

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Antra® pro infusione
40 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Durchstechflasche enthält 42,6 mg Omeprazol-Natrium entsprechend 40 mg Omeprazol. Nach der Zubereitung enthält 1 ml 0,426 mg Omeprazol-Natrium entsprechend 0,4 mg Omeprazol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver zur Infusion)

In Glucose liegt der pH-Wert-Bereich bei ungefähr 8,9–9,5 und in Natriumchlorid 0,9 % bei 9,3–10,3.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Antra pro infusione zur intravenösen Anwendung ist als eine Alternative zur oralen Therapie bei den folgenden Indikationen angezeigt, z. B.

Erwachsene

- 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 von gastroduodenalen Ulcera, die durch die Anwendung von NSAR-bedingt sind
- Prophylaxe von gastroduodenalen Ulcera, die NSAR-bedingt sind, bei Patienten, für die ein Risiko besteht
- Behandlung der Refluxösophagitis
- Langzeitbehandlung von Patienten mit ausgeheilten Refluxösophagitis
- symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit
- Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene

Alternative zur oralen Therapie

Bei Patienten, für die eine orale Therapie nicht geeignet ist, wird Antra pro infusione einmal täglich empfohlen. Bei Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom beträgt die empfohlene Anfangsdosis von intravenös angewendetem Antra 60 mg täglich. Möglicherweise sind höhere Tagesdosen erforderlich und die Dosis sollte individuell eingestellt werden. Wenn eine Dosis von 60 mg täglich überschritten wird, sollte die Dosis geteilt und zweimal täglich angewendet werden.

Antra pro infusione sollte als intravenöse Infusion über 20–30 Minuten angewendet werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

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

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

Kinder und Jugendliche

Es liegen begrenzte Erfahrungen für Antra pro infusione zur intravenösen Anwendung bei Kindern vor.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

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 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. Eine Behandlung mit Protonenpumpenhemmern kann zu einem leicht erhöhten Risiko für In-

fektionen des Magen-Darm-Trakts führen, wie z. B. zu einer Infektion mit *Salmonella* und *Campylobacter* (siehe Abschnitt 5.1).

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

Protonenpumpeninhibitoren, besonders wenn sie in einer hohen Dosierung und über eine längere Zeit (> 1 Jahr) angewendet werden, können das Risiko von Hüft-, Handgelenks- und Wirbelsäulenfrakturen, insbesondere bei älteren Patienten oder bei Vorliegen anderer bekannter Risikofaktoren, mäßig erhöhen. Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass Protonenpumpeninhibitoren das Risiko von Frakturen möglicherweise um 10–40 % erhöhen, wobei dieses erhöhte Risiko teilweise auch durch andere Risikofaktoren bedingt sein kann. Patienten mit Osteoporoserisiko sollen entsprechend der gültigen klinischen Richtlinien behandelt werden und Vitamin D und Kalzium in ausreichendem Maße erhalten.

Subakuter kutaner Lupus erythematoses (SCLE)

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

Beeinflussung von Laboruntersuchungen

Erhöhte Chromogranin-A(CgA)-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen. Um diese Auswirkung zu vermeiden, sollte die Behandlung mit Omeprazol mindestens fünf Tage vor den CgA-Messungen abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1).

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

Ergebnisse von Studien an gesunden Probanden zeigten eine pharmakokinetische (PK)/pharmakodynamische (PD) Interaktion zwischen Clopidogrel (300 mg Aufsattdosis/75 mg tägliche Erhaltungsdosis) und Omeprazol (80 mg p.o. täglich). Die Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten von Clopidogrel wurde dabei im Mittel um 46 % und die maximale Hemmung der (ADP-induzierten) Plättchenaggregation im Mittel um 16 % verringert.

Widersprüchliche Daten bezüglich der klinischen Bedeutung dieser PK/PD-Interaktion von Omeprazol in Bezug auf schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse sind sowohl bei Beobachtungs- als auch bei klinischen Studien berichtet worden. Sicherheitshalber sollte von einer gleichzeitigen Anwendung

von Omeprazol und Clopidogrel abgeraten werden (siehe Abschnitt 4.4).

Andere Wirkstoffe

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

Wirkstoffe, die durch CYP2C19 metabolisiert werden

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

Cilostazol

Omeprazol, das gesunden Probanden in einer Cross-Over-Studie in einer Dosis von 40 mg gegeben wurde, erhöhte C_{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.

Methotrexat

Bei einigen Patienten wurde über eine Erhöhung der Methotrexat-Spiegel berichtet, wenn Methotrexat zusammen mit PPIs angewendet wurde. Wird Methotrexat in hohen Dosen angewendet, muss möglicherweise ein zeitweiliges Absetzen von Omeprazol in Betracht gezogen werden.

Wirkungen anderer Wirkstoffe auf die Pharmakokinetik von Omeprazol

Hemmer von CYP2C19 und/oder CYP3A4

Da Omeprazol durch CYP2C19 und CYP3A4 metabolisiert wird, können Wirkstoffe, für die bekannt ist, dass sie CYP2C19 oder CYP3A4 hemmen (wie z. B. Clarithromycin und Voriconazol), durch Erniedrigung der Stoffwechselrate von Omeprazol zu erhöhten Serumspiegeln von

Omeprazol führen. Die gleichzeitige Behandlung mit Voriconazol führte zu einer mehr als doppelt so hohen Omeprazol-Exposition. Da hohe Dosen von Omeprazol gut vertragen wurden, ist eine Anpassung der Omeprazol-Dosis nicht generell erforderlich. Dennoch sollte bei Patienten mit 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

Tierstudien mit dem racemischen Gemisch Omeprazol haben bei oraler Anwendung keine Hinweise auf einen Einfluss auf die Fertilität gezeigt.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Arzneimittelnebenwirkungen sind im klinischen Studienprogramm zu Omeprazol und nach der Markteinführung festgestellt oder vermutet worden. Keine dieser Nebenwirkungen war dosisbezogen. Die im Folgenden aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklasse (SOC) angegeben. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$ bis

SOC/ Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Selten	Leukopenie, Thrombozytopenie
Sehr selten	Agranulozytose, Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Fieber, angioneurotisches Ödem und anaphylaktische Reaktion/Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Selten	Hyponatriämie
Nicht bekannt	Hypomagnesiämie; schwere Hypomagnesiämie kann zu einer Hypokalzämie führen. Eine Hypomagnesiämie kann auch mit einer Hypokaliämie verbunden sein.
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich	Schlaflosigkeit
Selten	Erregungszustände, Verwirrtheit, Depressionen
Sehr selten	Aggressivität, Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen
Gelegentlich	Schwindel, Parästhesien, Schläfrigkeit
Selten	Geschmacksveränderungen
Augenerkrankungen	
Selten	Verschwommensehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Vertigo
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Selten	Bronchospasmen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Blähungen, Übelkeit/Erbrechen
Selten	Mundtrockenheit, Mundschleimhautentzündung, gastrointestinale Candidiasis
Nicht bekannt	Mikroskopische Kolitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	Erhöhte Leberenzymwerte
Selten	Hepatitis mit oder ohne Gelbsucht
Sehr selten	Leberversagen, Enzephalopathie bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Dermatitis, Juckreiz, Hautausschlag, Urtikaria
Selten	Haarausfall, Photosensibilität
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	
Gelegentlich	Fraktur der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule
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

< 1/10), Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), Sehr selten (< 1/10.000), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

Bei kritisch kranken Patienten, die Omeprazol als intravenöse Injektion erhalten haben, ist in Einzelfällen, besonders bei hohen Dosen, von irreversiblen Sehstörungen berichtet worden. Es ist aber kein kausaler Zusammenhang nachgewiesen worden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de 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 und es gibt gelegentliche Berichte, nach denen orale Einzeldosen von bis zu 2400 mg Omeprazol erreicht wurden (dem 120fachen der üblichen empfohlenen klinischen Dosierung). Es ist über Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Bauchschmerzen, Durchfall und Kopfschmerzen berichtet worden. Apathie, Depression und Verwirrung sind in Einzelfällen beschrieben worden.

Die 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.

In klinischen Studien sind intravenöse Dosen von bis zu 270 mg an einem einzigen Tag und bis zu 650 mg über einen Zeitraum von 3 Tagen angewendet worden, ohne dass es zu dosisbezogenen Nebenwirkungen gekommen ist.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei säurebedingten Erkrankungen, 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.

Wirkung auf die Magensäuresekretion

Intravenös angewendetes Omeprazol bewirkt eine dosisabhängige Hemmung der Magensäuresekretion beim Menschen. Um sofort eine vergleichbare Verringerung der intragastrischen Azidität wie nach wiederholter oraler Anwendung von 20 mg Omeprazol zu erreichen, wird eine erste Dosis von 40 mg intravenös empfohlen. Dies führt zu einer unmittelbaren Verringerung der intragastrischen Azidität und sowohl bei einer intravenösen Injektion als auch bei einer intravenösen Infusion zu einer durchschnittlichen Verringerung von ungefähr 90 % über einen Zeitraum von 24 Stunden.

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 Ulcus 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.

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 Se-

rumgastrin als Reaktion auf die verminderte Säuresekretion an. Chromogranin A (CgA) steigt aufgrund der herabgesetzten gastrischen Azidität ebenfalls an. Erhöhte CgA-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen. Literaturberichten zufolge sollte die Behandlung mit Protonenpumpenhemmern mindestens 5 Tage vor der CgA-Messung abgesetzt werden. Wenn sich die CgA- und Gastrin-Spiegel nach 5 Tagen nicht normalisiert haben, sollten die Messungen 14 Tage nach dem Absetzen der Omeprazol-Behandlung wiederholt werden.

Bei einigen Patienten (sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen) ist während der Langzeitbehandlung mit Omeprazol eine erhöhte Zahl an ECL-Zellen beobachtet worden, die möglicherweise mit erhöhten Serumgastrinwerten in Zusammenhang steht. Es wird davon ausgegangen, dass dieser Befund keine klinische Signifikanz hat.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt bei gesunden Probanden ca. 0,3 l/kg Körpergewicht. Omeprazol wird zu 97 % an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Omeprazol wird vollständig durch das Cytochrom-P-450-System (CYP) metabolisiert. Der Großteil des Stoffwechsels von Omeprazol ist von dem polymorphen CYP2C19 abhängig, das für die Bildung von Hydroxyomeprazol, dem Hauptmetaboliten im Plasma, verantwortlich ist. Der verbleibende Teil ist abhängig von einer anderen spezifischen Isoform, CYP3A4, die für die Bildung von Omeprazolsulfon verantwortlich ist. Aufgrund der hohen Affinität von Omeprazol zu CYP2C19 besteht die Möglichkeit einer kompetitiven Hemmung und metabolischer Wirkstoff-Wirkstoff-Interaktionen mit anderen Substraten von CYP2C19. Wegen der niedrigen Affinität zu CYP3A4 hat Omeprazol jedoch kein Potenzial zur Hemmung des Metabolismus anderer CYP3A4-Substrate. Zusätzlich fehlt Omeprazol eine Hemmwirkung auf die Haupt-CYP-Enzyme.

Ungefähr 3 % der kaukasischen und 15–20 % der asiatischen Bevölkerung haben kein funktionstüchtiges CYP2C19-Enzym und sind daher so genannte poor metaboliser (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 metaboliser ungefähr 5- bis 10-mal höher als bei Personen mit einem funktionstüchtigen CYP2C19-Enzym (extensive metaboliser). Die durchschnittlichen Peak-Plasmakonzentrationen waren ebenfalls 3- bis 5-mal höher. Diese Ergebnisse haben keine Auswirkungen auf die Dosierung von Omeprazol.

Elimination

Die Gesamtplasmaclearance beträgt ca. 30–40 l/h nach einer Einzeldosis. Die Plasma-Eliminations-Halbwertszeit von Omeprazol beträgt normalerweise weniger als eine Stunde, sowohl nach Einmalgabe als auch

nach wiederholter täglicher Einmalgabe. Omeprazol wird, ohne Tendenz zur Akkumulation, bei einer einmal täglichen Anwendung innerhalb des Dosierungsintervalls vollständig aus dem Plasma eliminiert. Fast 80 % der oralen Omeprazol-Dosis werden als Metabolite über den Urin ausgeschieden, der Rest mit dem Stuhl, vornehmlich bedingt durch Gallensekretion.

Linearität/Nicht-Linearität

Die AUC von Omeprazol nimmt mit wiederholter Anwendung zu. Diese Zunahme ist dosisabhängig und führt nach Mehrfachgabe zu einer 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

Leberinsuffizienz

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

Niereninsuffizienz

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

Ältere Patienten

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumedetat (Ph. Eur.),
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen als den in Abschnitt 6.6 angegebenen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Nicht geöffnete Packungen: 2 Jahre.

Rekonstituierte Lösung:
Chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung wurde für 12 Stunden bei 25 °C nach Herstellung mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Infusionslösung und für 6 Stunden bei 25 °C nach Herstellung mit Glucose 50 mg/ml (5 %) Infusionslösung nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, es wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen hergestellt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um sie vor Licht zu schützen. Die Durchstechflaschen können jedoch ohne den Umkarton bis zu 24 Stunden bei normalem Raumlicht aufbewahrt werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10-ml-Durchstechflasche aus farblosem Borosilikatglas, Typ I. Stopfen aus brombutylhaltigem Gummi, Kappe aus Aluminium und ein Polypropylen-Plastikdeckel.

Packungsgrößen: Durchstechflaschen 1 x 40 mg **[N 1]**, 10 x 40 mg (Klinikpackung). Eine Durchstechflasche enthält 45,3 mg Pulver.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der gesamte Inhalt jeder Durchstechflasche soll in ca. 5 ml aufgelöst werden und dann sofort auf 100 ml verdünnt werden. Es müssen Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Infusionslösung oder Glucose 50 mg/ml (5 %) Infusionslösung verwendet werden. Da die Stabilität von Omeprazol vom pH-Wert der Infusionslösung beeinflusst wird, dürfen kein anderes Lösungsmittel oder keine anderen Mengen zur Verdünnung verwendet werden.

Zubereitung:

1. Ziehen Sie mit einer Spritze 5 ml der Infusionslösung aus der 100 ml Infusionsflasche bzw. dem Infusionsbeutel auf.
2. Geben Sie diese Menge in die Durchstechflasche mit dem gefriergetrockneten Omeprazol, mischen Sie gründlich, um sicherzustellen, dass das Omeprazol vollständig aufgelöst wurde.
3. Ziehen Sie die Omeprazol-Lösung wieder in die Spritze auf.
4. Überführen Sie die Lösung in den Infusionsbeutel bzw. die Infusionsflasche.
5. Wiederholen Sie Schritt 1–4, um sicherzustellen, dass das Omeprazol vollständig von der Durchstechflasche in den Infusionsbeutel bzw. die Infusionsflasche überführt wurde.

Alternative Zubereitung für Infusionen in flexiblen Behältern

1. Verwenden Sie eine doppelseitige Transferkanüle und bringen Sie diese an der Injektionsmembran des Infusionsbeutels

an. Verbinden Sie das andere Kanülenende mit der Durchstechflasche mit dem gefriergetrockneten Omeprazol.

2. Lösen Sie die Omeprazol-Substanz auf, indem Sie die Infusionslösung zwischen dem Infusionsbeutel und der Flasche hin und her pumpen.
3. Vergewissern Sie sich, dass das Omeprazol vollständig aufgelöst ist.

Die Infusionslösung soll als intravenöse Infusion über 20–30 Minuten angewendet werden.

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

7. Inhaber der Zulassung

AstraZeneca GmbH
22876 Wedel
Telefon: 0 41 03/70 80
Produktanfragen: 0800 22 88 660
Telefax: 0 41 03/708 32 93
E-Mail: azinfo@astrazeneca.com
www.astrazeneca.de

8. Zulassungsnummer

13037.00.02

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
20.05.1992

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28.02.2011

10. Stand der Information

Oktober 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt