



Datum: 19.12.2013
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Abteilung: LCM/REGA
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207
E-Mail: ulrike.rehberger@ages.at
Unser Zeichen: 16c-131219-00001-A-PHV
Ihr Zeichen:

PHV-issue: rezeptfreie Omeprazol- hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung der PSURs im EU-HBD-Worksharing Projekt (Verfahrensnummer: NL/H/PSUR/0058/001) kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller rezeptfreien Omeprazol - hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen. Sollten diese bereits aufgenommen worden sein, betrachten Sie dieses Schreiben als gegenstandslos.

Fachinformation

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

[...]

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 <Produkt> einnehmen (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Menschen (> 65 Jahre alt)

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

[...]



4.3 Gegenanzeigen

[...]

Überempfindlichkeit gegen Omeprazol, 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.

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).

Interferenz mit Laboruntersuchungen

Ein erhöhter Chromogranin A (CgA) -Spiegel könnte die Untersuchung auf neuroendokrine Tumore beeinträchtigen. Um diese Beeinträchtigung zu vermeiden, soll die Behandlung mit Omeprazol mindestens 5 Tage vor der Bestimmung von CgA vorübergehend beendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

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.

[...]

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 soll bei älteren Patienten jedoch mit Vorsicht erfolgen. Die Digoxin-Spiegel sollen 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 mit Posaconazol und Erlotinib soll 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 wird, 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 Methotrexatspiegel 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>* <(siehe Abschnitt 4.3)>*

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-Konzentrationen im Serum führen.
[...]

4.6 Fertilität, 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 auf die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen ergeben. <Omeprazol kann in der Schwangerschaft angewendet werden.>*

Omeprazol wird in die Muttermilch abgegeben. 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 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 ($\geq 1/1\ 000$ 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).

| 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) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | |
| 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 |



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

[...]

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.

Wie alle säurehemmenden Arzneimittel kann Omeprazol die Absorption von Vitamin B₁₂ (Cyanocobalamin) aufgrund von Hypo- oder Achlorhydrie verringern. Dies soll 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 für 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.

Auch der CgA-Spiegel steigt aufgrund der erniedrigten Säurekonzentration im Magen an. Dieser Effekt auf den CgA Spiegel kann 5 Tage nach Beendigung der Therapie mit Protonenpumpenhemmern nicht mehr festgestellt werden (Siehe Abschnitt 4.4).

[...]

*Bitte nur anführen wenn zutreffend.

Oben angeführte Textabschnitte stellen eine Mindestanforderung dar, zusätzliche nationale Hinweise in diesen Abschnitten sind zu belassen.