

### 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Omeprazol dura S<sup>®</sup> 20 mg, magensaftresistente Hartkapseln

Für Erwachsene ab 18 Jahren

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Hartkapsel enthält magensaftresistentes Granulat mit 20 mg Omeprazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Sacrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

Magensaftresistente Hartkapsel

Die Kapseln sind opak weiße Hartkapseln der Größe 3 bedruckt mit „OM-20“ in schwarzer Tinte.

### 4. Klinische Angaben

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Omeprazol dura S 20 mg ist zur Behandlung von Refluxsymptomen (z. B. Sodbrennen, Säurerückfluss) bei Erwachsenen angezeigt.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung für Erwachsene

Falls vom Arzt nicht anders verordnet 1 × täglich 1 magensaftresistente Hartkapsel Omeprazol dura S (entsprechend 20 mg Omeprazol) über 14 Tage.

Es kann notwendig sein, die Tabletten an 2–3 aufeinander folgenden Tagen einzunehmen, um eine Besserung der Symptome zu erreichen.

Die Mehrheit der Patienten erlangt eine vollständige Befreiung von Sodbrennen innerhalb von 7 Tagen. Sobald vollständige Beschwerdefreiheit eingetreten ist, sollte die Behandlung eingestellt werden.

##### Besondere Patientengruppen:

##### Eingeschränkte Nierenfunktion

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

##### Eingeschränkte Leberfunktion

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten durch einen Arzt beraten werden, bevor sie Omeprazol dura S einnehmen (siehe Abschnitt 5.2).

##### Ältere Patienten

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

##### Art der Anwendung

Es wird empfohlen, Omeprazol dura S morgens als Ganzes mit einem halben Glas Wasser einzunehmen. Die Hartkapseln dürfen nicht zerkaut oder zerstoßen werden.

#### 4.3 Gegenanzeigen

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

Wie andere Protonenpumpenhemmer darf auch Omeprazol nicht zusammen mit

Nelfinavir angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sofern beunruhigende Symptome (wie 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-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.

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)

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 Kalzium in ausreichendem Maße erhalten.

Subakuter kutaner Lupus erythematoses (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 dura S 20 mg* abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLE unter der Einnahme anderer Protonenpumpen-Inhibitoren erhöhen.

##### Auswirkung auf Laboruntersuchungen

Erhöhte Chromogranin-A(CgA)-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen. Um diese Auswirkung zu vermeiden, sollte die Behandlung mit Omeprazol dura S 20 mg mindestens fünf Tage vor den CgA-Messungen vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1). Liegen die CgA- und Gastrinspiegel nach der ersten Messung nicht im Referenzbereich, sind die Messungen 14 Tage nach dem Absetzen des Protonenpumpenhemmers zu wiederholen.

##### Nierenfunktionsstörung

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

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

##### Hypomagnesiämie

Bei Patienten, die über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten und in den meisten Fällen von einem Jahr mit einem Protonenpumpenhemmer (PPI) wie Omeprazol behandelt wurden, wurden selten Fälle von schwerer Hypomagnesiämie beobachtet. Es können schwerwiegende Manifestationen von Hypomagnesiämie wie Müdigkeit, Tetanie, Delirium, Krämpfe, Schwindel und ventrikuläre Arrhythmie auftreten, wobei diese schleichend beginnen und übersehen werden können. Eine Hypomagnesiämie kann zu einer Hypokalzämie bzw. Hypokaliämie führen (siehe Abschnitt 4.8). Bei den meisten betroffenen Patienten verbesserte sich die Hypomagnesiämie (sowie die mit Hypomagnesiämie einhergehende Hypokalzämie und/oder Hypokaliämie) nach Zufuhr von Magnesium und Absetzen des PPIs.

Bei Patienten, die voraussichtlich eine längere Behandlung benötigen oder PPIs zusammen mit Digoxin oder anderen Arzneimitteln einnehmen, die eine Hypomagnesiämie hervorrufen können (wie z. B. Diuretika), ist durch das medizinische Fachpersonal eine Messung des Magnesiumspiegels vor Beginn und regelmäßig während der PPI-Einnahme zu erwägen.

Patienten mit wiederkehrenden, langanhaltenden Symptomen wie Verdauungsstörungen oder Sodbrennen sollten ihren Arzt in regelmäßigen Abständen aufsuchen. Insbesondere Patienten über 55 Jahre, die

täglich „over-the-counter“ (OTC, freiverkäufliche) Arzneimittel gegen Verdauungsstörungen oder Sodbrennen einnehmen, sollten ihren Apotheker oder Arzt informieren.

Die Patienten sollten angehalten werden einen Arzt aufzusuchen, wenn:

- sie früher ein Magengeschwür oder eine Operation im Magen-Darm-Bereich hatten
- sie über 4 oder mehr Wochen eine durchgängige, symptomatische Behandlung von Verdauungsstörungen oder Sodbrennen erhalten.
- sie eine Gelbsucht oder eine schwere Lebererkrankung haben.
- sie über 55 Jahre alt sind und neue oder kürzlich veränderte Symptome auftreten.

Patienten sollten Omeprazol nicht zur Vorbeugung einnehmen.

Patienten mit der seltenen hereditären Fruktose-Intoleranz, Glukose-Galaktose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Omeprazol dura S 20 mg nicht einnehmen.

Omeprazol dura S 20 mg enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium 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-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.

##### **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 gleich 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 Aufsattdosis/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<sub>max</sub> 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 schwererer 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 Fetus/Neugeborenen ergeben. Omeprazol kann in der Schwangerschaft angewendet werden.

##### **Stillzeit**

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

##### **Fertilität**

Tierstudien mit dem racemischen 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).

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 ( $\geq 1/10$ ), Häufig ( $\geq 1/100$  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).

#### 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 „Warnhinweise“); 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 Unterhautzellgewebes

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 Knochenkrankungen

Gelegentlich: Fraktur der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4 „Warnhinweise“)  
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

#### 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Es liegen begrenzte Informationen zu den Wirkungen einer Überdosierung mit Omeprazol bei Menschen vor. In der Literatur sind Dosen von bis zu 560 mg beschrieben worden. 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 Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Bauchschmerzen, Durchfall und Kopfschmerzen berichtet worden. Apathie, Depression und Verwirrung sind in Einzelfällen beschrieben worden.

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

#### 5. Pharmakologische Eigenschaften

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

##### Wirkmechanismus

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

Omeprazol ist eine schwache Base und wird im stark sauren Milieu der intrazellulären Canaliculi in der Parietalzelle, wo es das Enzym H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase – die Protonenpumpe – hemmt, konzentriert und in die aktive Form

umgewandelt. Diese Wirkung auf den letzten Schritt der Magensäurebildung ist dosisabhängig und sorgt stimulationsunabhängig 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  $\geq 3$  aufrechterhalten.

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

Während der Therapie mit Omeprazol wurde keine Tachyphylaxie beobachtet.

#### Andere mit der Säurehemmung verbundene Wirkungen

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

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

Wie alle säurehemmenden Arzneimittel kann Omeprazol die Absorption von Vitamin B12 (Cyanocobalamin) aufgrund von Hypo- oder Achlorhydrie verringern. Dies sollte bei Patienten mit verringertem Körperspeicher oder Risikofaktoren für eine reduzierte Absorption von Vitamin B12 unter Langzeittherapie beachtet werden.

Während der Behandlung mit sekretionshemmenden Arzneimitteln steigt das Serumgastrin als Reaktion auf die verminderte

Säuresekretion an. Chromogranin A (CgA) steigt aufgrund der erniedrigten gastrischen Azidität ebenfalls an. Die erhöhten CgA-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen.

Vorliegende veröffentlichte Daten legen den Schluss nahe, dass Protonenpumpenhemmer fünf Tage bis zwei Wochen vor einer CgA-Messung abgesetzt werden sollten. Hierdurch soll erreicht werden, dass die durch eine PPI-Behandlung möglicherweise erhöhten CgA-Spiegel wieder in den Referenzbereich absinken.

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.

## 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-P-450-System (CYP) metabolisiert. Der Großteil des Stoffwechsels von Omeprazol ist von dem polymorphen CYP2C19 abhängig, das für die Bildung von Hydroxyomeprazol, dem Hauptmetaboliten im Plasma, verantwortlich ist. Der verbleibende Teil ist abhängig von einer anderen spezifischen Isoform, CYP3A4, die für die Bildung von Omeprazolsulfon verantwortlich ist. Aufgrund der hohen Affinität von Omeprazol zu CYP2C19 besteht die Möglichkeit einer kompetitiven Hemmung und metabolischer Wirkstoff-Wirkstoff-Interaktionen mit anderen Substraten von CYP2C19. Wegen der niedrigen Affinität zu CYP3A4 hat Omeprazol jedoch kein 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 sogenannte *poor metabolizers* (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 metabolizers* ungefähr 5- bis 10-mal höher als bei Personen mit einem funktionstüchtigen CYP2C19-Enzym (*extensive metabolizers*). 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 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.

### Omeprazol dura S 20 mg:

Die Bioverfügbarkeit von *Omeprazol dura S 20 mg* wurde im Vergleich zu einem Referenzpräparat getestet. Hierbei erwies sich *Omeprazol dura S 20 mg* sowohl unter Einmal- als auch unter Mehrfachgabe als bioäquivalent. Der Einfluss gleichzeitig aufgenommener Nahrung auf die Bioverfügbarkeit von *Omeprazol dura S 20 mg* ist demjenigen auf das Referenzpräparat vergleichbar. Die Bioverfügbarkeit wird in ihrem Gesamtausmaß durch gleichzeitig aufgenommene Nahrung nicht signifikant verändert.

### Besondere Patientengruppen

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

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

### Ältere Patienten

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

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In lebenslangen Studien an Ratten, die mit Omeprazol behandelt wurden, wurden gastrische ECL-Zell-Hyperplasien und

Karzinom beobachtet. Diese Veränderungen sind das Ergebnis einer andauernden ausgeprägten Hypergastrinämie infolge der Säurehemmung. Nach einer Therapie mit H<sub>2</sub>-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:

Hypromellose  
Talkum  
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1)-Dispersion 30 % (Ph. Eur.)  
Natriumdodecylsulfat  
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph. Eur.)  
Polysorbat 80  
Triethylcitrat  
Sucrose  
Maisstärke  
Titandioxid (E 171)

#### Kapselhülle und Drucktinte:

Gelatine  
Titandioxid (E 171)  
gereinigtes Wasser  
Eisen-(II,III)-oxid (E 172)  
Schellack  
Kaliumhydroxid

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate (im Blister)  
48 Monate (in der Dose)

Dieses Arzneimittel sollte nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr verwendet werden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blister:  
Nicht über 30 °C aufbewahren.

Dosen:  
In der Originalverpackung aufbewahren und HDPE-Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.  
Nach Anbruch 100 Tage haltbar.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu-Alu-Blister  
HDPE-Flaschen mit Schraubverschluss  
Originalpackungen mit 7 und 14 magensaft-resistenten Hartkapseln

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. Inhaber der Zulassung

Mylan Germany GmbH  
Lütticher Straße 5  
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:  
Viatrix Healthcare GmbH  
Lütticher Straße 5  
53842 Troisdorf

## 8. Zulassungsnummer

43512.00.00

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

29.05.2002/08.08.2007

## 10. Stand der Information

März 2023

## 11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt