



**Datum:** 09.09.2010  
**Kontakt:** Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger  
**Abteilung:** Institut Pharmakovigilanz  
**Tel. / Fax:** +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207  
**E-Mail:** ulrike.rehberger@ages.at  
**Unser Zeichen:** 16c-100908-20398-A-PHV  
**Ihr Zeichen:**

**Betreff: Omeprazol – hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund der Anpassung an die Entscheidung der Europäischen Kommission vom 10. Juni 2010**

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der **Commission Decision C(2010)3894**, kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller rezeptpflichtigen Omeprazol - hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen.

**!!** Alle weiteren Änderungen, insbesondere die **Abschnitte 4.1, 4.2 und 5** der Fach- und Gebrauchsinformation betreffend, sind mit **dem Institut LCM** abzusprechen. **!!**

## **Fachinformation**

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen Omeprazol, substituierte Benzimidazole oder einen der sonstigen Bestandteile.

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

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Sofern beunruhigende Symptome (z. B. signifikanter unbeabsichtigter Gewichtsverlust, wiederholtes Erbrechen, Schluckstörungen, Bluterbrechen oder Teerstuhl) auftreten und der Verdacht auf ein Magengeschwür besteht oder ein Magengeschwür existiert, sollte eine Malignität ausgeschlossen werden, da die Behandlung Symptome mildern und die Diagnose verzögern kann. Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir und Protonenpumpenhemmern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die Kombination von Atazanavir mit einem Protonenpumpenhemmer als unvermeidbar beurteilt wird, werden engmaschige, klinische Kontrollen empfohlen (z. B. der Virusbelastung) in Kombination mit einer Erhöhung der Atazanavir-Dosis auf 400 mg mit 100 mg Ritonavir; 20 mg Omeprazol sollten nicht überschritten werden.





Wie alle säurehemmenden Arzneimittel kann Omeprazol die Absorption von Vitamin B<sub>12</sub> (Cyanocobalamin) aufgrund von Hypo- oder Achlorhydrie verringern. Dies sollte bei Patienten mit verringertem Körperspeicher oder Risikofaktoren für eine reduzierte Absorption von Vitamin B<sub>12</sub> unter Langzeittherapie beachtet werden.

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

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

(>Produkt< enthält Lactose. Patienten mit der seltenen, angeborenen Galactose-Unverträglichkeit, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht 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).

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

(>Produkt< (magensaftresistente Tabletten) enthalten Sucrose. 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.

#### *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.

#### 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 Schwangerschaft und Stillzeit**

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 die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen ergeben.

Omeprazol kann in der Schwangerschaft angewendet werden.

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 >Produkt< 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**

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
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Selten:	Leukopenie, Thrombozytopenie
Sehr selten:	Agranulozytose, Panzytopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Selten:	Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Fieber, angioneurotisches Ödem und anaphylaktische Reaktion/Schock
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Selten:	Hyponatriämie
Sehr selten:	Hypomagnesiämie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Gelegentlich:	Schlaflosigkeit
Selten:	Erregungszustände, Verwirrtheit, Depressionen
Sehr selten:	Aggressivität, Halluzinationen
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Häufig:	Kopfschmerzen
Gelegentlich:	Schwindel, Parästhesien, Schläfrigkeit
Selten:	Geschmacksveränderungen
<b>Augenerkrankungen</b>	
Selten:	Verschwommensehen
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Gelegentlich:	Vertigo
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Selten:	Bronchospasmen
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Häufig:	Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Blähungen, Übelkeit/Erbrechen
Selten:	Mundtrockenheit, Mundschleimhautentzündung, gastrointestinale Candidiasis

<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Gelegentlich:	Erhöhte Leberenzymwerte
Selten:	Hepatitis mit und ohne Gelbsucht
Sehr selten:	Leberversagen, Enzephalopathie bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Gelegentlich:	Dermatitis, Juckreiz, Hautausschlag, Urtikaria
Selten:	Haarausfall, Photosensibilität
Sehr selten:	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (TEN)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	
Selten:	Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen
Sehr selten:	Muskelschwäche
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Selten:	Interstitielle Nephritis
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Sehr selten:	Gynäkomastie
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Gelegentlich:	Unwohlsein, periphere Ödeme
Selten:	Vermehrtes Schwitzen

(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.)\*\*\*

#### **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.)\*

#### **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 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.)\*\*\*

- \* gilt für Hartkapseln und magensaftresistente Tabletten
- \*\* nur anführen wenn zutreffend
- \*\*\* gilt nur für Pulver zur Herstellung einer Injektions/Infusionslösung

Oben angeführte Textabschnitte (Core Safety Profile) stellen eine **Mindestanforderung** dar, zusätzliche nationale Hinweise in diesen Abschnitten sind zu belassen.