ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Omeprazol Biosan 10 mg-Kapseln
Omeprazol Biosan 20 mg-Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Omeprazol Biosan 10 mg-Kapseln

1 Kapsel enthält 10 mg Omeprazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Kapsel enthält 15,823 mg Saccharose.

Omeprazol Biosan 20 mg-Kapseln

1 Kapsel enthält 20 mg Omeprazol.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Hartkapsel

Omeprazol Biosan 10 mg-Kapseln

Magensaftresistente, hellbraune Kapseln.

Omeprazol Biosan 20 mg-Kapseln

Magensaftresistente, weiße Kapseln.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur kurzzeitigen Behandlung von Refluxsymptomen (z.B. Sodbrennen und saurem Aufstoßen) bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Die Initialdosis beträgt einmal täglich 20 mg Omeprazol und darf nicht überschritten werden. Eine Linderung der Beschwerden kann bei manchen Patienten in der Folge durch die Einnahme von 10 mg einmal täglich erreicht werden; bei Wiederauftreten der Beschwerden wird die Dosis wieder auf 20 mg gesteigert. Es sollte immer die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden. Omeprazol Biosan soll kontinuierlich 1- bis 2-mal täglich (10 mg-Kapseln) bzw. 1-mal täglich (20 mg-Kapseln) eingenommen werden, bis die Symptome abgeklungen sind. Um eine Verbesserung der Symptome zu erreichen, sollte Omeprazol Biosan für 2 bis 3 aufeinanderfolgende Tage eingenommen werden.

Sobald eine vollständige Linderung der Symptome eingetreten ist, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Omeprazol Biosan soll nicht länger als 2 Wochen eingenommen werden. Falls die Beschwerden nach 2 Wochen noch bestehen oder sich verschlechtert haben oder wenn die Beschwerden rasch wieder auftreten, soll der Patient einen Arzt aufsuchen.

Spezielle Patientengruppen:

Ältere Personen (> 65 Jahre)

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollen durch einen Arzt beraten werden, bevor sie Omeprazol Biosan einnehmen (siehe Abschnitt 5.2)

Art der Anwendung

Die Kapseln sollen als Ganzes mit einem Glas Wasser immer zur selben Tageszeit eingenommen werden. Sie dürfen weder geöffnet noch gekaut werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, substituierte Benzimidazole oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Kombinationstherapie mit Clarithromycin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion.
- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahre.
- Wie andere Protonenpumpenhemmer (PPIs) darf auch Omeprazol nicht zusammen mit Nelfinavir angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

In der Gebrauchsinformation wird der Patient angehalten, bei – trotz adäquater Therapie – weiter bestehenden Beschwerden einen Arzt aufzusuchen. In diesem Fall sind gegebenenfalls weitere diagnostische Maßnahmen einzuleiten.

Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir und Protonenpumpenhemmern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die Kombination von Atazanavir mit einem Protonenpumpenhemmer als unvermeidbar beurteilt wird, werden engmaschige, klinische Kontrollen (z.B. der Virusbelastung) in Kombination mit einer Erhöhung der Atazanavir-Dosis auf 400 mg mit 100 mg Ritonavir empfohlen; 20 mg Omeprazol sollen nicht überschritten werden.

Omeprazol ist ein CYP2C19-Hemmer. Zu Beginn oder Ende der Behandlung mit Omeprazol soll die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit Substanzen, die durch CYP2C19 metabolisiert werden, berücksichtigt werden. Eine Wechselwirkung wurde zwischen Clopidogrel und Omeprazol beobachtet (siehe Abschnitt 4.5). Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung ist ungewiss. Sicherheitshalber soll von einer gleichzeitigen Anwendung von Omeprazol und Clopidogrel abgeraten werden.

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).

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, freiverkäuflich) 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 sollen Omeprazol nicht zur Vorbeugung einnehmen.

Patienten sollten keinen anderen Protonenpumpenhemmer oder H₂-Antagonisten gleichzeitig einnehmen.

Auswirkungen auf Laboruntersuchungen

Erhöhte Chromogranin-A(CgA)-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen. Um diese Auswirkung zu vermeiden, ist die Behandlung mit Omeprazol Biosan mindestens fünf Tage vor den CgA-Messungen vorübergehend abzusetzen (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.

Geplante Magen-Darm-Untersuchung

Es sollte bedacht werden, dass die Einnahme von Omeprazol unter Umständen einen ¹³C-Urea-Atemtest verfälschen kann.

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

Nierenfunktionsstörung

Akute tubulointerstitielle Nephritis (TIN) wurde bei Patienten, die Omeprazol einnehmen, beobachtet und kann zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung mit Omeprazol auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Eine akute tubulointerstitielle Nephritis kann zu Nierenversagen führen. Bei Verdacht auf TIN ist Omeprazol abzusetzen und umgehend eine geeignete Behandlung einzuleiten.

Kinder und Jugendliche

Omeprazol darf Kindern und Jugendlichen nur über ärztliche Verschreibung gegeben werden.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen von Omeprazol auf die Pharmakokinetik anderer Wirkstoffe

Wirkstoffe mit pH-Wert-abhängiger Resorption

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

Nelfinavir, Atazanavir

Bei gleichzeitiger Gabe von Omeprazol sind die Plasmaspiegel von Nelfinavir und Atazanavir verringert.

Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol und Nelfinavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Gabe von Omeprazol (40 mg einmal täglich) verringerte die mittlere Nelfinavir-Exposition um ca. 40% und die mittlere Exposition des pharmakologisch aktiven Metaboliten M8 war um ca. 75 bis 90% verringert. An dieser Interaktion ist möglicherweise auch eine Hemmung von CYP2C19 beteiligt.

Die gleichzeitige Gabe von Omeprazol und Atazanavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Gabe von Omeprazol (40 mg einmal täglich) und Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg führte bei gesunden Probanden zu einer Verringerung der Atazanavir-Exposition um 75%. Eine Erhöhung der Atazanavir-Dosis auf 400 mg glich die Auswirkung von Omeprazol auf die Atazanavir-Exposition nicht aus. Die gleichzeitige Gabe von Omeprazol (20 mg einmal täglich) und Atazanavir 400 mg/Ritonavir 100 mg führte bei gesunden Probanden zu einer Verringerung der Atazanavir-Exposition um ca. 30% im Vergleich zu Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich.

Digoxin

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

Clopidogrel

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

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

Andere Wirkstoffe

Die Resorption von Posaconazol, Erlotinib, Ketoconazol und Itraconazol ist signifikant verringert und daher kann die klinische Wirksamkeit beeinträchtigt sein. Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol und Erlotinib soll vermieden werden.

Wirkstoffe, die durch CYP2C19 metabolisiert werden

Omeprazol ist ein moderater Hemmer von CYP2C19, des Enzyms, durch das Omeprazol hauptsächlich verstoffwechselt wird. Folglich kann der Metabolismus von gleichzeitig angewendeten Wirkstoffen, die ebenfalls über CYP2C19 verstoffwechselt werden, verringert und die systemische Exposition dieser Substanzen erhöht sein. Beispiele für derartige Wirkstoffe sind R-Warfarin und andere Vitamin-K-Antagonisten, Cilostazol, Diazepam und Phenytoin.

Cilostazol

Omeprazol, das gesunden Probanden in einer Cross-Over-Studie in einer Dosis von 40 mg gegeben wurde, erhöhte C_{max} und AUC von Cilostazol um 18% bzw. 26% und die eines seiner aktiven Metaboliten um 29% bzw. 69%.

Phenytoin

Es wird empfohlen, die Plasmakonzentration von Phenytoin während der ersten zwei Wochen nach Beginn einer Behandlung mit Omeprazol zu kontrollieren. Wenn eine Dosisanpassung von Phenytoin vorgenommen wird, soll, nach dem Ende der Behandlung mit Omeprazol, eine Kontrolle sowie eine weitere Dosisanpassung erfolgen.

Unbekannter Mechanismus

Saquinavir

Die gleichzeitige Gabe von Omeprazol und Saquinavir/Ritonavir führte bei Patienten mit einer HIV-Infektion zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel von Saquinavir um bis zu ca. 70% bei guter Verträglichkeit.

Tacrolimus

Bei gleichzeitiger Anwendung von Omeprazol wurde über eine Erhöhung der Serumspiegel von Tacrolimus berichtet. Die Tacrolimus-Konzentrationen sowie die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance) sollen verstärkt kontrolliert und die Tacrolimus-Dosis soll gegebenenfalls angepasst werden.

Methotrexat

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

Wirkungen anderer Wirkstoffe auf die Pharmakokinetik von Omeprazol

Hemmer von CYP2C19 und/oder CYP3A4

Da Omeprazol durch CYP2C19 und CYP3A4 metabolisiert wird, können Wirkstoffe, für die bekannt ist, dass sie CYP2C19 oder CYP3A4 hemmen (wie z.B. Clarithromycin und Voriconazol), durch Erniedrigung der Stoffwechselrate von Omeprazol zu erhöhten Serumspiegeln von Omeprazol führen. Die gleichzeitige Behandlung mit Voriconazol führte zu einer mehr als doppelt so hohen Omeprazol-Exposition. Da hohe Dosen von Omeprazol gut vertragen wurden, ist eine Anpassung der Omeprazol-Dosis nicht generell erforderlich. Dennoch soll bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung und wenn eine Langzeittherapie indiziert ist, eine Anpassung der Dosis in Erwägung gezogen werden.

Induktoren von CYP2C19 und/oder CYP3A4

Wirkstoffe, für die bekannt ist, dass sie CYP2C19 oder CYP3A4 oder beide induzieren (wie z.B. Rifampicin und Johanniskraut) können durch Erhöhung der Stoffwechselrate von Omeprazol zu erniedrigten Omeprazol-Konzentrationen im Serum führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Ergebnisse von drei prospektiven epidemiologischen Studien (mehr als 1000 Fälle, in denen es zu einer Exposition gekommen war) haben keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen von Omeprazol auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen ergeben. Omeprazol kann in der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

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

Die im Folgenden angeführten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklasse (SOC) angegeben. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten:	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten:	< 1/10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten:	Leukopenie, Thrombozytopenie
Sehr selten:	Agranulozytose, Panzytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

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

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich:	Schlaflosigkeit
Selten:	Erregungszustände, Verwirrtheit, Depressionen
Sehr selten:	Aggressivität, Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen
Gelegentlich: Schwindel, Parästhesien, Schläfrigkeit
Selten: Geschmacksveränderungen

Augenerkrankungen

Selten: Verschwommenes Sehen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Vertigo

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Bronchospasmen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Blähungen, Übelkeit/Erbrechen, Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)
Selten: Mundtrockenheit, Mundschleimhautentzündung, gastrointestinale Candidiasis, mikroskopische Kolitis

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen
Sehr selten: Muskelschwäche

Erkrankungen der Nieren und der 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es liegen begrenzte Informationen zu den Wirkungen einer Überdosierung mit Omeprazol bei Menschen vor. In der Literatur sind Dosen von bis zu 560 mg beschrieben worden und es gibt gelegentliche Berichte, nach denen orale Einzeldosen von bis zu 2400 mg Omeprazol erreicht wurden (dem 120-fachen der üblichen empfohlenen klinischen Dosierung). Es ist über Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Bauchschmerzen, Durchfall und Kopfschmerzen berichtet worden. Apathie, Depression und Verwirrung sind in Einzelfällen beschrieben worden.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Protonenpumpenhemmer
ATC-Code: A02BC01

Bei Omeprazol handelt es sich um einen Protonenpumpenblocker, das heißt, Omeprazol hemmt direkt und dosisabhängig das Enzym Protonen-Kalium-ATPase, das in der Belegzelle des Magens für die Sekretion der Magensäure verantwortlich ist. Durch diese selektive intrazelluläre Wirkungsweise, die unabhängig von membranständigen Rezeptoren wie Histamin H₂, Muscarin M₁ oder auch gastrinergen Rezeptoren ist, gehört Omeprazol zu einer eigenständigen Gattung von Säurehemmern, die den letzten Schritt der Säurebildung blockieren.

Omeprazol verringert aufgrund dieser Wirkungsweise sowohl die basale als auch die stimulierbare Säuresekretion, unabhängig von der Art des Stimulus.

Omeprazol erhöht daher den pH-Wert und vermindert das Sekretionsvolumen. Als schwache Base reichert sich Omeprazol im sauren Bereich der Belegzelle an und wird erst durch Protonierung als Hemmer der Protonen-Kalium-ATPase wirksam.

Bei einem pH-Wert von unter 4 entsteht aus Omeprazol durch Protonierung verstärkt die eigentliche Wirksubstanz, das Omeprazol-Sulfenamid.

Verglichen mit der Plasmahalbwertszeit der Omeprazol-Base bleibt es länger in den Zellen (siehe auch Abschnitt 5.2). Ein ausreichend niedriger pH-Wert ist nur in der Belegzelle anzutreffen, was die hohe Spezifität von Omeprazol erklärt. Es ist das Omeprazol-Sulfenamid, welches an das Enzym gebunden wird und dessen Aktivität hemmt.

Wenn das Enzymsystem gehemmt ist, steigt der pH-Wert und weniger Omeprazol wird angereichert bzw. in den Belegzellen umgewandelt. Folglich wird die Anreicherung von Omeprazol über eine Art Feedback-Mechanismus reguliert.

Bei Langzeitbehandlung verursacht Omeprazol als Ergebnis der Säurehemmung einen mäßigen Anstieg von Gastrin. Weiters erfolgt ein geringer bis mäßiger Anstieg der ECL-Zellen. Karzinoide, wie sie bei Tierexperimenten (siehe Abschnitt 5.3) gefunden wurden, traten beim Menschen nicht auf.

Ein verringerter Säuregrad im Magen erhöht, unabhängig von den möglichen Ursachen (einschließlich Protonenpumpenhemmer), die Anzahl der Bakterien, die normalerweise den Magen-Darm-Trakt besiedeln. Eine Therapie mit säurereduzierenden Substanzen kann das

Risiko für Magen-Darm-Infektionen, wie z.B. mit *Salmonella* und *Campylobacter*, leicht erhöhen.

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.

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

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

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 sollen. Hierdurch soll erreicht werden, dass die durch eine PPI-Behandlung möglicherweise erhöhten CgA-Spiegel wieder in den Referenzbereich absinken.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Omeprazol ist säurelabil und wird oral über ein magensaftresistentes Granulat in Hartgelatine kapseln verabreicht. Die Resorption erfolgt im Dünndarm.

Die Bioverfügbarkeit einer oralen Einzeldosis von Omeprazol beträgt etwa 35%. Bei wiederholter Gabe steigt die Bioverfügbarkeit auf etwa 60%. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann diese aufgrund des verringerten First-Pass-Effektes auf über 90% ansteigen.

Maximale Plasmakonzentrationen werden 1 bis 3 Stunden nach Verabreichung erreicht. Die Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 40 Minuten und die totale Plasmaclearance beträgt 0,3 bis 0,6 l/min. Bei einem geringen Prozentsatz von Patienten (langsame CYP2C19-Metabolisierer) wurde eine verringerte Eliminationsrate von Omeprazol beobachtet. In diesen Fällen kann die terminale Eliminationshalbwertszeit etwa 3-mal so lang sein wie der Normalwert, und die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve (AUC) kann um das bis zu 10-fache ansteigen.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Omeprazol im Körper ist relativ gering (0,3 l/kg Körpergewicht) und entspricht der Extrazellulärflüssigkeit. Zirka 95% sind proteingebunden.

Omeprazol reichert sich als schwache Base im sauren Bereich des intrazellulären Kanalsystems der Parietalzelle an. In diesem sauren Milieu wird Omeprazol protoniert und in die eigentliche Wirksubstanz, das Sulfenamid, umgewandelt. Diese Wirksubstanz bindet sich kovalent an die Protonenpumpe (Protonen-Kalium-ATPase) an der sekretorischen Membran der gastrischen Parietalzelle und hemmt ihre Aktivität. Die Dauer der säurehemmenden Wirkung ist daher erheblich länger als die Gegenwart der Omeprazol-Base im Plasma. Das

Ausmaß der Hemmung der Säuresekretion korreliert direkt mit der Fläche unter der Plasma-Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC), aber nicht mit der Plasmakonzentration zu einem beliebigen Zeitpunkt.

Biotransformation

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

Elimination

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

Spezielle Patientengruppen

Die Kinetik von Omeprazol bei Patienten mit Niereninsuffizienz gleicht der von gesunden Probanden. Da jedoch die renale Eliminierung der wichtigste Ausscheidungsweg für Omeprazol-Metabolite ist, verringert sich ihre Eliminationsrate in Abhängigkeit von der Abnahme der Nierenfunktion. Wenn Omeprazol einmal täglich verabreicht wird, kann eine Kumulation vermieden werden.

Bei älteren Patienten ist die Bioverfügbarkeit von Omeprazol etwas erhöht und die Plasmaelimination etwas verringert. Die individuellen Werte zeigen jedoch eine gute Übereinstimmung mit den Werten von gesunden Probanden, und es gibt keine Hinweise auf eine verringerte Verträglichkeit bei älteren Patienten, die mit der empfohlenen Dosis behandelt wurden.

Nach 5-tägiger Gabe von 40 mg Omeprazol intravenös wurde eine Zunahme der systemischen Verfügbarkeit um ca. 50% gemessen. Dies kann über die Verringerung der hepatischen Clearance erklärt werden, als Folge einer Sättigung des CYP2C19-Enzyms.

Bei Patienten mit verringerter Leberfunktion ist die Clearance von Omeprazol reduziert und die Plasmahalbwertszeit kann ca. 3 Stunden erreichen. Die Bioverfügbarkeit kann dann über 90% betragen. Eine einmal tägliche Behandlung mit 20 mg Omeprazol über 4 Wochen wurde aber gut vertragen und man fand keine Kumulation von Omeprazol bzw. seiner Metaboliten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur chronischen Toxizität haben keine Hinweise erbracht, die auf ein Auftreten bisher nicht bekannter Nebenwirkungen beim Menschen hindeuten.

Magen-ECL-Zell-Hyperplasie und Karzinoide wurden in lebenslangen Studien bei Ratten, die mit Omeprazol behandelt worden sind oder einer partiellen Fundektomie unterzogen wurden, beobachtet. Diese Veränderungen sind das Ergebnis einer lang andauernden Hypergastrinämie als Folge der Säurehemmung.

Mutagenitätsstudien (*in vitro* und *in vivo*) ergaben keine Befunde von klinischer Relevanz.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Zuckerpellets

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

Kapselhülle

Omeprazol Biosan 10 mg-Kapseln

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

Omeprazol Biosan 20 mg-Kapseln

Gelatine
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.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen mit 7 und 14 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMER

Omeprazol Biosan 10 mg-Kapseln: 1-27665

Omeprazol Biosan 20 mg-Kapseln: 1-27666

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. August 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. Dezember 2013

10. STAND DER INFORMATION

März 2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezeptfrei, apothekenpflichtig.