

Antra® 20 mg-magensaftresistente Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 20 mg Omeprazol als Omeprazol-Magnesium.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 19 - 20 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Magensaftresistente Tablette.

Rosafarbene, längliche, bikonvexe Filmtabletten mit einer Prägung  auf der einen Seite und 20 mg auf der anderen Seite. Die Tabletten enthalten magensaftresistente Pellets.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Antra® 20 mg-magensaftresistente Tabletten sind zur Behandlung von Refluxsymptomen (z. B. Sodbrennen, Säurerückfluss) bei Erwachsenen angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung für Erwachsene

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 1 Tablette. Antra® 20 mg-magensaftresistente Tabletten dürfen ohne ärztliche Konsultation nicht länger als 14 Tage eingenommen werden.

Es kann notwendig sein, die Tabletten 2 - 3 aufeinander folgende Tage einzunehmen, um eine Besserung der Symptome zu erreichen.

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

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollen durch einen Arzt beraten werden, bevor sie Antra® 20 mg einnehmen (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Menschen (>65 Jahre alt)

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

Art der Anwendung

Es wird empfohlen, Antra® 20 mg - magensaftresistente Tabletten morgens als Ganzes mit einem halben Glas Wasser einzunehmen. Die Tabletten können mit dem Essen oder auf nüchternen Magen eingenommen werden. Die Tabletten dürfen nicht zerkaut oder zerstoßen werden.

Bei Patienten mit Schluckbeschwerden

Bei Bedarf kann die Tablette zerbrochen, in einem Löffel Wasser aufgelöst und unter Rühren in eine leicht saure Flüssigkeit mit einem pH-Wert <5 (z.B. Fruchtsaft, Joghurt oder auch Apfelmus) eingebracht werden. Milch oder kohlenensäurehaltiges Wasser darf nicht verwendet werden. Die Mischung soll unmittelbar getrunken werden (bzw. innerhalb von 30 Minuten). Die Mischung ist immer unmittelbar vor der Einnahme noch einmal umzurühren und Reste sind mit einem halben Glas Wasser nachzuspülen. Die magensaftresistenten Pellets dürfen nicht zerkaut werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff andere 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, soll 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 sollen nicht überschritten werden.

Omeprazol ist ein CYP2C19-Hemmer. Zu Beginn oder Ende der Behandlung mit Omeprazol sollte die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit Substanzen, die durch CYP2C19 metabolisiert werden, berücksichtigt werden. Eine Wechselwirkung wurde zwischen Clopidogrel und Omeprazol beobachtet (siehe Abschnitt 4.5). Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung ist ungewiss. Sicherheitshalber soll

von einer gleichzeitigen Anwendung von Omeprazol und Clopidogrel abgeraten werden. Die klinische Entscheidung einer gemeinsamen Anwendung von PPH und Thienopyridinen muss durch Abwägen von Risiken und Nutzen erfolgen.

Patienten sollten keinen anderen Protonenpumpenhemmer oder H₂-Antagonisten gleichzeitig einnehmen.

Eine Behandlung mit Protonenpumpenhemmern kann zu einem leicht erhöhten Risiko für Infektionen des Magen-Darm-Trakts führen, wie z. B. zu einer Infektion mit Salmonella und Campylobacter (siehe Abschnitt 5.1).

Auswirkungen auf Laboruntersuchungen

Erhöhte Chromogranin A (CgA) - Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen. Um diese Auswirkungen zu vermeiden, sollte die Behandlung mit Antra 20 mg – magensaftresistente Tabletten 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.

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

Die Patienten sollen angehalten werden einen Arzt aufzusuchen, wenn:

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

Patienten sollen Omeprazol nicht zur Vorbeugung einnehmen.

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 der Arzt sollte erwägen, Antra® 20 mg - magensaftresistente Tabletten abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLE bei der Einnahme anderer Protonenpumpen-Inhibitoren erhöhen.

Antra® 20 mg - magensaftresistente Tabletten enthalten Saccharose. Patienten mit der seltenen, angeborenen Fructoseunverträglichkeit, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

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. Aus Sicherheitsgründen ist von der gleichzeitigen Einnahme von Omeprazol und Clopidogrel abzuraten (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, dem Enzym, 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, soll, 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) sollen verstärkt kontrolliert und die Tacrolimus-Dosis soll gegebenenfalls angepasst werden.

Methotrexat

Bei gleichzeitiger Anwendung von Protonenpumpenhemmern wurde über einen Anstieg der Methotrexat Spiegel bei einigen Patienten berichtet. Bei Verabreichung hoher Dosen Methotrexat ist möglicherweise ein vorübergehendes Absetzen von Omeprazol in Erwägung zu ziehen.

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 soll 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-Konzentrationen im Serum führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Antra® 20 mg-magensaftresistente Tabletten dürfen ohne ärztlichen Rat während der Schwangerschaft und der Stillzeit nicht angewendet werden. 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 wird in die Muttermilch abgegeben. Ein Einfluss auf das Kind ist bei Anwendung therapeutischer Dosen unwahrscheinlich. Vor einem eventuellen Behandlungsbeginn sollte sicherheitshalber abgestillt werden.

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

Es ist nicht wahrscheinlich, dass Antra® 20 mg Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen hat. Nebenwirkungen wie Schwindel und Sehstörungen können auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollen 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 ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1000$), Sehr selten ($< 1/10\,000$), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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
Sehr selten:	Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4), ein niedriger Magnesiumspiegel kann auch zu niedrigen Calcium- und Kaliumspiegeln im Blut führen
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich:	Schlaflosigkeit
Selten:	Erregungszustände, Verwirrtheit, Depressionen
Sehr selten:	Aggressivität, Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Kopfschmerzen
Gelegentlich:	Schwindel, Parästhesien, Schläfrigkeit
Selten:	Geschmacksveränderungen
Augenerkrankungen	
Selten:	Verschwommensehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich:	Vertigo
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Selten:	Bronchospasmen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig:	Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Blähungen, Übelkeit/Erbrechen
Selten:	Mundtrockenheit, Mundschleimhautentzündung, gastrointestinale Candidiasis, 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 erythematosus (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Selten:	Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen
Sehr selten:	Muskelschwäche
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Selten:	Interstitielle Nephritis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Sehr selten:	Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich:	Unwohlsein, periphere Ödeme
Selten:	Vermehrtes Schwitzen

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 Wien

Österreich

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

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: Protonenpumpenhemmer.

ATC-Code: A02BC01.

Wirkmechanismus

Omeprazol, ein racemisches Gemisch aus zwei Enantiomeren, ist ein inaktives Prodrug und benötigt eine nicht-enzymatische, Protonen-katalysierte Umwandlung in ein aktives Sulfenamid-Zwischenprodukt in den sekretorischen Canaliculi der Parietalzellen. Omeprazol bewirkt eine profunde Unterdrückung der Magensäuresekretion über eine zielgerichtete und irreversible Hemmung der H⁺K⁺-ATPase.

Omeprazol ist hoch lipophil und eine schwache Base, sodass es sich nach Resorption vor allem in den sauren sekretorischen Canaliculi der Parietalzellen der Magenschleimhaut konzentriert, wo es in die aktive Form, das Sulfenamid, umgewandelt wird. Sulfenamid bindet kovalent an den extrazellulären Bereich der H⁺K⁺-ATPase, auch als "Protonenpumpe" bekannt, und blockiert dabei irreversibel dessen Wirkung. Diese Wirkung auf den letzten Schritt der Magensäureproduktion ist dosisabhängig und gewährleistet stimulusunabhängig 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. Zur Wirksamkeit von 20 mg Omeprazol einmal täglich für die Dauer von 14 Tagen wurden 2 Vergleichsstudien mit über 3000 Patienten mit häufigem Sodbrennen durchgeführt. Die ausgewählten Personen hatten wenigstens 2 x oder öfter pro Woche Sodbrennen. Statistische Auswertungen verglichen den Prozentsatz der Personen ohne Sodbrennen 24 h nach der ersten Einnahme, nach der letzten Einnahme (am Tag 14) und den Prozentsatz der Tage, an denen die Patienten frei von Sodbrennen waren.

Omeprazol Magnesium 20 mg war am Tag 1 und am Tag 14 signifikant wirksamer als Placebo bei den Personen, die für 24 Stunden frei von Sodbrennen waren ($P \leq 0.003$) und über die Gesamtdauer von 14 Tagen an den Tagen wirksamer, an denen die Patienten frei von Sodbrennen waren ($P < 0.001$).

Am Tag 1 der Behandlung waren nach Einnahme der ersten Dosis 49,7% der Patienten aus Studie 1 und 46,8% aus Studie 2 über 24 Stunden völlig frei von Sodbrennen (in den Placebo-Gruppen der Studien 1 und 2: 32,6% bzw. 32,1%).

Am Tag 14 der Behandlung waren 69,7% der Patienten aus Studie 1 und 73,0% aus Studie 2 über 24 Stunden völlig frei von Sodbrennen (in den Placebo-Gruppen der Studien 1 und 2: 42,7% bzw. 43,0%).

Über die gesamte Behandlungsdauer von 14 Tagen betrug der Prozentsatz der Tage an denen die Patienten völlig frei von Sodbrennen waren 64,4% in Studie 1 und 67,8% in Studie 2 (in den Placebo-Gruppen der

Studien 1 und 2: 39,4,7% bzw. 37,9%).

Die Wirksamkeit von 20 mg Omeprazol bei nächtlichem Sodbrennen war über alle 14 Tage signifikant höher als unter Placebo ($P < 0,001$).

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 Plasma-Konzentrationszeitkurve (AUC) von Omeprazol und nicht zur tatsächlichen Plasmakonzentration zu einem bestimmten Zeitpunkt.

Während der Therapie mit Omeprazol wurde keine Tachyphylaxie beobachtet.

Andere mit der Säurehemmung verbundene Wirkungen

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

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

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.

Bei Patienten, die mit PPI's (Protonenpumpenhemmern) wie Omeprazol über mindestens 3 Monate, in den meisten Fällen aber für 1 Jahr behandelt wurden, gab es Berichte von schwerer Hypomagnesiämie. Schwere Erscheinungsformen einer Hypomagnesiämie wie Müdigkeit, Tetanie, Delirium, Krämpfe, Schwindel und ventrikulärer Arrhythmie können auftreten. Die Symptome können schleichend beginnen und übersehen werden. Bei den meisten der betroffenen Patienten besserte sich die Hypomagnesiämie nach Zufuhr von Magnesium und Abbruch der Behandlung mit einem PPI (Protonenpumpenhemmer). Für Patienten, die voraussichtlich über einen längeren Zeitraum behandelt werden oder die PPIs (Protonenpumpenhemmer) gemeinsam mit Digoxin oder Arzneimitteln einnehmen, die Hypomagnesiämie verursachen können (z.B. Diuretika), soll die Messung des Magnesiumspiegels vor und in regelmäßigen Abständen während der PPI-Behandlung in Betracht gezogen werden.

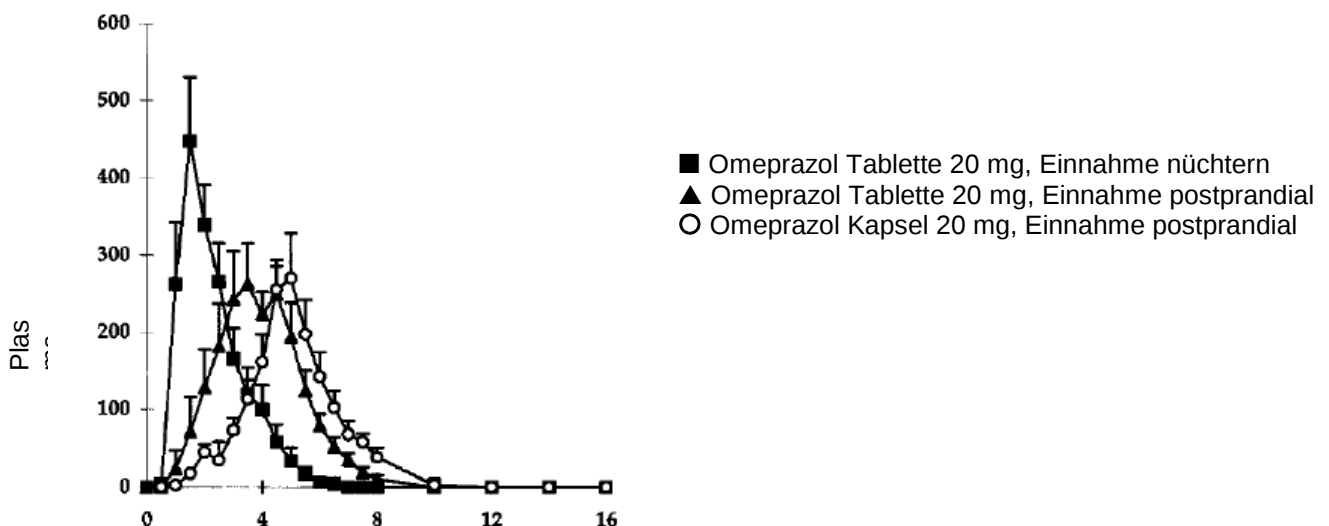
Während der Behandlung mit sekretionshemmenden Arzneimitteln steigt das Serumgastrin als Reaktion auf die verminderte Säuresekretion an. CgA steigt aufgrund der erniedrigten gastrischen Azidität ebenfalls an. Die erhöhten CgA-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen.

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.

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 bis 2 Stunden nach der Anwendung erreicht werden. Die Resorption findet im Dünndarm statt und ist normalerweise innerhalb von 3 - 6 Stunden abgeschlossen. Der Anwendungszeitpunkt und die gleichzeitige Nahrungsaufnahme haben 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. 65% an.



Zeit [Stunden]

Abbildung:

Durchschnittliche (+ sem) Plasmakonzentrationen nach Einnahme einer Einzeldosis von 20 mg Omeprazol als MUPS-Tablette nüchtern sowie einer Losec Kapsel und der MUPS-Tablette nach einer Mahlzeit (n=18). Die reduzierte Plasmakonzentration sowie die verzögerte Absorption zeigen den Unterschied zwischen postprandialer und Nüchterneinnahme. Das Ausmaß der Absorption bleibt davon unbeeinflusst. Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) wurde nach der postprandialen Einnahme der MUPS-Tablette im Vergleich zur Kapsel früher erreicht, zeigte im Wert aber keinen statistisch relevanten Unterschied.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen bei gesunden Probanden, denen oral 20 mg verabreicht wurden, betrug ca. 0,3 l/kg Körpergewicht. Omeprazol ist zu mehr als 95% an Plasmaprotein gebunden, vor allem an Albumin und α 1-Glykoproteinsäure. Demzufolge konzentriert es sich vorrangig in den Parietalzellen der Magenschleimhaut.

Metabolismus

Omeprazol wird beinahe vollständig durch das Cytochrom-P-450-System (CYP) metabolisiert, sodass so gut wie keine unveränderte Substanz eliminiert wird. 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 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. Daraus resultiert jedoch wahrscheinlich keine Substanzakkumulation von Bedeutung bei Omeprazol 20 mg täglich und eine Dosisanpassung scheint nicht von Nöten.

Ausscheidung

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.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Ältere Menschen

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In lebenslangen Studien an Ratten, die mit Omeprazol behandelt wurden, wurden gastrische ECL-Zell-Hyperplasien und Karzinoide beobachtet. Diese Veränderungen sind das Ergebnis einer andauernden ausgeprägten Hypergastrinämie infolge der Säurehemmung. Nach einer Therapie mit H_2 -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

Glycerolmonostearat,
Hydroxypropylcellulose,
Hypromellose,
Eisenoxid rot (E 172),
Magnesiumstearat,
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer,
mikrokristalline Cellulose,
synthetisches Paraffin,
Macrogol 6000,
Polysorbat 80,
Crospovidon,
Natriumstearyl fumarat,
Natriumhydroxid,
Zucker-Stärke-Pellets (Saccharose und Maisstärke),
Talkum,
Titandioxid (E 171),
Triethylcitrat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumblisterpackung.

Packungsgrößen: 7 und 14 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

Bayer Austria GesmbH, Herbststraße 6-10, 1160 Wien

8. Zulassungsnummer

129470

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

27. Juli 2010

10. Stand der Information

Oktober 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezeptfrei, apothekenpflichtig.