

### 1. Bezeichnung des Arzneimittels

**Omeprazol Heumann 20 mg bei Sodbrennen magensaftresistente Hartkapseln**

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine magensaftresistente Hartkapsel enthält 20 mg Omeprazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine magensaftresistente Hartkapsel enthält 121,7 mg Sucrose (Zucker).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

Magensaftresistente Hartkapsel

Die Hartkapseln sind opak-gelb und enthalten magensaftresistente Pellets.

### 4. Klinische Angaben

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Refluxsymptomen (z.B. Sodbrennen, Säurerückfluss) bei Erwachsenen.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung für Erwachsene

Falls vom Arzt nicht anders verordnet, 1 × täglich 1 magensaftresistente Hartkapsel Omeprazol Heumann 20 mg bei Sodbrennen (entsprechend 20 mg Omeprazol) über 14 Tage.

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

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

##### Besondere Patientengruppen

###### Eingeschränkte Nierenfunktion

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

###### Eingeschränkte Leberfunktion

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten durch einen Arzt beraten werden, bevor sie Omeprazol Heumann 20 mg bei Sodbrennen einnehmen (siehe Abschnitt 5.2).

###### Ältere Menschen (> 65 Jahre alt)

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

##### Art der Anwendung

Es wird empfohlen, Omeprazol Heumann 20 mg bei Sodbrennen morgens als Ganzes mit einem halben Glas Wasser einzunehmen. Die Hartkapseln dürfen nicht zerkaut oder zerstoßen werden.

#### 4.3 Gegenanzeigen

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

Wie andere Protonenpumpeninhibitoren auch, darf Omeprazol nicht zusammen mit Nelfinavir angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir und Protonenpumpenhemmer 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. 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.

Bei der klinischen Entscheidung bzgl. der gleichzeitigen Anwendung von PPI und Thienopyridinen muss ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis vorliegen.

Omeprazol Heumann 20 mg bei Sodbrennen enthält Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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).

##### Auswirkung auf Laboruntersuchungen

Erhöhte CgA-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumore beeinflussen. Um diese Auswirkung zu vermeiden, sollte die Behandlung mit Omeprazol mindestens fünf Tage vor den CgA-Messungen vorübergehend abgesetzt werden.

Patienten mit wiederkehrenden, langanhaltenden Symptomen wie Verdauungsstörungen oder Sodbrennen sollten ihren Arzt in regelmäßigen Abständen aufsuchen. Insbesondere Patienten über 55 Jahre, die täglich „over-the-counter“ (OTC, freiverkäufliche) Arzneimittel gegen Verdauungsstörungen oder Sodbrennen einnehmen, sollten ihren Apotheker oder Arzt informieren.

Die Patienten sollten angehalten werden einen Arzt aufzusuchen, wenn:

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

Patienten sollten Omeprazol nicht zur Vorbeugung einnehmen.

##### Subakuter kutaner Lupus erythematoses (SCLE)

Protonenpumpenhemmer sind mit sehr seltenen Fällen von SCLE assoziiert. Falls Läsionen, insbesondere in den der Sonne ausgesetzten Hautbereichen, auftreten, und falls dies von einer Arthralgie begleitet ist, sollte der Patient umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen und das medizinische Fachpersonal sollte erwägen, Omeprazol Heumann abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLE unter der Einnahme anderer Protonenpumpen-Inhibitoren erhöhen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

##### Wirkungen von Omeprazol auf die Pharmakokinetik anderer Wirkstoffe

###### Arzneimittel mit pH-abhängiger Absorption

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

##### 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) 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 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, Eritinib, Ketoconazol und Itraconazol ist signifikant verringert. Daher kann die klinische Wirksamkeit beeinträchtigt sein. Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol und Eritinib sollte vermieden werden.

### Wirkstoffe, die durch CYP2C19 metabolisiert werden

Omeprazol ist ein moderater Hemmer der 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

#### Methotrexat

Bei gleichzeitiger Anwendung zusammen mit Protonenpumpenhemmern wurde über erhöhte Methotrexat-Spiegel bei manchen Patienten berichtet. Bei Hochdosis-Anwendung von Methotrexat kann es erforderlich sein, Omeprazol vorübergehend nicht mehr anzuwenden.

#### 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 (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, 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 induzieren (wie z. B. Rifampicin und Johanniskraut) können durch Erhöhung der Stoffwechselrate von Omeprazol zu einer erniedrigten Omeprazol-Konzentration im Serum führen.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Ergebnisse von drei prospektiven epidemiologischen Studien (mehr als

1.000 Fälle, in denen es zu einer Exposition gekommen ist) 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 Heumann 20 mg bei Sodbrennen 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:

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

Siehe Tabelle

SOC/ Häufigkeit	Nebenwirkung
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Selten	Leukopenie, Thrombozytopenie
Sehr selten	Agranulozytose, Panzytopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Fieber, angioneurotisches Ödem und anaphylaktische Reaktion/Schock
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Selten	Hyponatriämie
Sehr selten	Hypomagnesiämie

Fortsetzung Tabelle auf Seite 3

## Fortsetzung Tabelle

SOC/ Häufigkeit	Nebenwirkung
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Gelegentlich	Schlaflosigkeit
Selten	Erregungszustände, Verwirrtheit, Depressionen
Sehr selten	Aggressivität, Halluzinationen
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Häufig	Kopfschmerzen
Gelegentlich	Schwindel, Parästhesien, Schläfrigkeit
Selten	Geschmacksveränderungen
<b>Augenerkrankungen</b>	
Selten	Verschwommensehen
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Gelegentlich	Vertigo
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Selten	Bronchospasmen
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Häufig	Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Blähungen und Übelkeit/Erbrechen
Selten	Mundtrockenheit, Mundschleimhautentzündung, gastrointestinale Candidiasis, mikroskopische Colitis
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Erhöhte Leberenzymwerte
Selten	Hepatitis mit und ohne Gelbsucht
Sehr selten	Leberversagen, Enzephalopathie bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Gelegentlich	Dermatitis, Juckreiz, Hautausschlag, Urtikaria
Selten	Haarausfall, Photosensibilität
Sehr selten	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (TEN)
Nicht bekannt	Subakuter kutaner Lupus erythematodes (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Selten	Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen
Sehr selten	Muskelschwäche
<b>Erkrankungen der Niere und Harnwege</b>	
Selten	Interstitielle Nephritis
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Sehr selten	Gynäkomastie
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Gelegentlich	Unwohlsein, periphere Ödeme
Selten	Vermehrtes Schwitzen

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Es liegen begrenzte Informationen zu den Wirkungen einer Überdosierung mit Omeprazol bei Menschen vor. In der Literatur sind Dosen von bis zu 560 mg beschrieben worden. Es gibt gelegentlich Berichte, nach denen orale Einzeldosen von bis zu 2.400 mg Omeprazol erreicht wurden (120fache übliche empfohlene klinische Dosierung). Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Bauchschmerzen, Durchfall und Kopfschmerzen wurden berichtet. Apathie, Depression und Verwirrung wurden in Einzelfällen beschrieben.

Die im Zusammenhang mit einer Überdosierung mit Omeprazol beschriebenen Symptome waren vorübergehend. Über schwerwiegende Folgen wurde nicht 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 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 stimulusabhängig für eine hochgradig wirksame Hemmung sowohl der basalen als auch der stimulierten 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 intragastralen Azidität von mindestens 80 % über 24 Stunden aufrechterhalten, wobei die durchschnittliche maximale Pentagastrin-stimulierte Säureproduktion 24 Stunden nach der Anwendung um 70 % vermindert ist.

Durch die orale Gabe von 20 mg Omeprazol wird bei Patienten mit Ulcus duodeni während eines Zeitraums von 24 Stunden im Magen für durchschnittlich 17 Stunden ein pH-Wert von  $\geq 3$  aufrechterhalten.

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

Während der Therapie mit Omeprazol wurde keine Tachyphylaxie beobachtet.



#### Andere mit der Säurehemmung verbundene Wirkungen

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

Ein verringerter Säuregrad im Magen erhöht, unabhängig von den möglichen Ursachen (einschließlich Protonenpumpenhemmer), die Anzahl der Bakterien im Magen, die normalerweise den Magen-Darm-Trakt besiedeln. Eine 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 B<sub>12</sub> (Cyanocobalamin) aufgrund von Hypo- oder Achlorhydrie verringern. Dies sollte bei Patienten mit verringertem Körperspeicher oder Risikofaktoren für eine reduzierte Absorption von Vitamin B<sub>12</sub> unter Langzeittherapie beachtet werden.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### **Resorption**

Omeprazol und Omeprazol-Magnesium sind säureempfindlich und werden deshalb oral als magensaftresistentes Granulat in Kapseln oder Tabletten angewendet. Omeprazol wird schnell resorbiert, wobei maximale Plasmaspiegel 1–2 Stunden nach der Anwendung erreicht werden. Die Resorption findet im Dünndarm statt und ist normalerweise innerhalb von 3–6 Stunden abgeschlossen. Der Zeitpunkt der Einnahme sowie die gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit. Die systemische Verfügbarkeit (Bioverfügbarkeit) einer oralen Einzeldosis von Omeprazol beträgt ca. 40 %. Nach wiederholter, einmal täglicher Anwendung steigt die Bioverfügbarkeit auf ca. 60 % an.

### **Verteilung**

Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt bei gesunden Probanden ca. 0,3 l/kg Körpergewicht. Omeprazol wird zu 97 % an Plasmaproteine gebunden, vornehmlich an Albumin und saures alpha1-Glykoprotein. Anschließend wird es bevorzugt innerhalb der Parietalzellen der Magenmucosa konzentriert.

### **Biotransformation**

Omeprazol wird vollständig durch das Cytochrom-P-450-System (CYP) metabolisiert. Der Großteil des Stoffwechsels von Omeprazol ist von dem polymorphen CYP2C19 abhängig, das für die Bildung von Hydroxyomeprazol, dem Hauptmetaboliten im Plasma, verantwortlich ist. Der verbleibende Teil ist abhängig von einer anderen spezifischen Isoform, CYP3A4, die für die Bildung von Omeprazolsulfon verantwortlich ist. Aufgrund der hohen Affinität von Omeprazol zu CYP2C19 besteht die Möglichkeit einer kompetitiven Hemmung und metabolischer Wirkstoff-Wirkstoff-Interaktionen mit anderen Substraten von CYP2C19. Aufgrund der niedrigen Affinität zu CYP3A4 hat Omeprazol jedoch kein Potential 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 *poor metabolisers* (langsame Verstoffwechsler). Bei diesen Personen wird der Metabolismus von Omeprazol wahrscheinlich hauptsächlich durch CYP3A4 katalysiert. Nach wiederholter einmal täglicher 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 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**

#### 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.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

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

#### Ältere Menschen

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

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In lebenslangen Studien an Ratten, die mit Omeprazol behandelt wurden, wurden gastrische ECL-Zell-Hyperplasien und Karzinoide beobachtet. Diese Veränderungen

sind das Ergebnis einer ausgeprägten Hypergastrinämie infolge der Säurehemmung. Nach einer Therapie mit H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten, Protonenpumpenhemmern und nach einer teilweisen Fundektomie wurden vergleichbare Befunde erhoben. Somit sind diese Veränderungen nicht auf eine direkte Wirkung einzelner Wirkstoffe zurückzuführen.

## 6. Pharmazeutische Angaben

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Zucker-Stärke-Pellets (bestehend aus Maisstärke und Sucrose), Natriumdodecylsulfat, wasserfreies Natriummonohydrogenphosphat, Mannitol, Hypromellose, Macrogol 6000, Talkum, Polysorbat 80, Titandioxid (E 171), Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1 : 1), Gelatine, Chinolingelb (E 104) und Titandioxid (E 171).

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

#### HDPE-Flasche

Die Dauer der Haltbarkeit nach Anbruch von Omeprazol Heumann 20 mg bei Sodbrennen beträgt 100 Tage.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

#### Aluminium/Aluminium-Bliester

(Packungen mit 7 und 14 Hartkapseln): In der Originalverpackung aufbewahren.

#### HDPE-Flasche

(Packungen mit 14 Hartkapseln):

Die HDPE-Flasche fest verschlossen halten.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

#### Aluminium/Aluminium-Bliester:

Packungen mit 7 und 14 magensaftresistenten Hartkapseln

#### HDPE-Flasche:

Packungen mit 14 magensaftresistenten Hartkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

## 7. Inhaber der Zulassung

### **HEUMANN PHARMA**

GmbH & Co. Generica KG  
Südwestpark 50  
90449 Nürnberg  
Telefon/Telefax: 0700 4386 2667  
E-Mail: info@heumann.de

**8. Zulassungsnummer**

41997.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
17. Mai 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
27. August 2004

**10. Stand der Information**

10/2015

**11. Verkaufsabgrenzung**

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt