

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Gastrobin protect 20 mg Hartkapseln

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Hartkapsel enthält 20 mg Omeprazol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Hartkapsel enthält 225 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Hartkapsel

Hartkapseln (Länge ca. 21 mm) mit einem weißen, undurchsichtigen Kapselunterteil und einem roten Kapseloberteil. Die Kapsel enthält weißes bis cremefarbenes Pulver.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Gastrobin protect ist zur Behandlung von Refluxsymptomen (z. B. Sodbrennen, Säurerückfluss) bei Erwachsenen angezeigt.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Dosierung

*Erwachsene*

Die empfohlene Dosis ist einmal täglich 20 mg über 14 Tage.

Es kann notwendig sein, die Kapseln an 2–3 aufeinanderfolgenden Tagen einzunehmen, um eine Verbesserung der Symptome zu erreichen.

Bei der Mehrzahl der Patienten tritt innerhalb von 7 Tagen eine vollständige Linderung des Sodbrennens ein. Sobald eine vollständige Linderung der Symptome eingetreten ist, sollte die Behandlung abgesetzt werden.

*Besondere Bevölkerungsgruppen*

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

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

Hepatische Beeinträchtigung

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten vor der Einnahme von Omeprazol ärztlich beraten werden (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Menschen

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

Kinder und Jugendliche

Gastrobin protect ist nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angezeigt.

Art der Anwendung

Gastrobin protect sollte auf nüchternen Magen, mindestens 30 Minuten vor dem Essen und mindestens 2 Stunden nach der letzten Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Kapsel sollte unzerkaut mit einem halben Glas Wasser geschluckt werden und darf nicht zerkaut oder geöffnet werden, um die volle Wirkung des Arzneimittels zu erzielen.

**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.

Omeprazol ist ein CYP2C19-Inhibitor. Bei Beginn oder Beendigung einer Behandlung mit Omeprazol sollte das Potenzial für Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die über CYP2C19 metabolisiert werden, berücksichtigt werden. Es wurde eine Wechselwirkung zwischen Clopidogrel und Omeprazol beobachtet (siehe Abschnitt 4.5). Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung ist ungewiss. Als Vorsichtsmaßnahme sollte von der gleichzeitigen Anwendung von Omeprazol und Clopidogrel abgeraten werden.

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.

Subakuter kutaner Lupus erythematodes (SCLÉ)

Protonenpumpenhemmer sind mit sehr seltenen Fällen von SCLÉ 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, Gastrobin protect abzusetzen. SCLÉ nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLÉ unter der Einnahme anderer Protonenpumpen-Inhibitoren erhöhen.

Die Behandlung mit Protonenpumpenhemmern kann zu einem leicht erhöhten Risiko

für Magen-Darm-Infektionen wie *Salmonellen* und *Campylobacter* und bei hospitalisierten Patienten möglicherweise auch für *Clostridium difficile* führen (siehe Abschnitt 5.1).

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Eine akute tubulointerstitielle Nephritis (TIN) wurde bei Patienten, die Omeprazol einnehmen, beobachtet und kann zu jedem Zeitpunkt der Omeprazoltherapie auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Eine akute tubulointerstitielle Nephritis kann zu Nierenversagen führen.

Bei Verdacht auf eine TIN sollte Omeprazol abgesetzt und umgehend eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Beeinträchtigung von Labortests

Ein erhöhter Chromogranin A (CgA)-Spiegel kann die Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinträchtigen. Um diese Störung zu vermeiden, sollte die Omeprazol-Behandlung mindestens 5 Tage vor der CgA-Messung abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1). Wenn die CgA- und Gastrinspiegel nach der ersten Messung nicht in den Referenzbereich zurückgekehrt sind, sollten die Messungen 14 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Protonenpumpenhemmern wiederholt werden.

Patienten mit langfristig wiederkehrenden Symptomen von Verdauungsstörungen oder Sodbrennen sollten in regelmäßigen Abständen ihren Arzt aufsuchen. Insbesondere Patienten über 55 Jahre, die täglich ein rezeptfreies Mittel gegen Verdauungsstörungen oder Sodbrennen einnehmen, sollten ihren Apotheker oder Arzt informieren.

Die Patienten sollten angewiesen werden, einen Arzt aufzusuchen, wenn:

- sie bereits ein Magengeschwür oder eine Magen-Darm-Operation hatten,
- sie seit 4 oder mehr Wochen kontinuierlich symptomatisch gegen Verdauungsstörungen oder Sodbrennen behandelt werden,
- sie eine Gelbsucht oder eine schwere Lebererkrankung haben,
- sie über 55 Jahre alt sind und neue oder kürzlich veränderte Symptome haben.

Patienten sollten Omeprazol nicht als vorbeugendes Medikament einnehmen.

Natrium

Gastrobin protect enthält 225 mg Natrium pro Kapsel, entsprechend 11,2% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Wirkungen von Omeprazol auf die Pharmakokinetik anderer Wirkstoffe

Wirkstoffe mit pH-abhängiger Absorption

Die während der Behandlung mit Omeprazol verminderte intragastrische Azidität kann die Absorption des Wirkstoffs mit einer Magen-pH-Wert-abhängigen Absorption herauf- oder herabsetzen.

# Gastrobin protect 20 mg Hartkapseln

## *Nelfinavir, Atazanavir*

Die Plasmaspiegel von Nelfinavir und Atazanavir sind bei gleichzeitiger Verabreichung mit Omeprazol verringert.

Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol und Nelfinavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Verabreichung 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 % reduziert. An dieser Interaktion ist möglicherweise auch eine Hemmung von CYP2C19 beteiligt.

Die gleichzeitige Verabreichung von Omeprazol mit Atazanavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Verabreichung von Omeprazol (40 mg einmal täglich) und Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg führte bei gesunden Probanden zu einer 75%igen Verringerung der Atazanavir-Exposition. Die Erhöhung der Atazanavir-Dosis auf 400 mg konnte die Auswirkungen von Omeprazol auf die Atazanavir-Exposition nicht ausgleichen. Die gleichzeitige Verabreichung von Omeprazol (20 mg einmal täglich) mit Atazanavir 400 mg/Ritonavir 100 mg an gesunde Probanden führte zu einem Rückgang der Atazanavir-Exposition um etwa 30 % im Vergleich zu Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich.

## *Digoxin*

Die gleichzeitige Behandlung mit Omeprazol (20 mg täglich) und Digoxin bei gesunden Probanden erhöhte die Bioverfügbarkeit von Digoxin um 10 %. Über 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, Erolotinib, Ketoconazol und Itraconazol ist signifikant verringert und daher kann die klinische Wirksamkeit beeinträchtigt sein. Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol und Erolotinib sollte vermieden werden.

## Wirkstoffe, die durch CYP2C19 metabolisiert werden

Omeprazol ist ein moderater Hemmer von CYP2C19, dem wichtigsten Omeprazol-metabolisierenden Enzym. Daher kann der Metabolismus von gleichzeitig verabreichten Wirkstoffen, die ebenfalls von CYP2C19 metabolisiert werden, verringert und die systemische Exposition gegenüber diesen Substanzen erhöht werden. Beispiele für solche Arzneimittel sind R-Warfarin und andere Vitamin-K-Antagonisten, Cilostazol, Diazepam und Phenytoin.

## *Cilostazol*

Omeprazol, das gesunden Probanden in einer Cross-over-Studie in einer Dosierung von 40 mg verabreicht wurde, erhöhte die  $C_{max}$  und die AUC für Cilostazol um 18 % bzw. 26 % und für einen seiner aktiven Metaboliten um 29 % bzw. 69 %.

## *Phenytoin*

Es wird empfohlen, die Phenytoin-Plasmakonzentration in den ersten zwei Wochen nach Beginn der Omeprazol-Behandlung zu überwachen. Wenn eine Phenytoin-Dosisanpassung vorgenommen wird, sollte die Überwachung und eine weitere Dosisanpassung nach Beendigung der Omeprazol-Behandlung erfolgen.

## Unbekannter Mechanismus

## *Saquinavir*

Die gleichzeitige Verabreichung von Omeprazol mit Saquinavir/Ritonavir führte bei HIV-infizierten Patienten zu erhöhten Plasmaspiegeln von Saquinavir von bis zu etwa 70 % bei guter Verträglichkeit.

## *Tacrolimus*

Es wurde berichtet, dass die gleichzeitige Verabreichung von Omeprazol die Serumspiegel von Tacrolimus erhöht. Eine verstärkte Überwachung der Tacrolimus-Konzentrationen sowie der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance) sollte durchgeführt und die Tacrolimus-Dosierung bei Bedarf angepasst werden.

## *Methotrexat*

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Protonenpumpeninhibitoren ist bei einigen Patienten ein Anstieg der Methotrexatspiegel beobachtet worden. Bei hochdosierter Methotrexat-Verabreichung muss möglicherweise ein vorübergehender Entzug von Omeprazol in Betracht gezogen werden.

## Wirkungen anderer Wirkstoffe auf die Pharmakokinetik von Omeprazol

## *Inhibitoren von CYP2C19 und/oder CYP3A4*

Da Omeprazol durch CYP2C19 und CYP3A4 verstoffwechselt wird, können Wirkstoffe, die bekanntermaßen CYP2C19 oder CYP3A4 (wie Clarithromycin und Voriconazol) hemmen, zu erhöhten Omeprazol-Serumspiegeln führen, indem sie die Metabolisierungsrate von Omeprazol verringern. Die gleichzeitige Behandlung mit Voriconazol führte zu mehr als einer Verdoppelung der Omeprazol-Exposition. Da hohe Omeprazol-Dosen gut vertragen wurden, ist eine Anpassung der Omeprazol-Dosis im Allgemeinen nicht erforderlich. Eine Dosisanpassung sollte jedoch bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen und bei einer Langzeitbehandlung in Betracht gezogen werden.

## *Induktoren von CYP2C19 und/oder CYP3A4*

Wirkstoffe, für die bekannt ist, dass sie CYP2C19 oder CYP3A4 oder beides induzieren (wie z. B. Rifampicin und Johanniskraut), können zu verminderten Omeprazol-Serumspiegeln führen, indem sie die Metabolisierungsrate von Omeprazol erhöhen.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Die Ergebnisse von drei prospektiven epidemiologischen Studien (mit mehr als 1000 exponierten Schwangerschaftsausgängen) deuten darauf hin, dass Omeprazol keine nachteiligen Auswirkungen auf die Schwangerschaft oder auf die Gesundheit des Fötus/Neugeborenen hat. Omeprazol kann während der Schwangerschaft angewendet werden.

### Stillzeit

Omeprazol wird in die Muttermilch ausgeschieden, hat aber bei therapeutischen Dosen wahrscheinlich keinen Einfluss auf das Kind.

### Fertilität

Tierexperimentelle Studien mit oraler Verabreichung des racemischen Gemisches Omeprazol weisen nicht auf Auswirkungen auf die Fertilität hin.

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

Omeprazol hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es können jedoch unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Schwindel und Sehstörungen auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Wenn Patienten davon betroffen sind, sollten sie nicht Auto fahren oder Maschinen bedienen.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Schwere unerwünschte Hautreaktionen (SCAR), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) wurden im Zusammenhang mit der Behandlung mit Omeprazol berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

### Tabellarische Auflistung der unerwünschten Wirkungen

Die folgenden Arzneimittelnebenwirkungen wurden im Rahmen des klinischen Prüfprogramms für Omeprazol und nach der Markteinführung festgestellt oder vermutet. Keine wurde als dosisabhängig eingestuft. Die nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklasse (SOC) geordnet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), Häufig ( $\geq 1/10$  bis  $< 1/10$ ),

Gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$  bis  $< 1/100$ ), Selten ( $\geq 1/10\ 000$  bis  $< 1/1\ 000$ ), Sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

**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, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Es liegen nur begrenzte Informationen über die Auswirkungen einer Überdosierung von Omeprazol beim Menschen vor. In der Literatur wurden Dosen von bis zu 560 mg beschrieben, und gelegentlich wurde über orale Einzeldosen von bis zu 2 400 mg Omeprazol (das 120fache der üblichen empfohlenen klinischen Dosis) berichtet. Es wurde über Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Bauchschmerzen, Durchfall und Kopfschmerzen berichtet. Auch Apathie, Depression und Verwirrtheit wurden in Einzelfällen beschrieben.

Die im Zusammenhang mit einer Omeprazol-Überdosierung beschriebenen Symptome waren vorübergehend, und es wurden keine schwerwiegenden Folgen berichtet. Die Eliminationsrate war bei erhöhten Dosen unverändert (Kinetik erster Ordnung). Die Behandlung erfolgt, falls erforderlich, symptomatisch.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei Säure bedingten Erkrankungen, Protonenpumpenhemmer ATC-Code: A02BC01.

Wirkmechanismus

Omeprazol, ein razemisches Gemisch aus 2 Enantiomeren, reduziert die Magensäuresekretion durch einen sehr gezielten Wirkmechanismus. Es ist ein spezifischer Inhibitor der Protonenpumpe in der Parietalzelle. Es wirkt schnell und kontrolliert die Magensäuresekretion durch reversible Hemmung bei einmal täglicher Einnahme.

Omeprazol ist eine schwache Base und wird in der stark sauren Umgebung der intrazellulären Canaliculi innerhalb der Parietalzelle konzentriert und in die aktive Form umgewandelt, wo es das Enzym  $H^+ / K^+ -ATPase$  – die Protonenpumpe – hemmt. Diese Wirkung auf den letzten Schritt des Magensäurebildungsprozesses ist dosisabhängig und sorgt für eine hochwirksame Hemmung sowohl der basalen als auch der stimulierten Säuresekretion, unabhängig vom Stimulus.

SOC/ Häufigkeit	Nebenwirkung
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Selten	Leukopenie, Thrombozytopenie
Sehr selten	Agranulozytose, Panzytopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Fieber, angioneurotisches Ödem und anaphylaktische Reaktionen/Schocks
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Selten	Hyponatriämie
Nicht bekannt	Hypomagnesiämie, schwere Hypomagnesiämie kann zu Hypokalzämie führen. Eine Hypomagnesiämie kann auch mit einer Hypokaliämie verbunden sein.
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Gelegentlich	Schlaflosigkeit
Selten	Erregungszustände, Verwirrtheit, Depressionen
Sehr selten	Aggressivität, Halluzinationen
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Häufig	Kopfschmerzen
Gelegentlich	Schwindel, Parästhesien, Schläfrigkeit
Selten	Geschmacksveränderungen
<b>Augenkrankheiten</b>	
Selten	Verschwommenes Sehen
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Gelegentlich	Vertigo
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums</b>	
Selten	Bronchospasmen
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Häufig	Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Blähungen, Übelkeit/Erbrechen, Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)
Selten	Mundtrockenheit, Stomatitis, gastrointestinale Candidiasis
Nicht bekannt	Mikroskopische Kolitis
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Erhöhte Leberenzym-Werte
Selten	Hepatitis mit oder ohne Gelbsucht
Sehr selten	Hepatisches Versagen, Enzephalopathie bei Patienten mit vorbestehenden Lebererkrankungen
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Gelegentlich	Dermatitis, Juckreiz, Hautausschlag, Urtikaria
Selten	Alopezie, Photosensitivität, akut generalisierendes pustulöses Exanthem (AGEP), Arzneimittelreaktion 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).
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Selten	Arthralgie, Myalgie
Sehr selten	Muskelschwäche
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Selten	Tubulointerstitielle Nephritis (mit möglichem Fortschreiten zum Nierenversagen)
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Sehr selten	Gynäkomastie
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Gelegentlich	Unwohlsein, periphere Ödeme
Selten	Verstärktes Schwitzen

Pharmakodynamische Wirkungen

Alle beobachteten pharmakodynamischen Wirkungen können durch die Wirkung von Omeprazol auf die Säuresekretion erklärt werden.

**Wirkung auf die Magensäuresekretion**

Die einmal tägliche orale Verabreichung von Omeprazol sorgt für eine schnelle und anhaltende Hemmung der Magensäuresekretion am Tag und in der Nacht, wobei die maximale Wirkung innerhalb von 4 Behandlungstagen erreicht wird. Mit Omeprazol 20 mg wird bei Patienten mit Zwölffingerdarmgeschwüren eine mittlere Abnahme der intragastrischen Azidität von mindestens 80 % über 24 Stunden aufrechterhalten, wobei die mittlere Abnahme der Spitzensäureproduktion nach Pentagastrinstimulation 24 Stunden nach der Verabreichung etwa 70 % beträgt.

Die orale Verabreichung von Omeprazol 20 mg hält bei Patienten mit Zwölffingerdarmgeschwüren den pH-Wert im Magen über einen Zeitraum von durchschnittlich 17 Stunden innerhalb von 24 Stunden auf einem Wert von  $\geq 3$ .

Als Folge der verringerten Säuresekretion und des Säuregehalts im Magen reduziert bzw. normalisiert Omeprazol dosisabhängig die Säureexposition der Speiseröhre bei Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit. Die Hemmung der Säuresekretion steht in Beziehung zur Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Omeprazol und nicht zur tatsächlichen Plasmakonzentration zu einem bestimmten Zeitpunkt.

Während der Behandlung mit Omeprazol sind keine Tachyphylaxien beobachtet worden.

**Andere Wirkungen im Zusammenhang mit der Säurehemmung**

Während der Langzeitbehandlung wurde etwas häufiger über Magendrüsenzysten berichtet. Diese Veränderungen sind eine physiologische Folge der ausgeprägten Hemmung der Säuresekretion, sind gutartig und scheinen reversibel zu sein.

Ein verminderter Säuregehalt des Magens, der durch ein beliebiges Mittel, einschließlich Protonenpumpeninhibitoren, verursacht wird, erhöht die Anzahl der Bakterien im Magen, die normalerweise im Magen-Darm-Trakt vorkommen. Die Behandlung mit säurereduzierenden Arzneimitteln kann zu einem leicht erhöhten Risiko für Magen-Darm-Infektionen wie *Salmonellen* und *Campylobacter* und bei hospitalisierten Patienten möglicherweise auch für *Clostridium difficile* führen.

Omeprazol kann, wie alle säureblockierenden Arzneimittel, die Aufnahme von Vitamin B12 (Cyanocobalamin) aufgrund von Hypo- oder Achlorhydrie verringern. Dies sollte bei Patienten mit verminderten Körperspeichern oder Risikofaktoren für eine verminderte Vitamin-B12-Absorption bei Langzeittherapie berücksichtigt werden.

Während der Behandlung mit antisekretorischen Arzneimitteln steigt das Serumgastrin als Reaktion auf die verringerte Säuresekretion an. Auch Chromogranin A (CgA) steigt aufgrund des verringerten Säuregehalts des

Magens an. Der erhöhte CgA-Spiegel kann bei Untersuchungen auf neuroendokrine Tumore stören. Aus den verfügbaren Veröffentlichungen geht hervor, dass Protonenpumpenhemmer 5 Tage bis 2 Wochen vor der CgA-Messung abgesetzt werden sollten. Damit soll erreicht werden, dass die CgA-Werte, die nach einer PPI-Behandlung möglicherweise erhöht sind, wieder in den Referenzbereich absinken.

Während einer Langzeitbehandlung mit Omeprazol wurde bei einigen Patienten (sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen) eine erhöhte Anzahl von ECL-Zellen beobachtet, die möglicherweise mit den erhöhten Serumgastrinspiegeln zusammenhängt. Diese Befunde werden als klinisch unbedeutend angesehen.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Resorption

Gastrobin protect ist eine schnell freisetzende Darreichungsform ohne magensaftresistenten Überzug. Omeprazol ist säurelabil, daher enthält diese Omeprazol-Formulierung von Gastrobin protect den Puffer Natriumhydrogencarbonat, der als funktionaler Hilfsstoff den sauren pH-Wert des Magens anhebt und so Omeprazol vor dem Säureabbau schützt und die Resorption ermöglicht.

Omeprazol wird schnell resorbiert, wobei die maximalen Plasmaspiegel etwa 30 Minuten nach der Einnahme von Gastrobin protect erreicht werden. Die Resorption von Omeprazol findet im Dünndarm statt und ist normalerweise innerhalb von 3–6 Stunden abgeschlossen.

In einer Bioverfügbarkeitsstudie verringerte die Einnahme mit der Nahrung das Ausmaß der Absorption um etwa 50 %. Daher sollte Gastrobin protect nicht mit der Nahrung eingenommen werden. Die systemische Verfügbarkeit (Bioverfügbarkeit) einer oralen Einzeldosis von Omeprazol beträgt etwa 40 %. Nach wiederholter einmal täglicher Einnahme steigt die Bioverfügbarkeit auf etwa 60 %.

Verteilung

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

Biotransformation

Omeprazol wird vollständig durch das Cytochrom-P450-System (CYP) metabolisiert. Der größte Teil seines Metabolismus ist abhängig von der polymorph exprimierten CYP2C19, die für die Bildung von Hydroxyomeprazol, dem Hauptmetaboliten im Plasma, verantwortlich ist. Der verbleibende Teil hängt von einer anderen spezifischen Isoform, CYP3A4, ab, die für die Bildung von Omeprazolsulfon verantwortlich ist. Infolge der hohen Affinität von Omeprazol zu CYP2C19 besteht die Möglichkeit einer kompetitiven Hemmung und metabolischer Wechselwirkungen mit anderen Substraten für CYP2C19. Aufgrund der geringen Affinität zu CYP3A4 hat Omeprazol jedoch kein Potenzial, den Metabolismus anderer CYP3A4-Substrate zu hemmen. Darüber

hinaus hat Omeprazol keine hemmende Wirkung auf die Haupt-CYP-Enzyme.

Ungefähr 3 % der kaukasischen Bevölkerung und 15 bis 20 % der asiatischen Bevölkerung verfügen nicht über ein funktionsfähiges CYP2C19-Enzym und werden als *poor metabolisers* (langsame Stoffwechsler) bezeichnet. Bei diesen Personen wird der Metabolismus von Omeprazol wahrscheinlich hauptsächlich durch CYP3A4 katalysiert. Nach wiederholter einmal täglicher Verabreichung von 20 mg Omeprazol war die mittlere AUC bei *poor metabolisers* 5–10 mal höher als bei Probanden mit einem funktionierenden CYP2C19-Enzym (*extensive metabolisers*). Auch die mittleren Plasmaspitzenkonzentrationen waren um das 3- bis 5-fache höher. Diese Ergebnisse haben keine Auswirkungen auf die Dosierung von Omeprazol.

Elimination

Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit von Omeprazol ist in der Regel kürzer als 1 Stunde, sowohl nach Einmalgabe als auch nach wiederholter oraler täglicher Einmalgabe. Omeprazol wird zwischen den einzelnen Dosen vollständig aus dem Plasma ausgeschieden und neigt bei einmal täglicher Verabreichung nicht zur Akkumulation. Nahezu 80 % einer oral eingenommenen Omeprazol-Dosis werden in Form von Metaboliten über den Urin ausgeschieden, der Rest mit dem Stuhl, hauptsächlich bedingt durch die Gallensekretion.

Linearität/Nicht-Linearität

Die AUC von Omeprazol steigt bei wiederholter Verabreichung an. Dieser Anstieg ist dosisabhängig und führt zu einer nicht linearen Dosis-AUC-Beziehung nach wiederholter Verabreichung. Diese Zeit- und Dosisabhängigkeit ist auf eine Abnahme des First-Pass-Metabolismus und der systemischen Clearance zurückzuführen, die wahrscheinlich durch eine Hemmung des CYP2C19-Enzyms durch Omeprazol und/oder seine Metaboliten (z. B. das Sulfon) verursacht wird.

Es wurde kein Metabolit gefunden, der eine Auswirkung auf die Magensäuresekretion hat.

Besondere Bevölkerungsgruppen

**Eingeschränkte Leberfunktion**

Der Metabolismus von Omeprazol ist bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen beeinträchtigt, was zu einer erhöhten AUC führt. Es wurde keine Tendenz zur Akkumulation von Omeprazol bei einer einmal täglichen Einnahme festgestellt.

**Beeinträchtigung der Nierenfunktion**

Die Pharmakokinetik von Omeprazol, einschließlich der systemischen Bioverfügbarkeit und Eliminationsrate, ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unverändert.

**Ältere Menschen**

Die Stoffwechselungsrate von Omeprazol ist bei älteren Menschen (75–79 Jahre) etwas reduziert.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Hyperplasie der ECL-Zellen des Magens und Karzinoide wurden in lebenslangen Studien

an Ratten beobachtet, die mit Omeprazol behandelt wurden. Diese Veränderungen sind das Ergebnis einer anhaltenden Hypergastrinämie als Folge der Säurehemmung. Ähnliche Befunde wurden nach einer Behandlung mit H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten, Protonenpumpenhemmern und nach einer partiellen Fundektomie erhoben. Diese Veränderungen sind also nicht auf eine direkte Wirkung eines einzelnen Wirkstoffs zurückzuführen.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

*Kapselinhalt*

Natriumhydrogencarbonat (E 500ii)  
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)  
Natriumstearylumurat (Ph. Eur.) (E 485)

*Kapselhülle (Oberteil):*

Gelatine (E 441)  
Eisen(III)-oxid (E 172)  
Titandioxid (E 171)

*Kapselhülle (Unterteil):*

Gelatine (E 441)  
Titandioxid (E 171)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht bekannt

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVDC//Aluminium-Blisterverpackung

Packungsgrößen:

- 7 Hartkapseln pro Packung
- 14 Hartkapseln pro Packung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Cassella-med GmbH & Co. KG  
Gereonsmühlengasse 1  
50670 Köln  
Tel.: 0800/1652-200  
Fax: 0800/1652-700  
E-Mail: dialog@cassella-med.eu

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

7016174.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

22.07.2025

**10. STAND DER INFORMATION**

22.07.2025

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Apothekenpflichtig

Rote Liste Service GmbH

[www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt

