

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Omeprazol STADA® 40 mg magensaftresistente Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 magensaftresistente Tablette enthält 40 mg Omeprazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 magensaftresistente Tablette enthält ca. 147 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Magensaftresistente Tablette
Runde, leicht graue Tablette.

Die Tablette darf nicht geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- 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 der Refluxösophagitis,
- Langzeitbehandlung von Patienten mit ausgeheiltem Refluxösophagitis,
- Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung bei Erwachsenen

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 Omeprazol STADA® 40 mg 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 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 *Ulcus ventriculi*, die schlecht auf die Behandlung ansprechen, wird Omeprazol STADA® 40 mg 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 Omeprazol STADA® 40 mg einmal täglich erhöht werden.

Eradikation von *H. pylori* bei peptischen Ulkuserkrankungen

Patienten mit peptischen Ulzera aufgrund einer Infektion mit *Helicobacter pylori* sollten durch eine Eradikationstherapie mit einer geeigneten Antibiotikakombination in angemessener Dosierung behandelt werden.

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.

- Omeprazol 20 mg + Clarithromycin 500 mg + Amoxicillin 1000 mg, jeweils 2-mal täglich über eine Woche oder
- Omeprazol 20 mg + Clarithromycin 250 mg (alternativ 500 mg) + Metronidazol 400 mg (oder 500 mg oder Tinidazol 500 mg) jeweils 2-mal täglich über eine Woche oder
- Omeprazol STADA® 40 mg 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 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 Omeprazol STADA® 40 mg einmal täglich empfohlen und ein Abheilen wird normalerweise innerhalb von acht Wochen erreicht.

Langzeitbehandlung von Patienten mit ausgeheiltem Refluxösophagitis

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

Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms

Bei Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom sollte die Dosierung individuell angepasst werden und die Behandlung so lange fort-

gesetzt 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.

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 (>65 Jahre alt)

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

Art der Anwendung

Die Tablette darf nicht geteilt werden. Für Dosen unter 40 mg stehen Arzneimittel mit geringerem Wirkstoffgehalt zur Verfügung. Die magensaftresistenten Tabletten werden als Ganzes unzerkaut zusammen mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. ein Glas Wasser) strikt vor einer Mahlzeit (Frühstück oder Abendessen) auf nüchternen Magen eingenommen.

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).

Omeprazol soll nicht bei Säuglingen und Kindern unter 1 Jahr angewendet werden. Für die Behandlung von Kindern ab 1 Jahr ist Omeprazol STADA® 40 mg wegen des hohen Wirkstoffgehaltes nicht geeignet.

Eine Kombinationstherapie mit Clarithromycin darf bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht durchgeführt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit peptischen Ulzera sollte der *Helicobacter*-Status bestimmt werden. Für *Helicobacter*-positive Patienten ist, wo immer möglich, eine Eradikation des Keimes anzustreben.

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

Die Diagnose einer Refluxösophagitis sollte endoskopisch bestätigt werden.

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 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.

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.

Während der Therapie mit Omeprazol ist bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel (wie nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika und Antibiotika) erhöhte Vorsicht geboten, da sich die Arzneimittelinteraktionen addieren oder potenzieren können. Die jeweiligen Fach- bzw. Gebrauchsinformationen der beteiligten Kombinationspartner sind zu beachten.

Die Kombinationsbehandlung soll bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nur mit Vorsicht durchgeführt werden.

Hypomagnesiämie

Schwere Hypomagnesiämie wurde bei Patienten berichtet, die für mindestens drei Monate, jedoch in den meisten Fällen für ein Jahr mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) 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 PPI 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.

Frakturen

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, insbe-

sondere 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 den gültigen klinischen Richtlinien behandelt werden und Vitamin D und Calcium in ausreichendem Maße erhalten.

Auswirkung auf Laboruntersuchungen

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

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

Omeprazol sollte bei älteren und bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionseinschränkungen mit Vorsicht angewendet werden, besonders in hohen Dosen.

Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion sollten regelmäßig die Leberenzyme untersucht werden.

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

Bei schwerkranken Patienten sollte die Seh- und Hörfunktion regelmäßig überwacht werden, da Einzelfälle von Blindheit und Taubheit bei der Anwendung von Omeprazol als Injektion bekannt geworden sind.

Bei geringfügigen Magen-Darm-Beschwerden, z.B. nervösem Magen, ist Omeprazol STADA® 40 mg nicht angezeigt.

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.

Sonstige Bestandteile:

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Omeprazol STADA® 40 mg nicht einnehmen.

Omeprazol STADA® 40 mg enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro magensaftresistenter Tablette, 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 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 täglich die Auswirkung von Omeprazol auf die Atazanavir-Exposition nicht aus. Die gleichzeitige Gabe von Omeprazol (20 mg einmal täglich) und Atazanavir 400 mg/Ritonavir 100 mg führte bei gesunden Probanden zu einer Verringerung der Atazanavir-Exposition um ca. 30% im Vergleich zu Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich.

Digoxin

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

Clopidogrel

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

grel und Omeprazol zu verschiedenen Zeitpunkten ihre Interaktion, die wahrscheinlich durch den hemmenden Effekt von Omeprazol auf CYP2C19 vorangetrieben wird, nicht verhinderte. Widersprüchliche Daten bezüglich der klinischen Bedeutung dieser PK/PD-Interaktion in Bezug auf bedeutende kardiovaskuläre Ereignisse sind bei Beobachtungs- und klinischen Studien berichtet worden.

Vitamin B₁₂

Omeprazol kann die Absorption von Vitamin B₁₂ vermindern. Dies sollte bei Patienten, die niedrige Ausgangsspiegel haben und sich einer Langzeitbehandlung unterziehen müssen, bedacht werden.

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, 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 andere Benzodiazepine), Hexobarbital, Citalopram, Imipramin, Clomipramin 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:

Disulfiram

Omeprazol kann den hepatischen Metabolismus von Disulfiram hemmen. Einzelne Berichte von Muskelstarre können darauf zurückzuführen sein.

Ciclosporin

Zur Interaktion von Omeprazol mit Ciclosporin existieren sich widersprechende Daten. Deshalb sollten die Plasmaspiegel von Ciclosporin regelmäßig überwacht werden, da ein Anstieg der Plasmaspiegel von Ciclosporin möglich ist.

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 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 PPI angewendet wurde. Wird Methotrexat in hohen Dosen angewendet, muss möglicherweise ein zeitweiliges Absetzen von Omeprazol in Betracht gezogen werden.

Wirkungen anderer Wirkstoffe auf die Pharmakokinetik von Omeprazol: Hemmer von CYP2C19 und/oder CYP3A4

Da Omeprazol durch CYP2C19 und CYP3A4 metabolisiert wird, können Wirkstoffe, für die bekannt ist, dass sie CYP2C19 oder CYP3A4 hemmen (wie z.B. Clarithromycin, Roxithromycin, Erythromycin 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.

Andere Arzneimittel und Alkohol

Es gibt keinen Nachweis für eine Wechselwirkung von Omeprazol mit folgenden Arzneimitteln: Coffein, Propranolol, Theophyllin, Metoprolol, Lidocain, Chinidin, Phenacetin, Estradiol, Amoxicillin, Budesonid, Diclofenac, Metronidazol, Naproxen, Piroxicam und Antazida. Die Absorption von Omeprazol wird durch Alkohol nicht beeinflusst.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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.

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

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

Es ist nicht wahrscheinlich, dass Omeprazol STADA® 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

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

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 der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 4

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, jedem 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 begrenzte Informationen zu den Wirkungen einer Überdosierung mit Omeprazol bei Menschen vor. In der Literatur sind

SOC/Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Selten	Hypochrome, mikrozytäre Anämie bei Kindern, Leukopenie, Thrombozytopenie
Sehr selten	Veränderungen im Blutbild, Panzytopenie, Agranulozytose.
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen, z.B. Fieber, angioneurotisches Ödem und anaphylaktische Reaktion/Schock
Sehr selten	Allergische Vaskulitis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Selten	Hyponatriämie
Nicht bekannt	Hypomagnesieämie (siehe Abschnitt 4.4)
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Schlafstörungen (Schlaflosigkeit)
Selten	Erregungszustände, Aggressivität, Verwirrtheit, Depressionen, Halluzinationen, überwiegend bei schwerkranken oder älteren Patienten.
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen und Benommenheit. Diese Beschwerden bessern sich normalerweise unter fortgesetzter Therapie.
Gelegentlich	Parästhesien, Geschmacksveränderungen (im Regelfall verschwindet dieses Gefühl bei Absetzen der Therapie)
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	Sehstörungen (Verschwommensehen, Schleiersehen oder Einschränkung des Gesichtsfeldes). Diese Symptome verschwinden normalerweise bei Absetzen der Therapie.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Vertigo, Hörstörungen (z.B. Tinnitus). Diese Symptome verschwinden normalerweise bei Absetzen der Therapie.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Selten	Bronchospasmen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Blähungen, Übelkeit und Erbrechen. In der Mehrzahl der Fälle bessern sich die Symptome unter fortgesetzter Therapie. Drüsenpolypen des Fundus (gutartig).
Selten	Mundtrockenheit, Mundschleimhautentzündung, gastrointestinale Candidiasis, gutartige Drüsenkörperzysten.
Sehr selten	Pankreatitis
Nicht bekannt	Mikroskopische Kolitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	Erhöhte Leberenzymwerte (gehen nach Beendigung der Therapie zurück)..
Selten	Hepatitis mit oder ohne Gelbsucht
Sehr selten	Leberversagen und Enzephalopathie bei Patienten mit vorbestehender schwerer Lebererkrankung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Dermatitis, Juckreiz, Hautausschlag, Urtikaria, Haarausfall, Erythema multiforme, Photosensibilität
Sehr selten	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (TEN)
Nicht bekannt	Subakuter kutaner Lupus erythematodes (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Gelegentlich	Frakturen der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4).
Selten	Muskelschwäche, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Selten	Interstielle Nephritis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Sehr selten	Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich	Unwohlsein, periphere Ödeme (bilden sich nach der Behandlung zurück), vermehrtes Schwitzen

Dosen von bis zu 560 mg beschrieben worden und es gibt gelegentliche Berichte, nach denen orale Einzeldosen von bis zu 2400 mg Omeprazol erreicht wurden (dem 120-Fachen der üblichen empfohlenen klinischen Dosierung). Es ist über Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Bauchschmerzen, Durchfall und Kopfschmerzen berichtet worden. Apathie, Depression und Verwirrung sind in Einzelfällen beschrieben worden.

Die im Zusammenhang mit einer Überdosierung 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: Protonenpumpenhemmer
ATC-Code: A02BC01

Wirkmechanismus

Omeprazol, ein racemisches 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 Plasmakonzentrationszeitkurve (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 Therapie mit säurereduzierenden Substanzen kann das Risiko für Magen-Darm-Infektionen, wie z.B. mit *Salmonella* und *Campylobacter*, leicht erhöhen.

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 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.

Pädiatrische Anwendung

In einer nicht kontrollierten Studie bei Kindern (1–16 Jahre) mit schwerer Refluxösophagitis verbesserte sich der Grad der Öso-

phagitis bei Omeprazol-Dosierungen von 0,7–1,4 mg/kg in 90% der Fälle, wobei die Refluxsymptome sich signifikant verringerten. In einer einfachblinden 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 2 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 ist säureempfindlich und wird deshalb oral als magensaftresistente Tablette 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.

Für Omeprazol STADA® konnte unter Mehrfachgabe Bioäquivalenz zu einem Referenzpräparat festgestellt werden. Für die magensaftresistenten Tabletten zu 20 mg konnte sowohl unter Einmal- als auch Mehrfachgabe Bioäquivalenz zum Originatorpräparat nachgewiesen werden.

Die Wirkung einer fettreichen Mahlzeit auf die Bioverfügbarkeit von Omeprazol STADA® magensaftresistenten Tabletten mit der Wirkstärke 20 mg wurde in Studien unter Einmal- und Mehrfachgabe geprüft. Die Omeprazol-Resorption sowohl des Test- als auch des Referenzpräparates war unter Einfluss einer fettreichen Mahlzeit verzögert und vermindert. Aufgrund des bekannten Nahrungsmiteleinflusses auf die Resorption von Omeprazol und der Daten zu den magensaftresistenten Tabletten zu 20 mg sollte Omeprazol STADA® nicht zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Daher sollten Omeprazol STADA® magensaftresistente Tabletten strikt vor dem Essen oder nüchtern eingenommen werden.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt bei gesunden Probanden ca. 0,3 l/kg Kör-

pergewicht. Omeprazol wird zu 97% an Plasmaproteine gebunden.

Metabolismus

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 Hydroxymeprazol, 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. Aufgrund 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 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.

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

Ältere Patienten

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

Kinder

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.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Studien zur akuten und chronischen Toxizität wurden keine für die Anwendung am Menschen relevanten Ergebnisse ermittelt.

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 H₂-Rezeptor-Antagonisten, Protonenpumpenhemmern und nach einer teilweisen Fundektomie wurden vergleichbare Befunde erhoben. Somit sind diese Veränderungen nicht auf eine direkte Wirkung einzelner Wirkstoffe zurückzuführen.

Bei den Mutagenitätsuntersuchungen (*in vitro* und *in vivo*) fanden sich keine für die therapeutische Anwendung relevanten Hinweise auf mutagene Wirkungen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Betadex, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Glycerolmono/diacetatmonoalkanoat (C₁₆–C₂₀), Hypromellosephthalat, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Eisen(II,III)-oxid (E 172), Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyamid/Aluminium/PVC-Aluminium-Blister
Originalpackung mit 30, 60 und 100 magensaftresistenten Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummer

50280.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
06. Juli 2001
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
19. August 2009

10. Stand der Information

September 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin