen Arzneimitteln erfordert (Ulcus im Zusammenhang mit NSAR oder Eradikationstherapie), ist bei der Gabe zusätzlicher Arzneimittel Vorsicht geboten, da es zu einer Summierung oder Potenzierung von Wechselwirkungen kommen kann.

Im Verlauf einer Kombinationstherapie ist weiters bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung Vorsicht geboten (zur Dosisreduzierung siehe Abschnitt 4.2).

Bei schwer kranken Patienten wird empfohlen, Seh- und Gehörsinn zu überwachen, da über Einzelfälle von Blindheit und Taubheit bei der Verwendung von Omeprazol-Injektionen berichtet worden ist.

Bei Patienten die mit PPIs (Protonenpumpenhemmern) wie Omeprazol für mindestens 3 Monate, in den meisten Fällen aber für 1 Jahr behandelt wurden, gab es Berichte von schwerer Hypomagnesiämie. Schwere Erscheinungsformen einer Hypomagnesiämie wie Müdigkeit, Tetanie, Delirium, Krämpfe, Schwindel und ventrikuläre Arrhythmie können auftreten. Die Symptome können schleichend beginnen und übersehen werden. Bei den meisten der betroffenen Patienten besserte sich die Hypomagnesiämie nach Zufuhr von Magnesium und Abbruch der Behandlung mit einem PPI (Protonenpumpenhemmer).

Für Patienten, die voraussichtlich über einen längeren Zeitraum behandelt werden oder die PPIs (Protonenpumpenhemmer) mit Digoxin oder Arzneimitteln, die Hypomagnesiämie verursachen können (z.B. Diuretika), einnehmen, soll die Messung des Magnesiumspiegels vor und in regelmäßigen Abständen während der PPI-Behandlung in Betracht gezogen werden.

Protonenpumpenhemmer können, besonders wenn sie in hohen Dosen und über einen langen Zeitraum (>1 Jahr) angewendet werden, das Risiko für Frakturen der Hüfte, des Handgelenks und an der Wirbelsäule leicht erhöhen, insbesondere bei älteren Personen oder bei Personen mit anderen bekannten Risikofaktoren. Beobachtungsstudien weisen darauf hin, dass Protonenpumpenhemmer das allgemeine Risiko für Frakturen um 10 bis 40% erhöhen können. Ein Teil dieses Anstiegs kann durch andere Risikofaktoren verursacht werden. Patienten mit Osteoporoserisiko sollen gemäß den aktuellen klinischen Richtlinien behandelt werden und mit ausreichend Calcium und Vitamin D versorgt werden.

Ein erhöhter Chromogranin A (CgA)-Spiegel könnte die Untersuchung auf neuroendokrine Tumore beeinträchtigen. Um diese Beeinträchtigung zu vermeiden, soll die Behandlung mit Omeprazol mindestens 5 Tage vor der Bestimmung von CgA vorübergehend beendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

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, Omepralan abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLE während der Einnahme anderer Protonenpumpenhemmer erhöhen.

Dieses Arzneimittel enthält Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, mit Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen von Omeprazol auf die Pharmakokinetik anderer Wirkstoffe

Wirkstoffe mit pH-Wert-abhängiger Resorption

Die während der Behandlung mit Omeprazol verminderte intragastrische Azidität kann die Resorption von Wirkstoffen mit einer Magen-pH-Wert abhängigen Resorption 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 bis 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

In einer klinischen Cross-Over Studie wurden Clopidogrel (300 mg Initialdosis gefolgt von 75 mg/Tag) alleine und mit Omeprazol (80 mg zur selben Zeit wie Clopidogrel) über 5 Tage verabreicht. Die Exposition zum aktiven Metaboliten von Clopidogrel wurde um 46% (Tag 1) und 42% (Tag 5) verringert, wenn Clopidogrel und Omeprazol zusammen verabreicht wurden. Die mittlere Hemmung der Plättchenaggregation (Inhibition of platelet aggregation, IPA) wurde um 47% (24 Stunden) und 30% (Tag 5) vermindert, wenn Clopidogrel und Omeprazol zusammen verabreicht wurden.

In einer anderen Studie wurde gezeigt, dass die Gabe von Clopidogrel und Omeprazol zu verschiedenen Zeitpunkten ihre Interaktion, die wahrscheinlich durch den hemmenden Effekt von Omeprazol auf CYP2C19 vorangetrieben wird, nicht verhinderte. Widersprüchliche Daten bezüglich der klinischen Bedeutung dieser PK/PD-Interaktion in Bezug auf bedeutende kardiovaskuläre Ereignisse sind bei Beobachtungs- und klinischen Studien berichtet worden. Aus Sicherheitsgründen ist von der gleichzeitigen Einnahme von Omeprazol und Clopidogrel abzuraten (siehe Abschnitt 4.4).

Andere Wirkstoffe

Die Resorption von Posaconazol, Erlotinib, Ketoconazol und Itraconazol ist signifikant verringert und daher kann die klinische Wirksamkeit beeinträchtigt sein. Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol und Erlotinib soll 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 wird, soll 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) sollen verstärkt kontrolliert und die Tacrolimus-Dosis sollte gegebenenfalls angepasst werden.

Methotrexat

Bei gleichzeitiger Anwendung von Protonenpumpenhemmern wurde bei einigen Patienten über einen Anstieg der Methotrexat-Spiegel berichtet. Bei Verabreichung hoher Dosen Methotrexat ist möglicherweise ein vorübergehendes Absetzen von Omeprazol in Erwägung zu ziehen.

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 soll 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 erniedrigten Omeprazol-Konzentrationen im Serum führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Ergebnisse von drei prospektiven epidemiologischen Studien (mehr als 1000 Fälle, in denen es zu einer Exposition gekommen war) haben keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen von Omeprazol auf die Schwangerschaft oder 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.

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

Es ist nicht wahrscheinlich, dass Omepralan Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen hat. Nebenwirkungen wie Schwindel und Sehstörungen können auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollen nicht Auto fahren oder Maschinen bedienen, wenn sie beeinträchtigt sind.

4.8 Nebenwirkungen

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

Die folgenden Nebenwirkungen sind im klinischen Studienprogramm zu Omeprazol und nach der Markteinführung festgestellt oder vermutet worden. Keine dieser Nebenwirkungen war dosisbezogen.

Die im Folgenden angeführten 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

Häufigkeit nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Leukopenie, Thrombozytopenie

Sehr selten: Agranulozytose, Panzytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen, z.B. Fieber, Angioödem und anaphylaktische Reaktion/Schock

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Hyponatriämie

Sehr selten: Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4); ein niedriger Magnesiumspiegel kann auch zu niedrigen Calcium- und Kaliumspiegeln im Blut führen

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: Verschwommenes Sehen

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
Selten: Mundtrockenheit, Mundschleimhautentzündung, gastrointestinale Candidiasis, mikroskopische Kolitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Erhöhte Leberenzymwerte
Selten: Hepatitis mit und ohne Gelbsucht
Sehr selten: Leberversagen, Enzephalopathie bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Dermatitis, Juckreiz, Hautausschlag, Urtikaria
Selten: Haarausfall, Photosensibilität
Sehr selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (TEN)
Nicht bekannt: Subakuter kutaner Lupus erythematodes (siehe Abschnitt 4.4)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Frakturen der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule
Selten: Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen
Sehr selten: Muskelschwäche

Erkrankungen der Nieren und der Harnwege

Selten: Interstitielle Nephritis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Unwohlsein, periphere Ödeme
Selten: Vermehrtes Schwitzen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Omeprazol wurde an insgesamt 310 Kindern und Jugendlichen zwischen 0 und 16 Jahren mit magensäurebedingter Erkrankung untersucht. Zur Sicherheit bei der Langzeitbehandlung liegen begrenzte Daten von 46 Kindern vor, die im Rahmen einer klinischen Studie bis zu 749 Tage lang eine Erhaltungstherapie mit Omeprazol zur Behandlung einer schweren erosiven Ösophagitis erhielten. Das Nebenwirkungsprofil war generell dasselbe wie bei Erwachsenen, sowohl bei einer Kurzzeit- als auch bei einer Langzeitbehandlung. Es liegen keine Daten zur Wirkung einer Langzeitbehandlung mit Omeprazol auf die Pubertät oder das Wachstum vor.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

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 2400 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 von 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: Protonenpumpenhemmer
ATC-Code: A02BC01
Omeprazol, eine schwache Base, wird im sauren Milieu der intrazellulären Canaliculi der Parietalzelle konzentriert und in die aktive Form umgewandelt. In dieser Form hemmt es das Enzym H^+,K^+-ATPase, die Protonenpumpe. Diese Wirkung auf den letzten Schritt der Säurebildung im Magen ist dosisabhängig. Es wird sowohl die basale als auch die stimulierte Säuresekretion unabhängig vom Stimulus gehemmt. Omeprazol besitzt keine Wirkung auf die Acetylcholin-, Gastrin- oder Histaminrezeptoren, des Weiteren wurden keine klinisch relevanten pharmakodynamischen Effekte außer jenen, die durch die Hemmung der Säuresekretion erklärt werden können, beobachtet.
Die orale Verabreichung von 20 mg Omeprazol sorgt für eine rasche Hemmung der Säuresekretion bei Tag und bei Nacht, wobei der Maximaleffekt nach 4 Tagen erreicht wird. Bei Patienten mit Ulcus duodeni wird mit 20 mg Omeprazol eine mittlere Verminderung der Azidität von mindestens 80% über einen Zeitraum von 24 Stunden erreicht. Die Reduktion der maximalen Säuresekretion nach Pentagastrin-Stimulation betrug 24 Stunden nach Verabreichung von Omeprazol 70%.
Die orale Verabreichung von 20 mg Omeprazol bewirkt bei Patienten mit Ulcus duodeni im Magen über ca. 17 Stunden einen pH größer gleich 3.
Ebenso bewirkt die intravenöse Verabreichung von Omeprazol eine dosisabhängige Hemmung der Magensäureproduktion. Um sofort eine ähnliche Reduktion der intragastrischen Azidität wie nach wiederholten oralen Dosen von 20 mg zu erzielen, wird eine Dosis von 40 mg i.v. empfohlen. Das führt sowohl bei i.v. Injektion als auch bei i.v. Infusion zu einer sofortigen Abnahme der intragastrischen Azidität und einer mittleren Reduktion von ca. 90% über einen Zeitraum von 24 Stunden.
Helicobacter pylori ist verbunden mit Ulcus duodeni und Ulcus ventriculi, wobei etwa 95% bzw. 70% der Patienten mit diesem Bakterium infiziert sind. Helicobacter pylori ist ein Hauptfaktor bei der Entstehung von Gastritis. Helicobacter pylori zusammen mit Magensäure sind Hauptfaktoren bei der Entstehung von peptischem Ulcus. Helicobacter pylori spielt bei der Entstehung von Magenkarzinomen eine kausale Rolle.
Die Eradikation des Helicobacter pylori mit antimikrobiellen Arzneimitteln und Omeprazol ist verbunden mit einer raschen Symptomerleichterung, hohen Heilungsraten von Schleimhautläsionen und Langzeitremission von peptischem Ulcus, wobei Komplikationen wie gastrointestinale Blutungen und der Bedarf einer längerdauernden antisekretorischen Behandlung verringert werden.
Andere Wirkungen aufgrund der Säurehemmung
Während der Langzeitbehandlung mit Omeprazol wurden vereinzelt Drüsenkörperzysten beobachtet. Diese Beobachtungen waren gutartig und erschienen reversibel nach Absetzen der Behandlung.
Ein verringerter Säuregrad im Magen erhöht, unabhängig von den möglichen Ursachen (einschließlich Protonenpumpenhemmer), die Anzahl der Bakterien, die normalerweise den Magen-Darm-Trakt besiedeln. Eine Therapie mit säurereduzierenden Substanzen kann das Risiko für Magen-Darm-Infektionen, wie z.B. mit Salmonella und Campylobacter, leicht erhöhen.
Auch der CgA-Spiegel steigt aufgrund der erniedrigten Säurekonzentration im Magen an. Dieser Effekt auf den CgA-Spiegel kann 5 Tage nach Beendigung der Therapie mit Protonenpumpenhemmern nicht mehr festgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Omeprazol ist säurelabil und wird oral über ein magensaftresistentes Granulat in Hartgelatinekapseln verabreicht. Die Resorption erfolgt im Dünndarm innerhalb von 3 – 6 Stunden. Die systemische Bioverfügbarkeit nach einer einzelnen verabreichten Dosis beträgt ca. 35%. Nach wiederholter, einmal täglicher Verabreichung steigt die Bioverfügbarkeit auf 60%.
Die Bioäquivalenz von Omepralan-Kapseln bei nüchternen Probanden wurde im Vergleich mit dem Originator nachgewiesen.
Maximale Plasmakonzentrationen werden 1 bis 3 Stunden nach Verabreichung erreicht. Die Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 40 Minuten und die totale Plasmaclearance beträgt 0,3 bis 0,6 L/min. Bei einem geringen Prozentsatz von Patienten (langsame CYP2C19-Metabolisierer) wurde eine verringerte Eliminationsrate von Omeprazol beobachtet. In diesen Fällen kann die terminale Eliminationshalbwertszeit etwa 3 mal so lang sein wie der Normalwert, und die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve (AUC) kann um das bis zu 10-fache ansteigen.
Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Omeprazol im Körper ist relativ gering (0,3 l/kg Körpergewicht) und entspricht der Extrazellulärflüssigkeit. Zirka 95% sind proteingebunden.
Omeprazol reichert sich als schwache Base im sauren Bereich des intrazellulären Kanalsystems der Parietalzelle an. In diesem sauren Milieu wird Omeprazol protoniert und in die eigentliche Wirksubstanz, das Sulfenamid, umgewandelt. Diese Wirksubstanz bindet sich kovalent an die Protonenpumpe (Protonen-Kalium-ATPase) an der sekretorischen Membran der gastrischen Parietalzelle und hemmt ihre Aktivität. Die Dauer der säurehemmenden Wirkung ist daher erheblich länger als die Gegenwart der Omeprazol-Base im Plasma. Das Ausmaß der Hemmung der Säuresekretion korreliert direkt mit der Fläche unter der Plasma-Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC), aber nicht mit der Plasmakonzentration zu einem beliebigen Zeitpunkt.

Biotransformation

Omeprazol wird vollständig metabolisiert, hauptsächlich in der Leber durch CYP2C19.
Ein geringfügiger Prozentsatz an Patienten weist einen Mangel an diesem funktionierenden CYP2C19 und daraus resultierend eine reduzierte Eliminationsrate von Omeprazol auf. Im Plasma wurden das Sulfon, das Sulfid und Hydroxyomeprazol gefunden. Keiner dieser Metaboliten besitzt eine bedeutende Wirkung auf die Säuresekretion.

Elimination

Ca. 20% der verabreichten Dosis werden über die Faeces und die restlichen 80% im Urin in Form von Metaboliten ausgeschieden. Die beiden Hauptmetaboliten im Urin sind Hydroxyomeprazol und die entsprechende Carboxylsäure.

Spezielle Patientengruppen

Die Pharmakokinetik ist bei Kindern (ab einem Jahr und älter) innerhalb der empfohlenen Dosis gleich wie bei Erwachsenen.
Die Kinetik von Omeprazol bei Patienten mit Niereninsuffizienz gleicht der von gesunden Probanden. Da jedoch die renale Eliminierung der wichtigste Ausscheidungsweg für Omeprazol-Metabolite ist, verringert sich ihre Eliminationsrate in Abhängigkeit von der Abnahme der Nierenfunktion. Wenn Omeprazol einmal täglich verabreicht wird, kann eine Kumulation vermieden werden.
Bei älteren Patienten ist die Bioverfügbarkeit von Omeprazol etwas erhöht und die Plasmaelimination etwas verringert. Die individuellen Werte zeigen jedoch eine gute Übereinstimmung mit den Werten von gesunden Probanden, und es gibt keine Hinweise auf eine verringerte Verträglichkeit bei älteren Patienten, die mit der empfohlenen Dosis behandelt wurden.
Nach 5-tägiger Gabe von 40 mg Omeprazol intravenös wurde eine Zunahme der systemischen Verfügbarkeit um ca. 50% gemessen. Dies kann über die Verringerung der hepatischen Clearance erklärt werden, als Folge einer Sättigung des CYP2C19-Enzyms.
Bei Patienten mit verringerter Leberfunktion ist die Clearance von Omeprazol reduziert und die Plasmahalbwertszeit kann ca. 3 Stunden erreichen. Die Bioverfügbarkeit kann dann über 90% betragen. Eine einmal tägliche Behandlung mit 20 mg Omeprazol über 4 Wochen wurde aber gut vertragen und man fand keine Kumulation von Omeprazol bzw. seiner Metaboliten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur chronischen Toxizität haben keine Hinweise erbracht, die auf ein Auftreten bisher nicht bekannter Nebenwirkungen beim Menschen hindeuten.
Magen-ECL-Zell-Hyperplasie und Karzinoide wurden in lebenslangen Studien bei Ratten, die mit Omeprazol behandelt worden sind oder einer partiellen Fundektomie unterzogen wurden, beobachtet. Diese Veränderungen sind das Ergebnis einer lang andauernden Hypergastrinämie als Folge der Säurehemmung.
Mutagenitätsstudien (in vitro und in vivo) ergaben keine Befunde von klinischer Relevanz.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Zuckerpellets
Hypromellose
Natriumlaurylsulfat
Schweres Magnesiumoxid
Povidon K25
Talkum
Methylacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) Dispersion 30%
Triethylcitrat

Kapselhülle

Omepralan 10 mg-Kapseln

Gelatine
Titandioxid (E 171)
gelbes Eisenoxid (E 172)
rotes Eisenoxid (E 172)
schwarzes Eisenoxid (E 172)

Omepralan 20 mg-Kapseln
Gelatine
Titandioxid (E 171)
Omepralan 40 mg-Kapseln
Gelatine
Titandioxid (E 171)
gelbes Eisenoxid (E 172)
rotes Eisenoxid (E 172)
schwarzes Eisenoxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
2 Jahre.
HDPE-Flasche: Nach dem ersten Öffnen 100 Tage haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Omepralan 10 mg-Kapseln und Omepralan 20 mg-Kapseln:
Nicht über 25° C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.
Omepralan 40 mg-Kapseln:
Nicht über 30° C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Omepralan 10 mg-Kapseln, Omepralan 20 mg-Kapseln und Omepralan 40 mg-Kapseln:
Aluminium-Blisterpackungen mit 7, 14, 15, 28, 30, 56, 56 x 1 und 98 Kapseln.
Weiße HDPE-Kunststoffflaschen mit Polypropylen-Verschlusskappe und Trockenmittel mit 30 bzw. 100 Kapseln.
Omepralan 40 mg-Kapseln:
Bernsteinfarbige Glasflaschen mit HDPE-Schraubverschluss mit Siliciumdioxidgel enthaltendem Trockenmittel mit 15 Kapseln.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung
G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. Zulassungsnummer
1–24979

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
17. Juni 2003 / 26. März 2013

10. Stand der Information
April 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig.