

## **FACHINFORMATION**

(ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS)

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Omeprazol Biosan 10 mg-Kapseln

### **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 Kapsel enthält 10 mg Omeprazol.

Sonstiger Bestandteil: 58,5 mg Lactose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### **3. DARREICHUNGSFORM**

Magensaftresistente, hellbraune Hartkapseln mit dem Aufdruck „OME 10“ auf beiden Kapselteilen.

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1 Anwendungsgebiete**

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

#### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

##### *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 10 mg-Kapseln sollen kontinuierlich 1-2mal täglich eingenommen werden, bis die Symptome abgeklungen sind. Um eine Verbesserung der Symptome zu erreichen, sollte Omeprazol Biosan für 2-3 aufeinanderfolgende Tage eingenommen werden.

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

Omeprazol Biosan 10 mg-Kapseln sollen nicht länger als 2 Wochen eingenommen werden. Falls die Beschwerden nach 2 Wochen noch bestehen oder sich verschlechtern haben oder wenn die Beschwerden rasch wieder auftreten, soll der Patient einen Arzt aufsuchen.

#### Besondere Patientengruppen:

##### *Ältere Patienten*

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht nötig.

##### *Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion*

Da die Bioverfügbarkeit und die Halbwertszeit bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ansteigen kann, sollte die tägliche Maximaldosis 20 mg nicht überschreiten. Patienten, die

an Lebererkrankung leiden, dürfen Omeprazol Biosan-Kapseln nicht ohne ärztliche Anweisung einnehmen

#### Art der Anwendung

Die magensaftresistenten 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 Omeprazol, substituierte Benzimidazole oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.
- Kombinationstherapie mit Clarithromycin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion.
- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahre.
- 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**

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

Sofern beunruhigende Symptome (wie z.B. signifikanter unbeabsichtigter Gewichtsverlust, wiederholtes Erbrechen, Schluckstörungen, Bluterbrechen oder Blutstuhl) auftreten oder der Verdacht auf ein Magengeschwür besteht bzw. ein Magengeschwür existiert, muss eine maligne Krankheit durch entsprechende Untersuchungen 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 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 (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 sollten Omeprazol nicht zur Vorbeugung einnehmen.

Patienten sollten keinen anderen Protonenpumpenhemmer oder H<sub>2</sub>-Antagonisten gleichzeitig einnehmen.

### **Geplante Magen-Darm-Untersuchung**

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

### **Kinder und Jugendliche**

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

Aufgrund des Gehalts an Lactose sollten Omeprazol Biosan 10 mg-Kapseln bei Patienten mit kongenitaler Galactoseintoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Lapp-Lactase-Mangel nicht angewendet werden.

## **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 glich die Auswirkung von Omeprazol auf die Atazanavir-Exposition nicht aus. Die gleichzeitige Gabe von Omeprazol (20 mg einmal täglich) und Atazanavir 400 mg/Ritonavir 100 mg führte bei gesunden Probanden zu einer Verringerung der Atazanavir-Exposition um ca. 30 % im Vergleich zu Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich.

#### *Digoxin*

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Omeprazol (20 mg täglich) und Digoxin erhöhte sich die Bioverfügbarkeit von Digoxin bei gesunden Probanden um 10 %. Über eine Digoxin-Toxizität wurde selten berichtet. Die Anwendung hoher Omeprazol-Dosen sollte bei älteren Patienten

jedoch mit Vorsicht erfolgen. Die Digoxin-Spiegel sollten dann verstärkt therapeutisch kontrolliert werden.

#### *Clopidogrel*

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.

#### *Andere Wirkstoffe*

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

#### *Wirkstoffe, die durch CYP2C19 metabolisiert werden*

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

#### *Cilostazol*

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

#### *Phenytoin*

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

#### Unbekannter Mechanismus

#### *Saquinavir*

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

#### *Tacrolimus*

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

## Wirkungen anderer Wirkstoffe auf die Pharmakokinetik von Omeprazol

### Hemmer von CYP2C19 und/oder CYP3A4

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

### Induktoren von CYP2C19 und/oder CYP3A4

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

## **4.6 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 Biosan Kapseln 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 den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

**Sehr häufig:**  $\geq 10$  % der Behandelten

**Häufig:**  $< 10\%$ , aber  $\geq 1\%$  der Behandelten

**Gelegentlich:**  $< 1$  %, aber  $\geq 0,1\%$  der Behandelten

**Selten:**  $< 0,1\%$ , aber  $\geq 0,01\%$  der Behandelten

**Sehr selten:**  $< 0,01\%$  der Behandelten

**Nicht bekannt:** Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Leukopenie, Thrombozytopenie, hypochrome mikrozyklische Anämie bei Kindern  
Sehr selten: Agranulozytose, Panzytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Urtikaria, erhöhte Körpertemperatur, Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Fieber, Bronchokonstriktion, angioneurotisches Ödem und anaphylaktische Reaktion/Schock, allergische Vaskulitis

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Hyponatriämie  
Sehr selten: Hypomagnesiämie

Psychiatrische Erkrankungen

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

Erkrankungen des Nervensystems

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

Augenerkrankungen

Selten: Verschwommensehen, Verlust des Scharfsehens oder reduziertes Gesichtsfeld

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Vertigo, Hörstörungen (z.B. Tinnitus)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Bronchospasmen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Blähungen, Übelkeit/Erbrechen  
Selten: Mundtrockenheit, Mundschleimhautentzündung, gastrointestinale Candidiasis, bräunlich-schwarze Verfärbung der Zunge während der gleichzeitigen Anwendung von Clarithromycin und gutartige glanduläre Zysten  
Sehr selten: Pankreatitis

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)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen

Sehr selten: Muskelschwäche

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Interstitielle Nephritis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Unwohlsein, periphere Ödeme

Selten: Vermehrtes Schwitzen

## 4.9 Überdosierungen

### Symptome

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 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 H<sub>2</sub>, Muscarin M<sub>1</sub> 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 Pharmakokinetische Eigenschaften). 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.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Allgemeine Pharmakokinetik

#### **Absorption**

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

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 CYP 2C19-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 auf das bis zu 10fache ansteigen.

#### **Distribution**

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 Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC), aber nicht mit der Plasmakonzentration zu einem beliebigen Zeitpunkt.

#### **Metabolismus**

Omeprazol wird vollständig metabolisiert, hauptsächlich in der Leber durch CYP 2C19. Ein geringfügiger Prozentsatz an Patienten weist einen Mangel an diesem funktionierenden CYP 2C19 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.

mung 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 CYP 2C19-Enzyms.

Bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung ist die Clearance von Omeprazol verringert, 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.

#### Bioverfügbarkeit

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.

### 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

**Granulat:** niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose, mikrokristalline Zellulose, Lactose, Croscarmellose-Natrium, Povidon K25, Polysorbat 80, Hypromellosephthalat, Sebacinsäuredibutylester, Talkum.

**Kapselhülle:** Carrageen, Kaliumchlorid, Titandioxid (E 171), gelbes Eisenoxid (E 172), rotes Eisenoxid (E 172), Hypromellose, gereinigtes Wasser.

**Drucktinte:** Schellack, Propylenglykol, Ammoniumhydroxid, Kaliumhydroxid, schwarzes Eisenoxid (E 172).

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30° C lagern.

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

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen zu 7 und 14 Kapseln.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-27665

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

14.08.2008

**10. STAND DER INFORMATION**

Oktober 2010

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezeptfrei, apothekenpflichtig.