

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Omeprazol AL T 20
Omeprazol 20 mg pro magensaftresistente
Tablette

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 magensaftresistente Tablette enthält
20 mg Omeprazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 magensaftresistente Tablette enthält
37 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Magensaftresistente Tablette
Runde, hellgraue Tablette.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Omeprazol AL T 20 ist angezeigt zur:

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 ausgeheilter Refluxösophagitis,
- symptomatischen Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit,
- Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms.

KinderKinder älter als 1 Jahr und ≥ 10 kg

- Behandlung der Refluxösophagitis,
- symptomatischen Behandlung von Sodbrennen und Rückfluss von Magensaft in die Speiseröhre bei gastroösophagealer Refluxkrankheit.

Kinder und Jugendliche älter als 4 Jahre

- In Kombination mit einer Antibiotika-Behandlung bei Ulcus duodeni, das durch *H. pylori* hervorgerufen wird.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung bei ErwachsenenBehandlung von Ulcera duodeni

Die empfohlene Dosierung bei Patienten mit aktivem Ulcus duodeni beträgt 20 mg Omeprazol 1-mal täglich. Bei den meisten Patienten erfolgt die Heilung innerhalb von zwei Wochen. Bei den Patienten, die nicht während der ersten Behandlungsphase vollständig geheilt werden können, wird eine Heilung normalerweise während einer weiteren 2-wöchigen Behandlung erreicht. Bei Patienten mit Ulcus duodeni, die schlecht auf die Behandlung ansprechen, wird 40 mg Omeprazol 1-mal täglich empfohlen und ein

Abheilen wird normalerweise innerhalb von 4 Wochen erreicht.

Rezidivprophylaxe beim Ulcus duodeni

Zur Rezidivprophylaxe beim Ulcus duodeni bei *H. pylori*-negativen Patienten oder wenn eine *H. pylori*-Eradikation nicht möglich ist, beträgt die empfohlene Dosis 20 mg Omeprazol 1-mal täglich. Bei einigen Patienten ist eine Tagesdosis von 10 mg möglicherweise ausreichend. Bei fehlendem Behandlungserfolg kann die Dosis auf 40 mg erhöht werden.

Behandlung von Ulcera ventriculi

Die empfohlene Dosierung beträgt 20 mg Omeprazol 1-mal 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 4-wöchigen Behandlung erreicht. Bei Patienten mit Ulcus ventriculi, die schlecht auf die Behandlung ansprechen, wird 40 mg Omeprazol 1-mal täglich empfohlen und ein Abheilen wird normalerweise innerhalb von 8 Wochen erreicht.

Rezidivprophylaxe beim Ulcus ventriculi

Zur Rezidivprophylaxe bei Patienten mit Ulcus ventriculi, die schlecht auf die Behandlung ansprechen, beträgt die empfohlene Dosis 20 mg Omeprazol 1-mal täglich. Bei Bedarf kann die Dosis auf 40 mg Omeprazol 1-mal täglich erhöht werden.

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.

- 20 mg Omeprazol + 500 mg Clarithromycin + 1000 mg Amoxicillin, jeweils 2-mal täglich über eine Woche, oder
- 20 mg Omeprazol + 250 mg Clarithromycin (alternativ 500 mg) + 400 mg Metronidazol (oder 500 mg oder Tinidazol 500 mg), jeweils 2-mal täglich über eine Woche, oder
- 40 mg Omeprazol einmal täglich mit 500 mg Amoxicillin und 400 mg Metronidazol (oder 500 mg oder Tinidazol 500 mg), beide 3-mal 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 nichtsteroidalen Antiphlogistika bedingt sind

Zur Behandlung von durch die Einnahme nichtsteroidaler Antiphlogistika bedingten gastroduodenalen Ulcera beträgt die empfohlene Dosis 20 mg Omeprazol 1-mal 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 4-wöchigen Behandlung erreicht.

Prophylaxe von gastroduodenalen Ulcera, die durch die Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogistika bedingt sind bei Patienten, für die ein Risiko besteht

Zur Prophylaxe von Ulcera ventriculi oder Ulcera duodeni, die durch die Einnahme von nichtsteroidalen 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 20 mg Omeprazol 1-mal täglich.

Behandlung der Refluxösophagitis

Die empfohlene Dosierung beträgt 20 mg Omeprazol 1-mal täglich. Bei den meisten Patienten erfolgt eine 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 4-wöchigen Behandlung erreicht. Bei Patienten mit schwerer Ösophagitis wird 40 mg Omeprazol 1-mal 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 Omeprazol 1-mal täglich. Bei Bedarf kann die Dosis auf 20–40 mg 1-mal täglich erhöht werden.

Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit

Die empfohlene Dosierung beträgt 20 mg Omeprazol 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 Omeprazol täglich nicht erreicht wurde, werden weitere Untersuchungen empfohlen.

Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms

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 Omeprazol 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 Omeprazol täglich bei. Bei Dosen von mehr als 80 mg Omeprazol täglich sollte die Dosis auf zwei Gaben am Tag aufgeteilt werden.

Dosierung bei KindernKinder älter als 1 Jahr und ≥ 10 kgBehandlung der RefluxösophagitisSymptomatische Behandlung von Sodbrennen und Rückfluss von Magensaft in die Speiseröhre bei gastroösophagealer Refluxkrankheit

Die Dosierungsempfehlungen sind wie folgt:
Siehe Tabelle auf Seite 2 oben

Refluxösophagitis

Die Behandlungsdauer beträgt 4–8 Wochen.

Omeprazol AL T 20

ALIUD PHARMA

Alter	Gewicht	Dosierung
≥ 1 Jahr	10–20 kg	10 mg 1-mal täglich. Die Dosis kann bei Bedarf auf 20 mg 1-mal täglich erhöht werden.
≥ 2 Jahre	> 20 kg	20 mg 1-mal täglich. Die Dosis kann bei Bedarf auf 40 mg 1-mal täglich erhöht werden.

Symptomatische Behandlung von Sodbrennen und Rückfluss von Magensaft in die Speiseröhre bei gastroösophagealer Refluxkrankheit

Die Behandlungsdauer beträgt 2–4 Wochen. Wenn die Kontrolle der Symptome nach 2- bis 4-wöchiger Behandlung nicht erreicht wird, sollte der Patient weitergehend untersucht werden.

Kinder und Jugendliche älter als 4 Jahre

Behandlung eines Ulcus duodeni, das durch H. pylori hervorgerufen wird

Bei der Wahl der geeigneten Kombinationstherapie sollten die offiziellen nationalen, regionalen und lokalen Richtlinien in Bezug auf Resistenz der Bakterien, Dauer der Behandlung (in der Regel 7 Tage, aber manchmal bis zu 14 Tage) sowie eine angemessene Anwendung der Antibiotika beachtet werden.

Die Behandlung sollte von einem Facharzt überwacht werden.

Die Dosierungsempfehlungen sind wie folgt: Siehe Tabelle unten

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 Menschen (> 65 Jahre alt)

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

Art der Anwendung

Die magensaftresistenten Tabletten werden unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. 1 Glas Wasser) strikt vor den Mahlzeiten (z.B. Frühstück oder Abendessen) oder auf leeren Magen eingenommen.

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, Blutbrechen 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.

Bei einigen Kindern mit einer chronischen Erkrankung kann eine Langzeittherapie notwendig sein, obwohl diese nicht empfohlen wird.

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).

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

Frakturen

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 den gültigen klinischen Richtlinien behandelt werden und Vitamin D und Kalzium in ausreichendem Maße erhalten.

Hypomagnesiämie

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

Auswirkung auf Laboruntersuchungen

Erhöhte Chromogranin-A (CgA)-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen. Um diese Auswirkung zu vermeiden, sollte die Behandlung mit Omeprazol AL T 20 mindestens fünf Tage vor den CgA-Messungen vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1). Liegen die CgA- und Gastrin Spiegel nach der ersten Messung nicht im Referenzbereich, sind die Messungen 14 Tage nach dem Absetzen des Protonenpumpenhemmers zu wiederholen.

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

Gewicht	Dosierung
15–30 kg	Kombination mit zwei Antibiotika: 10 mg Omeprazol, Amoxicillin 25 mg/kg Körpergewicht und Clarithromycin 7,5 mg/kg Körpergewicht werden zusammen 2-mal täglich über 1 Woche angewendet.
31–40 kg	Kombination mit zwei Antibiotika: 20 mg Omeprazol, 750 mg Amoxicillin und Clarithromycin 7,5 mg/kg Körpergewicht werden zusammen 2-mal täglich über 1 Woche angewendet.
> 40 kg	Kombination mit zwei Antibiotika: 20 mg Omeprazol, 1 g Amoxicillin und 500 mg Clarithromycin werden zusammen 2-mal täglich über 1 Woche angewendet.

abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLE unter der Einnahme anderer Protonenpumpen-Inhibitoren erhöhen.

Nierenfunktionsstörung

Akute tubulointerstitielle Nephritis (TIN) wurde bei Patienten, die Omeprazol einnehmen, beobachtet und kann zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung mit Omeprazol auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Eine akute tubulointerstitielle Nephritis kann zu Nierenversagen führen.

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

Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Omeprazol AL T 20 nicht einnehmen.

Omeprazol AL T 20 enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro magensaft-resistenter Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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 1-mal 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 1-mal 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 gleich 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 1-mal täglich.

Digoxin

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Omeprazol (20 mg täglich) und Digoxin erhöhte sich die Bioverfügbarkeit von Digoxin bei gesun-

den Probanden um 10%. Über eine Digoxin-Toxizität wurde selten berichtet. Die Anwendung hoher Omeprazol-Dosen sollte bei älteren Patienten jedoch mit Vorsicht erfolgen. Die Digoxin-Spiegel sollten dann verstärkt therapeutisch kontrolliert werden.

Clopidogrel

In einer klinischen Cross-Over-Studie wurden Clopidogrel (300 mg Initialdosis gefolgt von 75 mg/Tag) alleine und mit Omeprazol (80 mg zur selben Zeit wie Clopidogrel) über 5 Tage verabreicht. Die Exposition zum aktiven Metaboliten von Clopidogrel wurde um 46% (Tag 1) und 42% (Tag 5) verringert, wenn Clopidogrel und Omeprazol zusammen verabreicht wurden. Die mittlere Hemmung der Plättchenaggregation (*inhibition of platelet aggregation*, IPA) wurde um 47% (24 Stunden) und 30% (Tag 5) vermindert, wenn Clopidogrel und Omeprazol zusammen verabreicht wurden. In einer anderen Studie wurde gezeigt, dass die Gabe von Clopidogrel und Omeprazol zu verschiedenen Zeitpunkten ihre Interaktion, die wahrscheinlich durch den hemmenden Effekt von Omeprazol auf CYP2C19 vorangetrieben wird, nicht verhinderte. Widersprüchliche Daten bezüglich der klinischen Bedeutung dieser PK/PD-Interaktion in Bezug auf bedeutende kardiovaskuläre Ereignisse sind bei Beobachtungs- und klinischen Studien berichtet worden.

Andere Wirkstoffe

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

Wirkstoffe, die durch CYP2C19 metabolisiert werden

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

Cilostazol

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

Phenytoin

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

Unbekannter Mechanismus

Saquinavir

Die gleichzeitige Gabe von Omeprazol und Saquinavir/Ritonavir führte bei Patienten mit

einer HIV-Infektion zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel von Saquinavir um bis zu ca. 70% bei guter Verträglichkeit.

Tacrolimus

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

Methotrexat

Bei einigen Patienten wurde über eine Erhöhung der Methotrexat-Spiegel berichtet, wenn Methotrexat zusammen mit PPI 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 erniedrigten Omeprazol-Konzentrationen im Serum führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Ergebnisse von drei prospektiven epidemiologischen Studien (mehr als 1000 Fälle, in denen es zu einer Exposition gekommen war) haben keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen von Omeprazol auf die Schwangerschaft oder 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.

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

Es ist nicht wahrscheinlich, dass Omeprazol AL T 20 Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit

Omeprazol AL T 20

ALIUD PHARMA

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 (siehe Abschnitt 4.4).
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, Drüsenpolypen des Fundus (gutartig).
Selten:	Mundtrockenheit, Mundschleimhautentzündung, gastrointestinale Candidiasis.
Nicht bekannt:	Mikroskopische Kolitis.
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich:	Erhöhte Leberenzymwerte.
Selten:	Hepatitis mit und ohne Gelbsucht.
Sehr selten:	Leberversagen, Enzephalopathie bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich:	Dermatitis, Juckreiz, Hautausschlag, Urtikaria.
Selten:	Haarausfall, Photosensibilität.
Sehr selten:	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (TEN).
Nicht bekannt:	Subakuter kutaner Lupus erythematodes (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Gelegentlich:	Fraktur der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4).
Selten:	Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen.
Sehr selten:	Muskelschwäche.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Selten:	Tubulointerstitielle Nephritis (mit möglichem Fortschreiten zu Nierenversagen).
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Sehr selten:	Gynäkomastie.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich:	Unwohlsein, periphere Ödeme.
Selten:	Vermehrtes Schwitzen.

oder das Bedienen von Maschinen hat. Nebenwirkungen wie Schwindel und Sehstörungen können auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten nicht Auto fahren oder Maschinen bedienen, wenn sie beeinträchtigt sind.

4.8 Nebenwirkungen

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

Die folgenden Arzneimittelnebenwirkungen sind im klinischen Studienprogramm zu Omeprazol und nach der Markteinführung festgestellt oder vermutet worden. Keine dieser Nebenwirkungen war dosisbezogen. Die im Folgenden aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklasse (SOC) angegeben. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Kinder

Die Sicherheit von Omeprazol wurde an insgesamt 310 Kindern zwischen 0 und 16 Jahren mit magensäurebedingter Erkrankung untersucht. Zur Sicherheit bei der Langzeitbehandlung liegen begrenzte Daten von 46 Kindern vor, die im Rahmen einer klinischen Studie bis zu 749 Tage lang eine Erhaltungstherapie mit Omeprazol zur Behandlung einer schweren erosiven Ösophagitis erhielten. Das Nebenwirkungsprofil war generell das selbe wie bei Erwachsenen sowohl bei einer Kurzzeit- als auch bei einer Langzeitbehandlung. Es liegen keine Daten zur Wirkung einer Langzeitbehandlung mit Omeprazol auf die Pubertät oder das Wachstum vor.

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 120-Fachen der üblichen empfohlenen klinischen Dosierung). Es ist über Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Bauchschmerzen,

Durchfall und Kopfschmerzen berichtet worden. Apathie, Depression und Verwirrung sind in Einzelfällen beschrieben worden.

Die im Zusammenhang mit einer Überdosierung 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: 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 stimulus-unabhängig 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 ≥ 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 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 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 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 Serumgastrin als Reaktion auf die verminderte Säuresekretion an. CgA steigt aufgrund der erniedrigten gastrischen Azidität ebenfalls an. Die erhöhten CgA-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen.

Vorliegende veröffentlichte Daten legen den Schluss nahe, dass Protonenpumpenhemmer fünf Tage bis zwei Wochen vor einer CgA-Messung abgesetzt werden sollten. Hierdurch soll erreicht werden, dass die durch eine PPI-Behandlung möglicherweise erhöhten CgA-Spiegel wieder in den Referenzbereich absinken.

Kinder und Jugendliche

In einer nicht kontrollierten Studie bei Kindern (1 bis 16 Jahre) mit schwerer Refluxösophagitis verbesserte sich der Grad der Ösophagitis bei Omeprazol-Dosierungen von 0,7 bis 1,4 mg/kg in 90% der Fälle, wobei die Refluxsymptome sich signifikant verringerten. In einer einfach-blinden Studie wurden Kinder (0–24 Monate alt) mit klinisch diagnostizierter gastroösophagealer Refluxkrankheit mit 0,5, 1,0 bzw. 1,5 mg Omeprazol/kg behandelt. Die Häufigkeit des Auf-

tretens von Erbrechen/Rückfluss des Mageninhalts verringerte sich nach 8 Behandlungswochen um 50%, unabhängig von der Dosierung.

Eradikation von *H. pylori* bei Kindern

Eine randomisierte, doppelblinde Studie (Héliot-Studie) zeigte, dass Omeprazol in Kombination mit zwei Antibiotika (Amoxicillin und Clarithromycin) zur Behandlung von *H. pylori*-Infektionen bei Kindern älter als 4 Jahre mit Gastritis sicher und effektiv war: *H. pylori*-Eradikationsrate: 74,2% (23/31 Patienten) mit Omeprazol + Amoxicillin + Clarithromycin gegenüber 9,4% (3/32 Patienten) mit Amoxicillin + Clarithromycin. Hinweise auf einen klinischen Nutzen in Bezug auf dyspeptische Symptome wurden allerdings nicht gefunden. Informationen über die Behandlung von Kindern jünger als 4 Jahre gibt die Studie nicht.

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. 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.

Es besteht Bioäquivalenz zwischen Omeprazol Hartkapseln und magensaftresistenten Tabletten basierend auf der AUC sowie der maximalen Plasmakonzentration C_{max} von 10 mg, 20 mg und 40 mg Omeprazol.

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 sogenannte *poor meta-*

Omeprazol AL T 20

ALIUD PHARMA

bolisers (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 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

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.

Kinder und Jugendliche

Während der Behandlung von Kindern älter als 1 Jahr mit den empfohlenen Dosierungen wurden ähnliche Plasmakonzentrationen erzielt wie bei Erwachsenen. Bei Kindern unter 6 Monaten ist die Clearance von Omeprazol aufgrund der geringen Kapazität zur Metabolisierung von Omeprazol gering.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Betadex (E 459), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Glycerol(mono/di)acetatmonoalkanoat (C₁₆–C₂₀), Hypromellosephthalat, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E 470b), Maisstärke, Titandioxid (E 171), Eisen(II,III)-oxid (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Aluminium-Blisterpackungen.

Originalpackung mit 15, 30, 50, 60 und 100 magensaftresistenten Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

50197.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
13. Juli 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
21. Juli 2011

10. Stand der Information

März 2023

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin