

## Fachinformation

# Omeprazol Dexcel<sup>®</sup> 10 mg / 20 mg / 40 mg magensaftresistente Hartkapseln

---

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Omeprazol Dexcel 10 mg magensaftresistente Hartkapseln  
Omeprazol Dexcel 20 mg magensaftresistente Hartkapseln  
Omeprazol Dexcel 40 mg magensaftresistente Hartkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Omeprazol Dexcel 10 mg magensaftresistente Hartkapseln

Jede magensaftresistente Hartkapsel enthält 10 mg Omeprazol.

*Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 51 mg bis 58 mg Sucrose*

### Omeprazol Dexcel 20 mg magensaftresistente Hartkapseln

Jede magensaftresistente Hartkapsel enthält 20 mg Omeprazol.

*Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 102 mg bis 116 mg Sucrose*

### Omeprazol Dexcel 40 mg magensaftresistente Hartkapseln

Jede magensaftresistente Hartkapsel enthält 40 mg Omeprazol.

*Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 203 mg bis 233 mg Sucrose*

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

magensaftresistente Hartkapsel

### Omeprazol Dexcel 10 mg magensaftresistente Hartkapseln

opak-gelbe Kapsel mit gebrochen weißem bis cremeweißem, kugelförmigem Mikrogranulat

### Omeprazol Dexcel 20 mg magensaftresistente Hartkapseln

opak-gelbe Kapsel mit gebrochen weißem bis cremeweißem, kugelförmigem Mikrogranulat

### Omeprazol Dexcel 40 mg magensaftresistente Hartkapseln

opak-blaue und opak-weiße Kapsel mit gebrochen weißem bis cremeweißem, kugelförmigem Mikrogranulat

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung von Ulcus duodeni
- Behandlung von Ulcus ventriculi
- Behandlung von gastroduodenalen Ulcera, die durch 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 ausgeheilter Refluxösophagitis
- symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit
- Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndrom

In Kombination mit einem geeigneten antibakteriellen Therapieregime zur Eradikation von *Helicobacter pylori* bei Patienten mit *Helicobacter pylori*-assoziierten peptischen Ulzera (siehe Abschnitt 4.2).

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

#### Dosierung

#### *Behandlung von Ulcus duodeni:*

Die empfohlene Dosierung bei Patienten mit aktivem Ulcus duodeni beträgt 20 mg einmal täglich. Bei den meisten Patienten erfolgt eine Heilung innerhalb von 2 Wochen. Bei den Patienten, die nicht während der ersten Behandlungsphase vollständig

geheilt werden können, wird eine Heilung normalerweise während einer weiteren zweiwöchigen Behandlung erreicht. Bei Patienten mit *Ulcus duodeni*, die schlecht auf die Behandlung ansprechen, wird 40 mg Omeprazol einmal täglich empfohlen, und ein Abheilen wird normalerweise innerhalb von 4 Wochen erreicht.

#### *Behandlung von *Ulcus ventriculi**

Die empfohlene Dosierung beträgt 20 mg einmal täglich. Bei den meisten Patienten erfolgt die Heilung innerhalb von vier Wochen. Bei den Patienten, die nicht während der ersten Behandlungsphase, vollständig geheilt werden können, wird eine Heilung normalerweise während einer weiteren vierwöchigen Behandlung erreicht. Bei Patienten mit *Ulcus ventriculi*, die schlecht auf die Behandlung ansprechen, wird 40 mg einmal täglich empfohlen, und ein Abheilen wird normalerweise innerhalb von 8 Wochen erreicht.

#### *Eradikation von *H. pylori* bei peptischen Ulkuserkrankungen*

Bei der Auswahl der Antibiotika zur Eradikation von *H. pylori* sollte die Verträglichkeit für den jeweiligen Patienten berücksichtigt werden und die Behandlung gemäß den nationalen regionalen und lokalen Resistenzmustern und Behandlungsrichtlinien erfolgen.

- Omeprazol 20 mg + Clarithromycin 500 mg + Amoxicillin 1000 mg, jeweils zweimal täglich über eine Woche, oder
- Omeprazol 20 mg + Clarithromycin 250 mg (alternativ 500 mg) + Metronidazol 400 mg (alternativ 500 mg oder Tinidazol 500 mg), jeweils zweimal täglich über eine Woche, oder
- Omeprazol 40 mg einmal täglich mit Amoxicillin 500 mg und Metronidazol 400 mg (alternativ 500 mg oder Tinidazol 500 mg), beide dreimal täglich über eine Woche.

Bei jedem Dosierungsschema kann die Therapie wiederholt werden, wenn der Patient immer noch *H. pylori*-positiv ist.

#### *Behandlung von gastroduodenalen Ulcera, die durch die Einnahme von nicht-steroidalen Antiphlogistika bedingt sind*

Zur Behandlung von durch die Einnahme nicht-steroidaler Antiphlogistika bedingten gastroduodenalen Ulcera beträgt die empfohlene Dosis 20 mg einmal täglich. Bei den meisten Patienten erfolgt die Heilung innerhalb von vier Wochen. Bei den Patienten, die nicht während der ersten Behandlungsphase vollständig geheilt werden können, wird eine Heilung normalerweise während einer weiteren vierwöchigen Behandlung erreicht.

#### *Prophylaxe von gastroduodenalen Ulcera, die durch die Einnahme von nicht-steroidalen Antiphlogistika bedingt sind bei Patienten, für die ein Risiko besteht*

Zur Prophylaxe von *Ulcera ventriculi* oder *Ulcera duodeni*, die durch die Einnahme von nicht-steroidalen Antiphlogistika bedingt sind bei Patienten, für die ein Risiko besteht (Alter > 60 Jahre, gastroduodenale Ulcera in der Vorgeschichte, frühere Blutungen im oberen GI-Trakt) beträgt die empfohlene Dosis 20mg einmal täglich.

#### *Behandlung der Refluxösophagitis*

Die normale Dosierung beträgt 20 mg einmal täglich. Die Behandlungsdauer beträgt 4 - 8 Wochen. Bei den Patienten, die nicht während der ersten Behandlungsphase vollständig geheilt werden können, wird eine Heilung normalerweise während einer weiteren vierwöchigen Behandlung erreicht.

Bei Patienten mit schwerer Ösophagitis wird 40 mg einmal täglich empfohlen, und ein Abheilen wird normalerweise innerhalb von acht Wochen erreicht.

#### *Langzeitbehandlung von Patienten mit ausgeheilter Refluxösophagitis*

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

#### *Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit*

Die empfohlene Dosierung beträgt 20 mg täglich. Einige Patienten könnten ausreichend auf 10 mg ansprechen, deshalb sollte eine individuelle Dosisanpassung in Erwägung gezogen werden. Wenn die Kontrolle der Symptome nach einer vierwöchigen Behandlung mit 20 mg täglich nicht erreicht wurde, werden weitere Untersuchungen empfohlen.

#### *Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndrom*

Bei Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom sollte die Dosierung individuell angepasst werden und die Behandlung so lange fortgesetzt werden, wie es klinisch erforderlich ist. Die empfohlene Startdosis beträgt 60 mg täglich.

Alle Patienten mit einer schweren Erkrankungsform und unzureichendem Ansprechen auf andere Therapien konnten wirksam kontrolliert werden, und mehr als 90 % der Patienten behielten Dosierungen von 20-120 mg täglich bei. Bei Dosen von mehr als 80 mg täglich sollte die Dosis in zwei Gaben am Tag aufgeteilt werden.

#### *Kinder über 2 Jahre und Jugendliche mit schwerer Refluxösophagitis*

Die klinische Erfahrung bei Kindern ist begrenzt. Omeprazol sollte nur bei Kindern eingesetzt werden, bei denen eine schwere Refluxösophagitis vorliegt, die sich anderen therapeutischen Maßnahmen gegenüber als resistent erwiesen hat.

Die Behandlung sollte durch einen pädiatrischen Facharzt im Krankenhaus initiiert werden. Zur Therapieoptimierung kann eine fortlaufende pH-Metrie sowie eine Genotypisierung (bezüglich des CYP2C19-Status) durchgeführt werden, falls dies geeignet erscheint.

Die folgende Dosierung (entsprechend ca. 1 mg/kg/Tag) sollte benutzt werden:

- Körpergewicht von 10 kg - 20 kg: 10 mg/Tag
- Körpergewicht über 20 kg: 20 mg/Tag

Die Behandlungsdauer beträgt normalerweise 4 - 8 Wochen und sollte 12 Wochen nicht überschreiten, da für diese Altersgruppe keine Daten zur Langzeitbehandlung vorliegen.

#### 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*

Omeprazol sollte nicht bei Kindern unter 2 Jahren angewendet werden.

#### Art der Anwendung

Es wird empfohlen, Omeprazol Dexcel magensaftresistente Hartkapseln morgens als Ganzes mit einem halben Glas Wasser einzunehmen. Die Kapseln dürfen nicht zerkaut oder zerstoßen werden.

##### *Bei Patienten mit Schluckbeschwerden und Kindern, die halb feste Nahrung trinken bzw. schlucken können*

Die Patienten können die Kapseln öffnen und den Inhalt mit einem halben Glas Wasser schlucken oder nach dem Vermischen des Inhalts in einer leicht sauren Flüssigkeit, wie z.B. Fruchtsaft oder Joghurt oder in kohlenstoff-freiem Wasser. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass das Trinken unmittelbar nach Dispersion erfolgen sollte (oder innerhalb von 30 Minuten). Die Dispersion soll immer unmittelbar vor dem Trinken noch einmal umgerührt und Reste mit einem halben Glas Wasser nachgespült werden.

Alternativ können die Patienten die Kapseln lutschen und das magensaftresistente Granulat mit einem halben Glas Wasser herunterschlucken. Das magensaftresistente Granulat darf nicht zerkaut werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

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

### **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 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.

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.

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. 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 und bei hospitalisierten Patienten möglicherweise auch mit Clostridium difficile (siehe Abschnitt 5.1).

#### *Subakuter kutaner Lupus erythematosus (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 Dexcel abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLE unter der Einnahme anderer Protonenpumpen-Inhibitoren erhöhen.

#### *Auswirkung auf Laboruntersuchungen*

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

#### *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 einem Nierenversagen führen.

Bei Verdacht auf TIN sollte Omeprazol abgesetzt und umgehend eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Omeprazol sollte nicht zur Behandlung von Säuglingen und Kindern unter 2 Jahren angewendet werden.

#### *Hinweise zu sonstigen Bestandteilen gemäß Besonderheitenliste:*

Omeprazol Dexcel magensaftresistente Hartkapseln enthalten Sucrose. Patienten mit der seltenen, angeborenen Fructoseunverträglichkeit, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

Omeprazol Dexcel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro magensaftresistenter Hartkapsel.

## **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*

Ergebnisse von Studien an gesunden Probanden zeigten eine pharmakokinetische (PK)/pharmakodynamische (PD) Interaktion zwischen Clopidogrel (300 mg Aufsättigungsdosis/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 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 razemischen 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 Omeprazol Dexcel magensaftresistente Hartkapseln 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 (≥ 1/10), Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), Gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100), Selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1000), Sehr selten (< 1/10 000), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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
Nicht bekannt:	Hypomagnesiämie; schwere Hypomagnesiämie kann zu einer Hypokalzämie führen. Eine Hypomagnesiämie kann auch mit einer Hypokaliämie verbunden sein.
<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, Übelkeit/Erbrechen, Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)
Selten:	Mundtrockenheit, Mundschleimhautentzündung, gastrointestinale Candidiasis
Nicht bekannt:	Mikroskopische Kolitis
<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 erythematosus (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Gelegentlich:	Fraktur der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule
Selten:	Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen
Sehr selten:	Muskelschwäche
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Selten:	Tubulointerstitielle Nephritis (mit möglichem Fortschreiten zu Nierenversagen)
<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 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 im Zusammenhang mit einer Überdosierung mit Omeprazol beschriebenen Symptome waren vorübergehend und es wurde nicht über schwerwiegende Folgen berichtet. Die Eliminationsrate war bei erhöhten Dosen unverändert (Kinetik erster Ordnung). Falls eine Behandlung erforderlich ist, erfolgt diese symptomatisch.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: 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<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase - die Protonenpumpe - hemmt, konzentriert und in die aktive Form umgewandelt. Diese Wirkung auf den letzten Schritt der Magensäurebildung ist dosisabhängig und sorgt stimulusunabhängig für eine hochgradig wirksame Hemmung sowohl der basalen als auch der stimulierbaren Säuresekretion.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Alle beobachteten pharmakodynamischen Wirkungen können mit der Wirkung von Omeprazol auf die Säuresekretion erklärt werden.

#### Wirkungen auf die Magensäuresekretion

Die orale Gabe von Omeprazol einmal täglich bewirkt eine schnelle und effektive Hemmung der Magensäuresekretion am Tag und in der Nacht, wobei die maximale Wirkung innerhalb von vier Behandlungstagen erreicht wird. Mit 20 mg Omeprazol wird bei Patienten mit Ulcus duodeni eine mittlere Reduktion der intragastrischen Azidität von mindestens 80 % über 24 Stunden aufrechterhalten, wobei die durchschnittliche maximale Pentagastrin-stimulierte Säureproduktion 24 Stunden nach der Anwendung um 70 % vermindert ist.

Durch die orale Gabe von 20 mg Omeprazol wird bei Patienten mit Ulcus duodeni während eines Zeitraums von 24 Stunden im Magen für durchschnittlich 17 Stunden ein pH-Wert von  $\geq 3$  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 zur Fläche unter der Plasma-Konzentrationszeitkurve (AUC) von Omeprazol und nicht zur tatsächlichen Plasmakonzentration zu einem bestimmten Zeitpunkt.

Während der Therapie mit Omeprazol wurde keine Tachyphylaxie beobachtet.

#### Wirkungen auf *H. pylori*

Es besteht ein Zusammenhang zwischen *H. pylori* und peptischen Ulkuserkrankungen, einschließlich Ulcera duodeni und Magengeschwür. *H. pylori* ist ein bedeutender Faktor für die Entwicklung einer Gastritis. *H. pylori* zusammen mit Magensäure sind bedeutende Faktoren für die Entwicklung einer peptischen Ulkuserkrankung. *H. pylori* ist ein bedeutender Faktor für die Entwicklung einer atrophischen Gastritis, die mit einem erhöhten Risiko für das Entstehen eines Magenkarzinoms einhergeht.

Die Eradikation von *H. pylori* mit Omeprazol und Antibiotika ist mit einer hohen Heilungsrate und langfristiger Remission der peptischen Ulkuserkrankungen verbunden.

Zweifachtherapien wurden geprüft mit dem Ergebnis, dass diese weniger wirksam sind als Dreifachtherapien. Sie könnten jedoch für Fälle in Erwägung gezogen werden, bei denen die Verwendung einer Dreifachkombination aufgrund von Hypersensibilität ausgeschlossen ist.

#### Andere mit der Säurehemmung verbundene Wirkungen

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

Ein verringerter Säuregrad im Magen erhöht, unabhängig von den möglichen Ursachen (einschließlich Protonenpumpenhemmer), die Anzahl der Bakterien im Magen, die normalerweise den Magen-Darm-Trakt besiedeln. Eine Behandlung mit säurereduzierenden Substanzen kann zu einem leicht erhöhten Risiko für Infektionen des Magen-Darm-Trakts führen, wie z.B. mit *Salmonella* und *Campylobacter* und bei hospitalisierten Patienten möglicherweise auch mit *Clostridium difficile*.

Während der Behandlung mit sekretionshemmenden Arzneimitteln steigt das Serumgastrin als Reaktion auf die verminderte Säuresekretion an. Chromogranin A (CgA) steigt aufgrund der erniedrigten gastrischen Azidität ebenfalls an. Die erhöhten CgA-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen. Vorliegende veröffentlichte Daten legen den Schluss nahe, dass Protonenpumpenhemmer fünf Tage bis zwei Wochen vor einer CgA-Messung abgesetzt werden sollten. Hierdurch soll erreicht werden, dass die durch eine PPI-Behandlung möglicherweise erhöhten CgA-Spiegel wieder in den Referenzbereich absinken.

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**

### Resorption

Omeprazol und Omeprazol-Hemimagnesium 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. 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.

### 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 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 metabolisers (langsame Verstoffwechsler). Bei diesen Personen wird der Metabolismus von Omeprazol wahrscheinlich hauptsächlich durch CYP3A4 katalysiert. Nach wiederholter einmal täglicher oraler Anwendung von 20 mg Omeprazol war die durchschnittliche AUC bei poor metabolisers ungefähr 5- bis 10-mal höher als bei Personen mit einem funktionstüchtigen CYP2C19-Enzym (extensive metabolisers). Die durchschnittlichen Peak-Plasmakonzentrationen waren ebenfalls 3- bis 5-mal höher. Diese Ergebnisse haben keine Auswirkungen auf die Dosierung von Omeprazol.

#### Elimination

Die Plasma-Eliminations-Halbwertszeit von Omeprazol beträgt normalerweise weniger als eine Stunde, sowohl nach Einmalgabe als auch nach wiederholter oraler täglicher Einmalgabe. Omeprazol wird, ohne Tendenz zur Akkumulation, bei einer einmal täglichen Anwendung innerhalb des Dosierungsintervalls vollständig aus dem Plasma eliminiert. Fast 80 % der oralen Omeprazol-Dosis werden als Metabolite über den Urin ausgeschieden, der Rest mit dem Stuhl, vornehmlich bedingt durch Gallensekretion.

#### 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.

##### *Kinder*

Bei Behandlung pädiatrischer Patienten ab einem Alter von 2 Jahren mit der empfohlenen Dosis, sind die gemessenen Plasmaspiegel denen von Erwachsenen ähnlich.

## **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 andauernden 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**

Kapselinhalt: Zucker-Pellets (bestehend aus Maisstärke und Sucrose), Natriumdodecylsulfat, Dinatriumhydrogenphosphat, Mannitol, Hypromellose, Macrogol 6000, Talkum, Polysorbat 80, Titandioxid, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) Dispersion 30%

Omeprazol Dexcel 10 mg / 20 mg

Kapselhülle: Gelatine, gereinigtes Wasser, Titandioxid (E171), Chinolingelb (E 104)

Omeprazol Dexcel 40 mg

Kapselhülle: Gelatine, gereinigtes Wasser, Titandioxid (E 171), Indigocarmin (E 132)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

Aluminium/Aluminium-Blisterpackung: In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

HDPE-Flasche: Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium/Aluminium-Blisterpackung.

Packungen mit 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 magensaftresistente Hartkapseln

HDPE-Flasche.

Flaschen mit 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 magensaftresistente Hartkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Dexcel<sup>®</sup> Pharma GmbH • Carl-Zeiss-Str. 2 • 63755 Alzenau • Telefon: 06023 9480 – 0 • Telefax: 0 60 23 9480 – 50

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Omeprazol Dexcel 10 mg: 78708.00.00

Omeprazol Dexcel 20 mg: 78709.00.00

Omeprazol Dexcel 40 mg: 78710.00.00

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

Omeprazol Dexcel 10 mg: 18.12.2009 / 13.06.2014

Omeprazol Dexcel 20 mg: 18.12.2009 / 13.06.2014

Omeprazol Dexcel 40 mg: 18.12.2009 / 13.06.2014

## **10. STAND DER INFORMATION**

01/2023

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig