

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

OME^P 40 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält Omeprazol-Natrium, entsprechend 40 mg Omeprazol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Das Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung ist weiß bis fast weiß.

Die rekonstituierte Lösung hat einen pH-Wert von ca. 9-10,5.

Die Osmolarität der mit 100 ml einer 5 %-igen Glucose-Lösung rekonstituierten Lösung beträgt ca. 0,297 Osmol/kg.

Die Osmolarität der mit 100 ml einer 0,9 %-igen Natriumchlorid-Lösung rekonstituierten Lösung beträgt ca. 0,282 Osmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

OME^P 40 mg 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 ausgeheilter Refluxösophagitis
- symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit
- Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Alternative zur oralen Therapie

Bei Patienten, für die eine orale Therapie nicht geeignet ist, wird OME^P 40 mg 1-mal täglich empfohlen. Bei Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom beträgt die empfohlene Anfangsdosis von intravenös angewendetem OME^P 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 2-mal täglich angewendet werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

OMEPR[®] 40 mg

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



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).

Kinder und Jugendliche

Es liegen begrenzte Erfahrungen für OMEPR 40 mg zur intravenösen Anwendung bei Kindern vor.

Art der Anwendung

OMEPR 40 mg sollte als intravenöse Infusion über 20-30 Minuten angewendet werden.

Anleitung zur Herstellung einer gebrauchsfertigen Lösung zur Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, 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. 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 Resorption von Vitamin B12 (Cyanocobalamin) aufgrund von Hypo- oder Achlorhydrie verringern. Dies sollte bei Patienten mit verringertem Körperspeicher oder Risikofaktoren für eine reduzierte Resorption 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 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).

Hypomagnesiämie

Schwere Hypomagnesiämie wurde bei Patienten berichtet, die für mindestens drei Monate, jedoch in den meisten Fällen für ein Jahr mit 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 PPIs eine Überwachung der Magnesiumwerte in Betracht ziehen.

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCAR), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) sowie akut

OMEPR[®] 40 mg

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



generalisierendem pustulösem Exanthem (AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden sehr selten bzw. selten im Zusammenhang mit der Omeprazolbehandlung berichtet.

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.

Nierenfunktionsstörung

Akute tubulointerstitielle Nephritis (TIN) wurde bei Patienten, die Omeprazol anwenden, 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.

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, OMEP 40 mg abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLE unter der Anwendung anderer Protonenpumpen-Inhibitoren erhöhen.

Auswirkungen auf Laboruntersuchungen

Erhöhte Chromogranin-A(CgA)-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen. Um diese Auswirkung zu vermeiden, sollte die Behandlung mit Omeprazol mindestens 5 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.

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

OMEPR 40 mg Infusionslösung enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 40 mg-Dosis, 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 Resorption

Die während der Behandlung mit Omeprazol verminderte intragastrische Azidität kann die Resorption von Wirkstoffen mit einer Magen-pH-Wert abhängigen Resorption 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 glich die Auswirkung von Omeprazol auf die Atazanavir-Exposition nicht aus. Die gleichzeitige Gabe von Omeprazol (20 mg 1-mal 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.

OMEPR[®] 40 mg

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



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 Resorption 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 2 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 angewandt wurde. Wird Methotrexat in hohen Dosen angewandt, 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 1.000 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 Omeprazol-Gemisch haben keine Hinweise auf eine Beeinflussung der Fertilität gezeigt.

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

Es ist nicht wahrscheinlich, dass OMEP 40 mg 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.

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Omeprazol wurde über schwere kutane Nebenwirkungen (SCAR), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) sowie akut generalisierendem pustulösem Exanthem (AGEP) berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

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 $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

OMEP® 40 mg

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



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). Eine schwere Hypomagnesiämie kann zu 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, Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)
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 Unterhautgewebes	
Gelegentlich:	Dermatitis, Juckreiz, Hautausschlag, Urtikaria
Selten:	Haarausfall, Photosensibilität, akut generalisierendes pustulöses Exanthem (AGEP), Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Sehr selten:	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (TEN)
Nicht bekannt:	subakuter kutaner Lupus erythematodes (siehe Abschnitt 4.4)

OMEPR[®] 40 mg

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



SOC/Häufigkeit	Nebenwirkung
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

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 2.400 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 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 razemisches Gemisch aus 2 Enantiomeren, vermindert die Sekretion von Magensäure über einen hochgradig zielgerichteten Wirkmechanismus. Es ist ein spezifischer Hemmer der Protonenpumpe in der Parietalzelle.

OMEPR[®] 40 mg

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



Es wirkt schnell und kontrolliert bei einer 1-mal 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 Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (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 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. 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

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 metaboliser* (langsame Verstoffwechsler). Bei diesen Personen wird der Metabolismus von Omeprazol wahrscheinlich hauptsächlich durch CYP3A4 katalysiert. Nach wiederholter 1-mal täglicher Anwendung von 20 mg Omeprazol war die durchschnittliche AUC bei *poor metabolisern* 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 1 Stunde, sowohl nach Einmalgabe als auch nach wiederholter täglicher Einmalgabe. Omeprazol wird, ohne Tendenz zur Akkumulation, bei einer 1-mal 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.

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 1-mal täglichen Gabe.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Ältere Menschen

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

OMEPR[®] 40 mg

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

OMEPR 40 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung darf nicht mit anderen als den in Abschnitt 6.6 angegebenen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: 2 Jahre

Gebrauchsfertige Lösung: Chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 12 Stunden nach Herstellung mit isotonomischer Natriumchlorid-Lösung und für 6 Stunden nach Herstellung mit 5 %-iger Glucose-Lösung nachgewiesen, wenn die Lösung unter kontrollierten aseptischen Bedingungen rekonstituiert und unter 25 °C aufbewahrt wurde.

Chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde außerdem über 24 h bei 2-8 °C nachgewiesen, sowohl in isotonomischer Natriumchlorid-Lösung als auch in 5 %-iger Glucose-Lösung.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden.

Falls es nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Anwendung des rekonstituierten Produkts verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2-8 °C nicht überschreiten sollte, es sei denn, die Rekonstitution hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Nicht über 25 °C lagern.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zu den Lagerbedingungen für das gebrauchsfertige Arzneimittel siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10-ml-Durchstechflasche aus farblosem Glas Typ I mit einem roten Bromobutyl-Gummistopfen und einer gebördelten Aluminium-Kappe mit Polypropylen-Schnappdeckel.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Der gesamte Inhalt jeder Durchstechflasche soll in ca. 5 ml aufgelöst werden und dann sofort auf 100 ml verdünnt werden. Es müssen isotomische Natriumchlorid-Lösung (0,9 %) oder 5 %-ige Glucose-Lösung 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. 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.

OMEPR[®] 40 mg

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



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 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 herpumpen.
3. Vergewissern Sie sich, dass das Omeprazol vollständig aufgelöst ist.

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

Jegliches unbenutztes Produkt bzw. Abfallmaterial sollte entsprechend den nationalen Vorschriften entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908 0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

72931.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. Mai 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. Februar 2013

10. STAND DER INFORMATION

April 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig