# Omeprazol-ratiopharm® NT magensaftresistente Hartkapseln

ratiopharm

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

***Omeprazol-ratiopharm® NT 10 mg magensaftresistente Hartkapseln***
***Omeprazol-ratiopharm® NT 20 mg magensaftresistente Hartkapseln***
***Omeprazol-ratiopharm® NT 40 mg magensaftresistente Hartkapseln***

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Omeprazol-ratiopharm® NT 10 mg magensaftresistente Hartkapseln*
Jede magensaftresistente Hartkapsel enthält 10 mg Omeprazol.

*Omeprazol-ratiopharm® NT 20 mg magensaftresistente Hartkapseln*
Jede magensaftresistente Hartkapsel enthält 20 mg Omeprazol.

*Omeprazol-ratiopharm® NT 40 mg magensaftresistente Hartkapseln*
Jede magensaftresistente Hartkapsel enthält 40 mg Omeprazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

- Jede 10 mg magensaftresistente Hartkapsel enthält 40 mg Sucrose.
- Jede 20 mg magensaftresistente Hartkapsel enthält 80 mg Sucrose.
- Jede 40 mg magensaftresistente Hartkapsel enthält 160 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Hartkapsel

*Omeprazol-ratiopharm® NT 10 mg magensaftresistente Hartkapseln*
Jede Kapsel besteht aus einem orangefarbenen Unterteil und einem roten Oberteil. Die Kapsel ist mit Hilfe einer weißen Tinte auf dem Oberteil mit dem Buchstaben „O“ gekennzeichnet und auf dem Unterteil mit der Zahl „10“. Die Kapsel ist mit weißen bis gebrochen weißen Mikropellets gefüllt.

*Omeprazol-ratiopharm® NT 20 mg magensaftresistente Hartkapseln*
Jede Kapsel besteht aus einem orangefarbenen Unterteil und einem blauen Oberteil. Die Kapsel ist mit Hilfe einer weißen Tinte auf dem Oberteil mit dem Buchstaben „O“ gekennzeichnet und auf dem Unterteil mit der Zahl „20“. Die Kapsel ist mit weißen bis gebrochen weißen Mikropellets gefüllt.

*Omeprazol-ratiopharm® NT 40 mg magensaftresistente Hartkapseln*
Jede Kapsel besteht aus einem orangefarbenen Unterteil und einem blauen Oberteil. Die Kapsel ist mit Hilfe einer weißen Tinte auf dem Oberteil mit dem Buchstaben „O“ gekennzeichnet und auf dem Unterteil mit der Zahl „40“. Die Kapsel ist mit weißen bis gebrochen weißen Mikropellets gefüllt.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

*Omeprazol-ratiopharm® NT* ist angezeigt zur:

Erwachsene

- Behandlung von Ulcera duodeni
- Rezidivprophylaxe bei Ulcera duodeni
- Behandlung von Ulcera ventriculi
- Rezidivprophylaxe bei Ulcera ventriculi
- Eradikation von *Helicobacter pylori (H. pylori)* bei peptischer Ulkuserkrankung in Kombination mit geeigneten Antibiotika
- Behandlung von gastroduodenalen Ulcera, die durch die Anwendung von NSAR bedingt sind
- Prophylaxe von gastroduodenalen Ulcera, die NSAR-bedingt sind, bei Patienten, für die ein Risiko besteht

- Behandlung der Refluxösophagitis
- Langzeitbehandlung von Patienten mit ausgeheilter Refluxösophagitis
- Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit
- Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms

Kinder und Jugendliche
*Kinder älter als 1 Jahr und ≥ 10 kg*

- Behandlung der Refluxösophagitis
- Symptomatische Behandlung von Sodbrennen und Rückfluss von Magensaft in die Speiseröhre bei gastroösophagealer Refluxkrankheit

*Kinder und Jugendliche älter als 4 Jahre*

- In Kombination mit einer Antibiotika-Behandlung bei Ulcus duodeni, das durch *H. pylori* hervorgerufen wird

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

*Erwachsene*

*Behandlung von Ulcera duodeni*
Die empfohlene Dosierung bei Patienten mit aktivem Ulcus duodeni beträgt 20 mg Omeprazol einmal täglich. Bei den meisten Patienten erfolgt die Heilung innerhalb von zwei Wochen. Bei den Patienten, die nicht während der ersten Behandlungsphase vollständig geheilt werden können, wird eine Heilung normalerweise während einer weiteren zweiwöchigen Behandlung erreicht. Bei Patienten mit Ulcus duodeni, die schlecht auf die Behandlung ansprechen, wird 40 mg Omeprazol einmal täglich empfohlen und ein Abheilen wird normalerweise innerhalb von 4 Wochen erreicht.

*Rezidivprophylaxe beim Ulcus duodeni*
Zur Rezidivprophylaxe beim Ulcus duodeni bei *H.-pylori*-negativen Patienten oder wenn eine *H.-pylori*-Eradikation nicht möglich ist, beträgt die empfohlene Dosis 20 mg Omeprazol einmal täglich. Bei einigen Patienten ist eine Tagesdosis von 10 mg möglicherweise ausreichend. Bei fehlendem Behandlungserfolg kann die Dosis auf 40 mg erhöht werden.

*Behandlung von Ulcera ventriculi*
Die empfohlene Dosierung beträgt 20 mg Omeprazol einmal täglich. Bei den meisten Patienten erfolgt die Heilung innerhalb von 4 Wochen. Bei den Patienten, die nicht während der ersten Behandlungsphase vollständig geheilt werden können, wird eine Heilung normalerweise während einer weiteren vierwöchigen Behandlung erreicht. Bei Patienten mit Ulcus ventriculi, die schlecht auf die Behandlung ansprechen, wird 40 mg Omeprazol einmal täglich empfohlen und ein Abheilen wird normalerweise innerhalb von 8 Wochen erreicht.

*Rezidivprophylaxe beim Ulcus ventriculi*
Zur Rezidivprophylaxe bei Patienten mit Ulcus ventriculi, die schlecht auf die Behandlung ansprechen, beträgt die empfohlene Dosis 20 mg Omeprazol einmal täglich. Bei Bedarf kann die Dosis auf 40 mg Omeprazol einmal täglich erhöht werden.

*Eradikation von H. pylori bei peptischen Ulkuserkrankungen*
Bei der Auswahl der Antibiotika zur Eradikation von *H. pylori* sollte die Verträglichkeit für den jeweiligen Patienten berücksichtigt werden und die Behandlung gemäß den nationalen, regionalen und lokalen Resistenzmustern und Behandlungsrichtlinien erfolgen.

- 20 mg Omeprazol + Clarithromycin 500 mg + Amoxicillin 1000 mg, jeweils zweimal täglich über eine Woche, oder
- 20 mg Omeprazol + Clarithromycin 250 mg (alternativ 500 mg) + Metronidazol 400 mg (oder 500 mg oder Tinidazol 500 mg), jeweils zweimal täglich über eine Woche, oder
- 40 mg Omeprazol einmal täglich mit Amoxicillin 500 mg und Metronidazol 400 mg (oder 500 mg oder Tinidazol 500 mg), beide dreimal täglich über eine Woche.

Bei jedem Dosierungsschema kann die Therapie wiederholt werden, wenn der Patient immer noch *H.-pylori*-positiv ist.

*Behandlung von gastroduodenalen Ulcera, die durch die Einnahme von -nichtsteroidalen Antiphlogistika bedingt sind*
Zur Behandlung von durch die Einnahme -nichtsteroidaler Antiphlogistika bedingten gastroduodenalen Ulcera beträgt die empfohlene Dosis 20 mg Omeprazol einmal täglich. Bei den meisten Patienten erfolgt die Heilung innerhalb von 4 Wochen. Bei den Patienten, die nicht während der ersten Behandlungsphase vollständig geheilt werden können, wird eine Heilung normalerweise während einer weiteren vierwöchigen Behandlung erreicht.

# Omeprazol-ratiopharm® NT magensaftresistente Hartkapseln

ratiopharm

*Prophylaxe von gastroduodenalen Ulcera, die durch die Einnahme von -nichtsteroidalen Antiphlogistika bedingt sind bei Patienten, für die ein Risiko besteht*
Zur Prophylaxe von Ulcera ventriculi oder Ulcera duodeni, die durch die Einnahme von -nichtsteroidalen Antiphlogistika bedingt sind bei Patienten, für die ein Risiko besteht (Alter > 60 Jahre, gastroduodenale Ulcera in der Vorgeschichte, frühere Blutungen im oberen GI-Trakt) beträgt die empfohlene Dosis 20 mg Omeprazol einmal täglich.

*Behandlung der Refluxösophagitis*
Die empfohlene Dosierung beträgt 20 mg Omeprazol einmal täglich. Bei den meisten Patienten erfolgt die Heilung innerhalb von vier Wochen. Bei den Patienten, die nicht während der ersten Behandlungsphase vollständig geheilt werden können, wird eine Heilung normalerweise während einer weiteren vierwöchigen Behandlung erreicht. Bei Patienten mit schwerer Ösophagitis wird 40 mg Omeprazol einmal täglich empfohlen und ein Abheilen wird normalerweise innerhalb von 8 Wochen erreicht.

*Langzeitbehandlung von Patienten mit ausgeheilter Refluxösophagitis*
Zur Langzeitbehandlung von Patienten mit ausgeheilter Refluxösophagitis beträgt die empfohlene Dosis 10 mg Omeprazol einmal täglich. Bei Bedarf kann die Dosis auf 20-40 mg Omeprazol einmal täglich erhöht werden.

*Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit*
Die empfohlene Dosierung beträgt 20 mg Omeprazol täglich. Einige Patienten könnten ausreichend auf 10 mg ansprechen, deshalb sollte eine individuelle Dosisanpassung in Erwägung gezogen werden.
Wenn die Kontrolle der Symptome nach einer vierwöchigen Behandlung mit 20 mg Omeprazol täglich nicht erreicht wurde, werden weitere Untersuchungen empfohlen.

*Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms*
Bei Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom sollte die Dosierung individuell angepasst werden und die Behandlung so lange fortgesetzt werden, wie es klinisch erforderlich ist. Die empfohlene Startdosis beträgt 60 mg Omeprazol täglich. Alle Patienten mit einer schweren Erkrankungsform und unzureichendem Ansprechen auf andere Therapien konnten wirksam kontrolliert werden und mehr als 90 % der Patienten behielten Dosierungen von 20-120 mg Omeprazol täglich bei. Bei Dosen von mehr als 80 mg Omeprazol täglich sollte die Dosis auf zwei Gaben am Tag aufgeteilt werden.

*Kinder und Jugendliche*

*Kinder älter als 1 Jahr und ≥ 10 kg*

*Behandlung der Refluxösophagitis*
Symptomatische Behandlung von Sodbrennen und Rückfluss von Magensaft in die Speiseröhre bei gastroösophagealer Refluxkrankheit

Die Dosierungsempfehlungen sind wie folgt:

| Alter | Gewicht | Dosierung |
|---|---|---|
| ≥ 1 Jahr | 10-20 kg | 10 mg einmal täglich. Die Dosis kann bei Bedarf auf 20 mg einmal täglich erhöht werden. |
| ≥ 2 Jahre | ≥ 20 kg | 20 mg einmal täglich. Die Dosis kann bei Bedarf auf 40 mg einmal täglich erhöht werden. |

*Refluxösophagitis*: Die Behandlungsdauer beträgt 4-8 Wochen.

*Symptomatische Behandlung von Sodbrennen und Rückfluss von Magensaft in die Speiseröhre bei gastroösophagealer Refluxkrankheit:* Die Behandlungsdauer beträgt 2-4 Wochen. Wenn die Kontrolle der Symptome nach 2-4-wöchiger Behandlung nicht erreicht wird, sollte der Patient weitergehend untersucht werden.

*Kinder und Jugendliche älter als 4 Jahre*

*Behandlung eines Ulcus duodeni, das durch H. pylori hervorgerufen wird*
Bei der Wahl der geeigneten Kombinationstherapie sollten die offiziellen nationalen, regionalen und lokalen Richtlinien in Bezug auf Resistenz der Bakterien, Dauer der Behandlung (in der Regel 7 Tage, aber manchmal bis zu 14 Tagen) sowie eine angemessene Anwendung der Antibiotika beachtet werden.

Die Behandlung sollte von einem Facharzt überwacht werden.

Die Dosierungsempfehlungen sind wie folgt:

| Gewicht | Dosierung |
|---|---|
| 15-30 kg | Kombination mit zwei Antibiotika: 10 mg Omeprazol, Amoxicillin 25 mg/kg Körpergewicht und Clarithromycin 7,5 mg/kg Körpergewicht werden zusammen zweimal täglich über eine Woche angewendet. |
| 31-40 kg | Kombination mit zwei Antibiotika: 20 mg Omeprazol, Amoxicillin 750 mg und Clarithromycin 7,5 mg/kg Körpergewicht werden zusammen zweimal täglich über eine Woche angewendet. |
| ≥ 40 kg | Kombination mit zwei Antibiotika: 20 mg Omeprazol, Amoxicillin 1 g und Clarithromycin 500 mg werden zusammen zweimal täglich über eine Woche angewendet. |

**Besondere Patientengruppen**

*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 10-20 mg möglicherweise ausreichend (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-ratiopharm® NT* Kapseln morgens als Ganzes mit einem halben Glas Wasser einzunehmen. Die Kapseln dürfen nicht zerkaut oder zerstoßen werden.

*Bei Patienten mit Schluckbeschwerden und Kindern, die halbfeste Nahrung trinken bzw. schlucken können*
Die Patienten können die Kapsel öffnen und den Inhalt mit einem halben Glas Wasser schlucken oder nach dem Vermischen des Inhalts in einer leicht sauren Flüssigkeit, wie z. B. Fruchtsaft oder Apfelmus oder in kohlensäurefreiem Wasser einnehmen. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass das Trinken unmittelbar nach Dispersion erfolgen sollte (oder innerhalb von 30 Minuten). Die Dispersion soll immer unmittelbar vor dem Trinken noch einmal umgerührt und Reste mit einem halben Glas Wasser nachgespült werden.

Alternativ können Patienten die Kapseln lutschen und die Pellets mit einem halben Glas Wasser herunterschlucken. Die magensaftresistenten Pellets dürfen nicht zerkaut werden.

## 4.3 Gegenanzeigen

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

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 Hypomagnesiämie wurde bei Patienten berichtet, die für mindestens drei Monate, jedoch in den meisten Fällen für ein Jahr mit PPIs wie Omeprazol behandelt wurden. Schwerwiegende Manifestationen von Hypomagnesiämie mit Erschöpfungszuständen, Tetanie, Delir, Krämpfen, Schwindelgefühl und ventrikulären Arrhythmien können auftreten, aber sie können sich schleichend entwickeln und dann übersehen werden. Bei den meisten betroffenen Patienten verbesserte sich die Hypomagnesiämie nach Gabe von Magnesium und Absetzen des PPIs.
Bei Patienten, für die eine längere Behandlungsdauer vorgesehen ist oder die PPIs mit Digoxin oder anderen Arzneistoffen einnehmen, welche Hypomagnesiämie hervorrufen können (z. B. Diuretika), sollte der Arzt vor und periodisch während der Behandlung mit PPI eine Überwachung der Magnesiumwerte in Betracht ziehen.

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer 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 abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLE unter der Einnahme anderer Protonenpumpen-Inhibitoren erhöhen.

*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.

*Beeinflussung von Laboruntersuchungen*
Erhöhte Chromogranin-A(CgA)-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumore 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.

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* und bei hospitalisierten Patienten möglicherweise auch mit *Clostridium difficile* (siehe Abschnitt 5.1).

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

*Sucrose*
Dieses Arzneimittel enthält Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

*Natrium*
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 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 sollte gegebenenfalls angepasst werden.

*Methotrexat*
Bei einigen Patienten wurde über eine Erhöhung der Methotrexat-Spiegel berichtet, wenn Methotrexat zusammen mit PPIs 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 1000 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 Foetus/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

Es ist nicht wahrscheinlich, dass Omeprazol- Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen hat. Nebenwirkungen wie Schwindel und Sehstörungen können 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), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) sowie akut generalisierendem pustulösem Exanthem (AGEP) berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

# Omeprazol-ratiopharm® NT magensaftresistente Hartkapseln

ratiopharm

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 bis < 1/10), Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), Selten (≥ 1/10.000 bis < 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 (siehe Abschnitt 4.4); schwere Hypomagnesiämie kann zu einer Hypokalzämie führen. Eine Hypomagnesiämie kann auch mit einer Hypokaliämie verbunden sein. |
| **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 Kolitis |
| **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, toxische 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 (siehe Abschnitt 4.4) |
| 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 |

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Omeprazol wurde an insgesamt 310 Kindern 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 anzuzeigen über:

*Deutschland*
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

*Luxemburg*
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
oder Abteilung Pharmazie und Medikamente
(Division de la pharmacie et des médicaments)
der Gesundheitsbehörde in Luxemburg
Website: www.guichet.lu/pharmakovigilanz

## 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 120fachen 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 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: A02B C01

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.

*Wirkungen auf die Magensäuresekretion*

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.

*Wirkungen auf H. pylori*

Es besteht ein Zusammenhang zwischen *H. pylori* und peptischen Ulkuserkrankungen, einschließlich Ulcera duodeni und Magengeschwür. *H. pylori* ist ein bedeutender Faktor für die Entwicklung einer Gastritis. *H. pylori* zusammen mit Magensäure sind bedeutende Faktoren für die Entwicklung einer peptischen Ulkuserkrankung. *H. pylori* ist ein bedeutender Faktor für die Entwicklung einer atrophischen Gastritis, die mit einem erhöhten Risiko für das Entstehen eines Magenkarzinoms einhergeht.

Die Eradikation von *H. pylori* mit Omeprazol und Antibiotika ist mit einer hohen Heilungsrate und langfristiger Remission der peptischen Ulkuserkrankungen verbunden.

Zweifachtherapien wurden geprüft mit dem Ergebnis, dass diese weniger wirksam sind als Dreifachtherapien. Sie könnten jedoch für Fälle in Erwägung gezogen werden, bei denen die Verwendung einer Dreifachkombination aufgrund von Hypersensibilität ausgeschlossen ist.

*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. CgA steigt aufgrund der erniedrigten gastrischen Azidität ebenfalls an. Die erhöhten CgA-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumore 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.

Bei einigen Patienten (sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen) ist während der Langzeitbehandlung mit Omeprazol eine erhöhte Zahl an ECL-Zellen beobachtet worden, die möglicherweise mit erhöhten Serumgastrinwerten in Zusammenhang steht. Es wird davon ausgegangen, dass dieser Befund keine klinische Signifikanz hat.

Kinder und Jugendliche
In einer nicht- kontrollierten Studie bei Kindern (1 bis 16 Jahre) mit schwerer Refluxösophagitis, verbesserte sich der Grad der Ösophagitis bei Omeprazol-Dosierungen von 0,7 bis 1,4 mg/kg in 90 % der Fälle, wobei die Refluxsymptome sich signifikant verringerten. In einer einfach-blinden Studie wurden Kinder (0-24 Monate alt) mit klinisch diagnostizierter gastroösophagealer Refluxkrankheit mit 0,5, 1,0 bzw. 1,5 mg Omeprazol/kg behandelt. Die Häufigkeit des Auftretens von Erbrechen/Rückfluss des Mageninhalts verringerte sich nach 8 Behandlungswochen um 50 %, unabhängig von der Dosierung.

*Eradikation von H. pylori bei Kindern*
Eine randomisierte, doppelblinde Studie (Héliot-Studie) zeigte, dass Omeprazol in Kombination mit zwei Antibiotika (Amoxicillin und Clarithromycin) zur Behandlung von *H.-pylori*-Infektionen bei Kindern älter als 4 Jahre mit Gastritis sicher und effektiv war: *H.-pylori*-Eradikationsrate: 74,2 % (23/31 Patienten) mit Omeprazol + Amoxicillin + Clarithromycin gegenüber 9,4 % (3/32 Patienten) mit Amoxicillin + Clarithromycin. Hinweise auf

einen klinischen Nutzen in Bezug auf dyspeptische Symptome wurden allerdings nicht gefunden. Informationen über die Behandlung von Kindern jünger als 4 Jahre gibt die Studie nicht.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Omeprazol und Omeprazol-Magnesium 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-P450-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 Potenzial 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 so genannte *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 Metabolite 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

*Eingeschränkte Leberfunktion*
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.

*Eingeschränkte Nierenfunktion*
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.

*Kinder und Jugendliche*
Während der Behandlung von Kindern älter als 1 Jahr mit den empfohlenen Dosierungen wurden ähnliche Plasmakonzentrationen erzielt wie bei Erwachsenen. Bei Kindern unter 6 Monaten ist die Clearance von Omeprazol aufgrund der geringen Kapazität zur Metabolisierung von Omeprazol gering.

## 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-Stärke-Pellets (Sucrose und Maisstärke)
Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz
Natriumdodecylsulfat
Povidon K30
Natriumphosphat 12 $H_2O$
Hypromellose
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.)
Triethylcitrat
Natriumhydroxid
Titandioxid (E 171)
Talkum

Kapseloberteil:
*Omeprazol-ratiopharm® NT 10 mg magensaftresistente Hartkapseln*
Eisen(III)-oxid
Erythrosin
Titandioxid
Wasser
Gelatine

*Omeprazol-ratiopharm® NT 20 mg magensaftresistente Hartkapseln*
*Omeprazol-ratiopharm® NT 40 mg magensaftresistente Hartkapseln*
Erythrosin
Indigocarmin
Titandioxid
Wasser
Gelatine

Kapselunterteil:
Chinolingelb
Erythrosin
Titandioxid
Wasser
Gelatine

Drucktinte:
Schellack
Povidon K30
Propylenglycol
Natriumhydroxid
Titandioxid

## 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

*Omeprazol-ratiopharm® NT magensaftresistente Hartkapseln* sind in OPA/Al/PVC//Al Blisterpackungen erhältlich.

*Omeprazol-ratiopharm® NT 10 mg magensaftresistente Hartkapseln*
Packungen mit 7, 15 30, 50 oder 100 Kapseln.

*Omeprazol-ratiopharm® NT 20 mg- magensaftresistente Hartkapseln*
*Omeprazol-ratiopharm® NT 40 mg magensaftresistente Hartkapseln*
Packungen mit 7, 15, 30, 50, 60 oder 100 Kapseln.

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 entsorgen.

# 7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

# 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Deutschland:
*Omeprazol-ratiopharm® NT 10 mg magensaftresistente Hartkapseln*
85332.00.00

*Omeprazol-ratiopharm® NT 20 mg magensaftresistente Hartkapseln*
85333.00.00

# Omeprazol-ratiopharm® NT magensaftresistente Hartkapseln

*Omeprazol-ratiopharm® NT 40 mg magensaftresistente Hartkapseln*
85334.00.00

Luxemburg:
*Omeprazol-ratiopharm® NT 10 mg magensaftresistente Hartkapseln*
2011060042

*Omeprazol-ratiopharm® NT 20 mg magensaftresistente Hartkapseln*
2011060043

*Omeprazol-ratiopharm® NT 40 mg magensaftresistente Hartkapseln*
2011060044

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Dezember 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. April 2018

## 10. STAND DER INFORMATION

September 2026

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig