

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Diklofenak/omeprazol PharmaSwiss 75 mg/20 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula s prirejenim sproščanjem vsebuje 75 mg natrijevega diklofenakata (25 mg v obliki gastrozistentnih pelet in 50 mg v obliki pelet s podaljšanim sproščanjem) ter 20 mg omeprazola (v obliki gastrozistentnih pelet).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapsula s prirejenim sproščanjem, trda

Podolgovate trde želatinske kapsule velikosti 1 z neprozornim rožnatim pokrovčkom in neprozornim rumenim telesom, napolnjene z belimi do svetlo rumenimi peletami.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Diklofenak/omeprazol PharmaSwiss je indicirano za simptomatsko zdravljenje revmatoidnega artritisa, osteoartritisa in ankilozirajočega spondilitisa pri bolnikih s tveganjem za razvoj razjede želodca in/ali dvanajstnika zaradi uporabe nesteroidnih protivnetnih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Odmerek je ena kapsula na dan (75 mg diklofenaka in 20 mg omeprazola).

Če z odmerjanjem enkrat na dan simptomi niso pod nadzorom, je treba režim zdravljenja spremeniti in preiti na zdravljenje z enim ali več alternativnimi zdravili. Bolnik lahko na dan vzame največ eno kapsulo zdravila Diklofenak/omeprazol PharmaSwiss, saj lahko sicer pride do prevelike izpostavljenosti omeprazolu.

Možnost pojava neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo zdravila najkrajši možen čas, potreben za obvladovanje simptomov (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Zdravljenje je treba nadaljevati do dosege ciljev zdravljenja pri posameznem bolniku. Učinke zdravljenja je treba redno nadzirati in zdravljenje prekiniti, če koristi zdravljenja niso dosežene.

Način uporabe

Zdravilo Diklofenak/omeprazol PharmaSwiss je treba pogoltniti celo, skupaj z izdatno količino tekočine.

Zdravilo Diklofenak/omeprazol PharmaSwiss je treba po možnosti jemati skupaj s hrano.

Posebne populacije

Bolniki z okvaro ledvic

Znano je, da se diklofenak v znatni meri izloča preko ledvic, zato pri bolnikih z okvaro ledvic obstaja večje tveganje za pojav toksičnih učinkov zdravila Diklofenak/omeprazol PharmaSwiss. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic je treba zdravilo Diklofenak/omeprazol PharmaSwiss uporabljati previdno, delovanje ledvic pa je treba skrbno nadzirati.

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je uporaba zdravila Diklofenak/omeprazol PharmaSwiss kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je treba zdravilo Diklofenak/omeprazol PharmaSwiss uporabljati previdno, delovanje jeter pa je treba skrbno nadzirati.

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je uporaba zdravila Diklofenak/omeprazol PharmaSwiss kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Starostniki (> 65 let)

Pri starostnikih obstaja večje tveganje za resne posledice neželenih učinkov. Če je uporaba nesteroidnega protivnetnega zdravila nujna, je treba uporabiti najmanjši še učinkovit odmerek, zdravljenje pa mora trajati najkrajši možen čas. Med zdravljenjem z nesteroidnim protivnetnim zdravilom je treba bolnika redno nadzirati glede pojava krvavitve v prebavilih (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija (≤ 18 let)

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Diklofenak/omeprazol PharmaSwiss pri otrocih ni priporočljiva.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilni učinkovini, substituirane benzimidazole ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Preobčutljivostne reakcije (npr. astma, urtikarija, angioedem ali rinitis) po predhodni uporabi ibuprofena, acetilsalicilne kisline ali drugih nesteroidnih protivnetnih zdravil.

Huda okvara jeter ali ledvic ali hudo srčno popuščanje (glejte poglavje 4.4).

Zadnje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

Aktivna peptična razjeda/krvavitev ali anamneza ponavljajoče se aktivne peptične razjede/krvavitve (dva ali več ločenih pojavov potrjene razjede ali krvavitve).

Anamneza krvavitve ali predrtja v prebavilih, povezanega s predhodnim zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Kot drugih zaviralcev protonske črpalke se tudi omeprazola ne sme uporabljati skupaj z nelfinavirjem (glejte poglavje 4.5).

Potrjeno kongestivno srčno popuščanje (razredi NYHA II–IV), ishemična bolezen srca, periferna arterijska bolezen in/ali možganskožilna bolezen.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Diklofenak (nesteroidna protivnetna zdravila)

Vsi bolniki

Možnost pojava neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najmanjšega učinkovitega odmerka najkrajši možen čas, potreben za obvladovanje simptomov (glejte poglavje 4.2 in tveganje za prebavila ter srce in ožilje v nadaljevanju tega poglavja).

Kot pri drugih nesteroidnih protivnetnih zdravilih se tudi pri uporabi diklofenaka lahko v redkih primerih pojavijo alergijske reakcije, vključno z anafilaktičnimi/anafilaktoidnimi reakcijami, in sicer že ob prvem stiku z zdravilom.

Zdravilo Diklofenak/omeprazol PharmaSwiss lahko zaradi svojih farmakodinamičnih lastnosti prikrije znake in simptome okužbe.

Sočasni uporabi zdravila Diklofenak/omeprazol PharmaSwiss in drugih nesteroidnih protivnetnih zdravil, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2, se je treba izogibati, saj o sinergističnih koristih ni nikakršnih dokazov, obstaja pa tveganje za pojav aditivnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.5).

Starostniki

Pri starostnikih je potrebna previdnost zaradi osnovnih zdravstvenih razlogov. Pri starostnikih so neželeni učinki nesteroidnih protivnetnih zdravil pogostejši, še posebej krvavitev in predrtnje v prebavilih, ki sta lahko usodna (glejte poglavje 4.2). Pri oslabeledih starostnikih in starostnikih z majhno telesno maso je priporočljiva uporaba najmanjšega še učinkovitega odmerka.

Bolezni dihal

Pri bolnikih z astmo, sezonskim alergijskim rinitisom, oteklino nosne sluznice (npr. nosnimi polipi), kronično obstruktivno pljučno boleznijo ali kroničnimi okužbami dihal (še posebej če so povezane s simptomi, podobnimi alergijskemu rinitisu) so reakcije na nesteroidna protivnetna zdravila, kot so poslabšanje astme (tako imenovana intoleranca za analgetike/analgetična astma), Quinckejev edem ali urtikarija, pogostejši kot pri ostalih bolnikih. Pri takšnih bolnikih je potrebna posebna previdnost (pripravljenost na takojšnje ukrepanje). Enako velja tudi za bolnike, ki so alergični na druge snovi in so predhodno imeli težave s kožnimi reakcijami, srbenjem ali urtikarijo.

Okvara srčno-žilnega sistema, ledvic in jeter

Pri bolnikih s pomembnimi dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni (npr. visokim krvnim tlakom, hiperlipidemijo, sladkorno boleznijo, pri kadilcih) se zdravljenje z diklofenakom lahko uvede le po skrbni presoji.

Ker se srčno-žilno tveganje zaradi diklofenaka lahko poveča s povečevanjem odmerka in trajanjem zdravljenja, je treba uporabiti najmanjši še učinkovit dnevni odmerek, zdravljenje pa mora trajati najkrajši možen čas. Potrebo bolnika po lajšanju simptomov in njegov odziv na zdravljenje je treba redno preverjati.

Stanje bolnikov z okvaro jeter se med zdravljenjem z diklofenakom lahko poslabša, zato je pri teh bolnikih potreben skrben zdravniški nadzor.

Kot pri uporabi drugih nesteroidnih protivnetnih zdravil se tudi pri zdravljenju z diklofenakom lahko zvišajo ravni jetrnih encimov. Med dolgotrajnim zdravljenjem z diklofenakom je iz previdnostnih razlogov treba redno nadzirati delovanje jeter. Če vrednosti jetrnih preiskav ostanejo nenormalne ali se poslabšajo, se pojavijo klinični znaki ali simptomi bolezni jeter ali druga stanja (npr. eozinofilija,

izpuščaj), je treba zdravljenje z diklofenakom prekiniti. Vnetje jeter se lahko pojavi brez prodromskih simptomov. Previdnost je potrebna pri bolnikih s hepatično porfirijo, saj lahko diklofenak sproži napad.

V povezavi z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil, vključno z diklofenakom, so poročali o zadrževanju tekočin in edemih. Posebna previdnost je tako potrebna pri bolnikih z okvaro srca ali ledvic, bolnikih z anamnezo visokega krvnega tlaka, starostnikov, bolnikih, ki se sočasno zdravijo z diuretiki ali zdravili, ki lahko pomembneje vplivajo na delovanje ledvic, in bolnikih s pomembnim pomanjkanjem zunajceličnega volumna zaradi katerega koli vzroka, na primer pred obsežnim kirurškim posegom ali po njem (glejte poglavje 4.3). Pri takšnih bolnikih je med zdravljenjem z diklofenakom iz previdnostnih razlogov priporočljivo nadzirati delovanje ledvic. Stanje se po prekinitvi zdravljenja običajno vrne na stanje pred zdravljenjem.

Uporaba nesteroidnega protivnetnega zdravila je lahko povezana z od odmerka odvisnim zmanjšanjem tvorbe prostaglandinov in odpovedjo ledvic. Največje tveganje obstaja pri bolnikih z okvaro ledvic, srca ali jeter, bolnikih, ki se zdravijo z diuretiki, in pri starostnikih. Pri teh bolnikih je treba nadzirati delovanje ledvic (glejte poglavje 4.3).

Srčno-žilni in možganskožilni učinki

Pri bolnikih z anamnezo visokega krvnega tlaka in/ali blagega do zmerne kongestivnega srčnega popuščanja sta potrebna ustrezno spremljanje in svetovanje, saj so v povezavi z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil poročali o zastajanju tekočin in edemih.

Podatki iz kliničnih preskušanj in epidemiološki podatki kažejo, da je uporaba diklofenaka, zlasti velikih odmerkov (150 mg na dan) in pri dolgotrajnem zdravljenju, lahko povezana z majhnim povečanjem tveganja za pojav arterijskih trombotičnih dogodkov (na primer miokardnega infarkta ali možganske kapi).

Pri bolnikih z nenadzorovanim visokim krvnim tlakom, kongestivnim srčnim popuščanjem, potrjeno ishemično boleznijo srca, periferno arterijsko boleznijo in/ali možganskožilno boleznijo se zdravljenje z diklofenakom lahko uvede le po skrbni presoji. Podobna presoja je potrebna tudi pred uvedbo dolgotrajnega zdravljenja pri bolnikih z dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni (npr. visok krvni tlak, hiperlipidemija, sladkorna bolezen, kajenje).

Krvavitve, razjede in predrtja v prebavilih

Pri uporabi vseh nesteroidnih protivnetnih zdravil so poročali o pojavu krvavitve, razjede ali predrtja v prebavilih, ki so lahko usodni. Pojavili so se v katerem koli času med zdravljenjem, z ali brez opozorilnih simptomov ali predhodnih resnih neželenih učinkov na prebavila.

Tveganje za pojav krvavitve, razjede ali predrtja v prebavilih je večje pri uporabi večjih odmerkov nesteroidnih protivnetnih zdravil, pri bolnikih z anamnezo razjede, še posebej če je bila povezana z zapleti, kot je krvavitev ali predrtje (glejte poglavje 4.3), in pri starostnikih. Pri teh bolnikih je treba zdravljenje uvesti z najmanjšim možnim odmerkom.

Bolniki z anamnezo neželenih učinkov na prebavila, še posebej starostniki, morajo zdravnika obvestiti o pojavu vseh neobičajnih simptomov v trebuhu (sploh o krvavitvi v prebavilih), še posebej v začetnem obdobju zdravljenja.

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, ki lahko povečajo tveganje za pojav razjede ali krvavitve, kot so peroralni kortikosteroidi, antikoagulansi, kot je varfarin, selektivni zaviralci privzema serotonina ali antiagregacijska zdravila, kot je acetilsalicilna kislina, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Če se pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Diklofenak/omeprazol PharmaSwiss, pojavita krvavitev ali razjeda v prebavilih, je treba zdravljenje prekiniti.

Pri bolnikih z anamnezo bolezni prebavil (ulceroznega kolitisa, Crohnove bolezni) je treba nesteroidna protivnetna zdravila uporabljati previdno, saj se takšna stanja lahko poslabšajo (glejte poglavje 4.8).

Sistemski eritematozni lupus in mešana bolezen vezivnega tkiva

Pri bolnikih s sistemskim eritematoznim lupusom in mešano boleznijo vezivnega tkiva je tveganje za aseptični meningitis lahko večje (glejte poglavje 4.8).

Učinki na kožo

V povezavi z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil so zelo redko poročali o pojavu hudih kožnih reakcij. Nekatere od njih so bile usodne. Poročila vključujejo ekfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom in toksično epidermalno nekrolizo (glejte poglavje 4.8). Kaže, da je tveganje za pojav tovrstnih reakcij pri bolnikih največje v uvodnem obdobju zdravljenja. Večina reakcij se je pojavila v prvem mesecu zdravljenja. Ob prvem pojavu kožnega izpuščaja, sprememb na sluznicah ali katerega koli drugega znaka preobčutljivosti, je treba zdravljenje z zdravilom Diklofenak/omeprazol PharmaSwiss prekiniti.

Plodnost pri ženskah

Zdravilo Diklofenak/omeprazol PharmaSwiss lahko škodljivo vpliva na plodnost žensk, zato njegova uporaba pri ženskah, ki želijo zanositi, ni priporočljiva.

Pri ženskah, ki imajo težave z zanositvijo ali so v postopku preiskav zaradi neplodnosti, je treba presoditi o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Diklofenak/omeprazol PharmaSwiss.

Hematološki učinki

Kot druga nesteroidna protivnetna zdravila lahko tudi zdravilo Diklofenak/omeprazol PharmaSwiss reverzibilno zavre agregacijo trombocitov.

Omeprazol

V primeru pojava katerega koli alarmantnega simptoma (npr. znatne nenamerne izgube telesne mase, ponavljajočega se bruhanja, disfagije, hematemeze ali melene) in v primeru želodčne razjede ali suma nanjo je treba izključiti maligno obolenje, saj zdravljenje lahko ublaži simptome takšnega obolenja in prepreči pravočasno diagnosticiranje.

Sočasna uporaba atazanavirja in zaviralcev protonske črpalke ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5). Če je zdravljenje z atazanavirjem v kombinaciji z zaviralcem protonske črpalke po presoji zdravnika nujno potrebno, priporočamo skrben klinični nadzor (npr. virusno breme) in povečanje odmerka atazanavirja na 400 mg v kombinaciji s 100 mg ritonavirja. Odmerek omeprazola ne sme biti večji od 20 mg.

Kot vsa zdravila, ki zavirajo izločanje kisline, lahko tudi omeprazol zaradi hipoklorhidrije ali aklorhidrije zmanjša absorpcijo vitamina B₁₂ (cianokobalamina). To je treba upoštevati pri dolgotrajnem zdravljenju bolnikov z zmanjšanimi telesnimi zalogami vitamina B₁₂ ali z dejavniki tveganja za zmanjšano absorpcijo vitamina B₁₂.

Omeprazol je zaviralec CYP2C19. Pri uvedbi in koncu zdravljenja z omeprazolom je treba upoštevati možnost medsebojnega delovanja z zdravili, ki se presnavljajo s CYP2C19. Poročali so o medsebojnem delovanju med klopidoogrelom in omeprazolom (glejte poglavje 4.5). Klinični pomen te interakcije ni znan. Sočasna uporaba omeprazola in klopidoogrela iz previdnostnih razlogov ni priporočljiva.

Pri bolnikih, ki so se z zaviralci protonске črpalke, kot je omeprazol, zdravili najmanj tri mesece, v večini primerov pa eno leto, so poročali o pojavu hude hipomagneziemije. Pojavijo se lahko resni znaki hipomagneziemije, kot so utrujenost, tetanija, delirij, krči, omotica in ventrikularna aritmija, vendar pa je njihov začetek lahko pritažen in se jih zato lahko spregleda. Pri večini prizadetih bolnikov se hipomagneziemija izboljša po nadomeščanju magnezija in prekinitvi zdravljenja z zaviralcem protonске črpalke. Pri bolnikih, pri katerih se predvideva dolgotrajno zdravljenje, ali bolnikih, ki jemljejo zaviralce protonске črpalke skupaj z digoksinom ali zdravili, ki lahko povzročijo hipomagneziemijo (npr. diuretiki), mora zdravnik razmisliti o določanju ravni magnezija pred uvedbo zdravljenja z zaviralcem protonске črpalke in v rednih presledkih med zdravljenjem.

Zaviralci protonске črpalke, še posebej če se jih uporablja v velikih odmerkih in daljši čas (> 1 leto), lahko zmerno povečajo tveganje za zlom kolka, zapestja in hrbtenice, predvsem pri starostnikih ali ob prisotnosti drugih znanih dejavnikov tveganja. Opazovalne študije kažejo, da lahko zaviralci protonске črpalke celokupno tveganje za zlome povečajo za od 10 do 40 %. To povečanje je deloma lahko tudi posledica drugih dejavnikov tveganja. Bolnike s tveganjem za osteoporozo je treba zdraviti v skladu z veljavnimi kliničnimi smernicami, poskrbeti pa je treba tudi za zadosten vnos vitamina D in kalcija.

Subakutni kožni eritematozni lupus

Zaviralci protonске črpalke so povezani z zelo redkimi primeri subakutnega kožnega eritematoznega lupusa. V primeru pojava sprememb, še posebej na predelih kože, izpostavljenih soncu, in sočasne bolečine v sklepih, mora bolnik nemudoma poiskati zdravniško pomoč. Zdravnik mora presoditi o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Diklofenak/omeprazol PharmaSwiss. V primeru pojava subakutnega kožnega eritematoznega lupusa pri predhodnem zdravljenju z zaviralcem protonске črpalke se lahko poveča tveganje za pojav subakutnega kožnega eritematoznega lupusa pri naslednji uporabi drugih zaviralcev protonске črpalke.

Pri zdravljenju z zaviralci protonске črpalke se lahko nekoliko poveča tveganje za okužbe prebavil z bakterijami, kot so *Salmonella* in *Campylobacter* (glejte poglavje 5.1).

V primeru dolgotrajnega zdravljenja, še posebej če zdravljenje presega obdobje 1 leta, je treba bolnike redno nadzirati.

Vpliv na laboratorijske preiskave

Zvišana raven kromogranina A (CgA) lahko ovira preiskave glede nevroendokrinih tumorjev. Da bi to preprečili, je treba vsaj 5 dni pred meritvami CgA prekiniti zdravljenje z omeprazolom (glejte poglavje 5.1). Če se ravni CgA in gastrina po začetnem merjenju ne vrmeta v referenčno območje, je treba meritve ponoviti 14 dni po prekinitvi zdravljenja z zaviralcem protonске črpalke.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Diklofenak (nesteroidna protivnetna zdravila)

Drugi analgetiki, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2

Izogibajte se sočasni uporabi dveh nesteroidnih protivnetnih zdravil ali več (vključno z acetilsalicilno kislino), saj se v tem primeru lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).

Diuretiki in antihipertenzivi

Diuretčni in antihipertenzivni učinek se lahko zmanjšata.

Pri sočasnem zdravljenju je potrebna previdnost. Pri bolnikih, še posebej pri starostnikih, je treba nadzirati vrednost krvnega tlaka. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani. Po uvedbi sočasnega zdravljenja je treba ovrednotiti delovanje ledvic, ki ga je občasno treba nadzirati tudi med zdravljenjem, še posebej pri bolnikih, ki se zdravijo z diuretiki in zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE), saj pri njih obstaja večje tveganje za pojav toksičnih učinkov za ledvice.

Diuretiki lahko povečajo tveganje za pojav nefrotoksičnih učinkov nesteroidnih protivnetnih zdravil. Pri sočasnem zdravljenju z diuretiki, ki varčujejo s kalijem, se lahko povečajo ravni kalija v serumu, zato je treba kalij nadzirati.

Digoksin

Koncentracije digoksina v plazmi se lahko povečajo, zato je priporočljivo nadzirati ravni digoksina v serumu.

Srčni glikozidi

Nesteroidna protivnetna zdravila lahko poslabšajo srčno popuščanje, zmanjšajo hitrost glomerulne filtracije (GFR) in povečajo ravni glikozidov v plazmi.

Litij

Izločanje litija se lahko zmanjša, zato je priporočljivo nadzirati ravni litija v serumu.

Metotreksat

Previdnost je potrebna pri uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil in metotreksata, če se jih uporablja z manj kot 24-urnim vmesnim presledkom.

Diklofenak lahko zavre ledvični tubulni očistek metotreksata. Ravni metotreksata se tako lahko povečajo, kar lahko privede do pojava toksičnih učinkov.

Ciklosporin

Večje tveganje za pojav toksičnih učinkov za ledvice. Diklofenak je treba uporabljati v manjših odmerkih kot pri bolnikih, ki se ne zdravijo s ciklosporinom.

Mifepriston

Nesteroidna protivnetna zdravila lahko zmanjšajo učinek mifepristona, zato se jih ne sme uporabljati od 8 do 12 dni po uporabi mifepristona.

Kortikosteroidi

Večje tveganje za pojav razjede ali krvavitve v prebavilih (glejte poglavje 4.4).

Antikoagulansi in antiagregacijska zdravila

Pri sočasnem zdravljenju se lahko poveča tveganje za pojav krvavitve, zato je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4). Klinične študije sicer niso pokazale, da bi diklofenak vplival na delovanje antikoagulantov, vendar pa obstajajo poročila o večjem tveganju za pojav krvavitve pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili z diklofenakom in antikoagulansi. Takšne bolnike je treba skrbno nadzirati.

Kinolonski antibiotiki

Podatki iz raziskav na živalih kažejo, da lahko nesteroidna protivnetna zdravila povečajo tveganje za pojav krčev, povezanih z uporabo kinolonskih antibiotikov. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili in kinoloni, je tveganje za nastanek krčev lahko večje.

Selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI-ji)

Večje tveganje za pojav krvavitve v prebavilih (glejte poglavje 4.4).

Takrolimus

Pri sočasni uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil in takrolimusa se lahko poveča tveganje za pojav toksičnih učinkov za ledvice.

Zidovudin

Pri sočasni uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil in zidovudina obstaja večje tveganje za pojav hematološke toksičnosti. Obstajajo dokazi o večjem tveganju za pojav hemartroz in hematomov pri HIV(+) bolnikih s hemofilijo, ki se sočasno zdravijo z zidovudinom in ibuprofenom.

Fenitoin

Ravni fenitoina se lahko povečajo, zato je priporočljivo nadzirati koncentracije fenitoina v plazmi.

Holestipol in holestiramin

Ti učinkovini lahko zakasnila ali zmanjšata obseg absorpcije, zato je priporočljivo, da se diklofenak uporablja vsaj eno uro pred ali od 4 do 6 ur po uporabi holestipola ali holestiramina.

Močni zaviralci CYP2C9

Pri sočasni uporabi diklofenaka in močnih zaviralcev CYP2C9 (kot sta sulfinpirazon in vorikonazol) je potrebna previdnost. Zaradi zaviranja presnove diklofenaka se največje plazemske koncentracije in izpostavljenost diklofenaku lahko pomembno povečajo.

Antidiabetiki

Klinične študije so pokazale, da se diklofenak lahko uporablja sočasno s peroralnimi antidiabetiki, ne da bi vplival na njihov klinični učinek. Vendar pa obstajajo posamezna poročila o hipoglikemičnih in hiperglikemičnih učinkih, zaradi katerih je bilo treba prilagoditi odmerke antidiabetika pri sočasni uporabi z diklofenakom. Pri sočasnem zdravljenju je iz previdnostnih razlogov priporočljivo nadzirati ravni glukoze v krvi.

Omeprazol

Vpliv omeprazola na farmakokinetiko drugih zdravilnih učinkovin

Zdravilne učinkovine, katerih absorpcija je odvisna od vrednosti pH

Med zdravljenjem z omeprazolom lahko zmanjšana kislost v želodcu poveča ali zmanjša absorpcijo zdravilnih učinkovin, katerih absorpcija je odvisna od vrednosti pH želodčne vsebine.

Nelfinavir, atazanavir

Pri sočasni uporabi z omeprazolom se ravni nelfinavirja in atazanavirja v plazmi zmanjšajo.

Sočasna uporaba omeprazola in nelfinavirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri sočasni uporabi omeprazola (40 mg enkrat na dan) se je povprečna izpostavljenost nelfinavirju zmanjšala za približno 40 %, povprečna izpostavljenost farmakološko aktivnemu presnovku M8 pa za približno od 75 do 90 %. Mehanizem medsebojnega delovanja morda vključuje tudi zavrtje CYP2C19.

Sočasna uporaba omeprazola in atazanavirja ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Pri sočasni uporabi omeprazola (40 mg enkrat na dan) in 300 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja se je izpostavljenost atazanavirju pri zdravih prostovoljcih zmanjšala za 75 %. S povečanjem odmerka atazanavirja na 400 mg vpliva omeprazola na izpostavljenost atazanavirju ni bilo mogoče izravnati. Pri sočasni uporabi omeprazola (20 mg enkrat na dan) in 400 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja se je izpostavljenost atazanavirju pri zdravih prostovoljcih zmanjšala za približno 30 % v primerjavi z uporabo 300 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja enkrat na dan.

Digoksin

Pri sočasni uporabi omeprazola (20 mg na dan) in digoksina se je biološka uporabnost digoksina pri zdravih osebah povečala za 10 %. O toksičnih učinkih digoksina so poročali redko. Kljub temu pa je previdnost potrebna v primeru uporabe velikih odmerkov omeprazola pri starostnikih. V takšnih okoliščinah je treba pogosteje nadzirati terapevtske ravni digoksina.

Klopidogrel

V navzkrižni klinični študiji so 5 dni uporabljali samo klopidogrel (polnilni odmerek 300 mg, nato pa v odmerku 75 mg/dan) oziroma klopidogrel v kombinaciji z omeprazolom (80 mg sočasno s klopidogrelom). Pri sočasni uporabi klopidogrela in omeprazola se je izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogrela zmanjšala za 46 % (1. dan) oziroma 42 % (5. dan). Pri sočasni uporabi klopidogrela in omeprazola se je povprečno zavrtje agregacije trombocitov zmanjšalo za 47 % (24 ur) oziroma 30 % (5. dan). Izsledki druge študije kažejo, da uporaba klopidogrela in omeprazola ob različnih časih ne prepreči medsebojnega delovanja, ki je verjetno posledica zavrtja CYP2C19 z

omeprazolom. Izsledki opazovalnih in kliničnih študij o kliničnih posledicah te farmakokinetične/farmkodinamične interakcije v povezavi z večjimi kardiovaskularnimi dogodki niso konsistentni. Sočasna uporaba omeprazola in klopidogrela iz previdnostnih razlogov tako ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Druge zdravilne učinkovine

Absorpcija posakonazola, erlotiniba, ketokonazola in itrakonazola se pomembno zmanjša, kar lahko vpliva na njihovo klinično učinkovitost. Sočasni uporabi posakonazola in erlotiniba se je treba izogibati.

Zdravilne učinkovine, ki se presnavljajo s CYP2C19

Omeprazol je zmeren zaviralec CYP2C19, ki je glavni presnovni encim omeprazola. Posledično se lahko zmanjša presnova sočasno uporabljenih zdravilnih učinkovin, ki se prav tako presnavljajo s CYP2C19, sistemska izpostavljenost tem učinkovinam pa se poveča. Primeri takšnih zdravil so R-varfarin in drugi antagonisti vitamina K, cilostazol, diazepam in fenitoin.

Cilostazol

V navzkrižni študiji se je pri uporabi omeprazola v 40-mg odmerkih pri zdravih osebah vrednost C_{max} cilostazola povečala za 18 %, vrednost AUC pa za 26 %. Vrednost C_{max} enega od aktivnih presnovkov cilostazola se je povečala za 29 %, vrednost AUC pa za 69 %.

Fenitoin

Prva dva tedna po uvedbi zdravljenja z omeprazolom je priporočljivo nadzirati koncentracijo fenitoina v plazmi. V primeru prilagoditve odmerka fenitoina je treba z nadziranjem vrednosti nadaljevati in po koncu zdravljenja odmerke fenitoina ponovno prilagoditi.

Neznani mehanizem

Sakvinavir

Pri sočasni uporabi omeprazola in sakvinavirja/ritonavirja so se ravni sakvinavirja v plazmi povečale za približno 70 %, kar pa so bolniki, okuženi z virusom HIV, dobro prenašali.

Takrolimus

Pri sočasni uporabi z omeprazolom so poročali o povečanju ravni takrolimusa v serumu. Koncentracije takrolimusa in delovanje ledvic (kreatininski očistek) je treba pogosteje nadzirati, odmerek takrolimusa pa po potrebi prilagoditi.

Metotreksat

Pri sočasni uporabi z zaviralci protonske črpalke so pri posameznih bolnikih poročali o povečanju ravni metotreksata. Pri uporabi velikih odmerkov metotreksata je treba presoditi o začasni prekinitvi zdravljenja z omeprazolom.

Vpliv drugih zdravilnih učinkovin na farmakokinetiko omeprazola

Zaviralci CYP2C19 in/ali CYP3A4

Ker se omeprazol presnavlja s CYP2C19 in CYP3A4, lahko zdravilne učinkovine, ki zavirajo CYP2C19 ali CYP3A4 (npr. klaritromicin in vorikonazol), povečajo ravni omeprazola v serumu, kar je posledica počasnejše presnove omeprazola. Pri sočasni uporabi vorikonazola se je izpostavljenost omeprazolu povečala za več kot dvakrat. Ker bolniki velike odmerke omeprazola dobro prenašajo, odmerek omeprazola običajno ni treba prilagoditi. O prilagoditvi odmerka pa je treba presoditi pri bolnikih s hudo okvaro jeter in bolnikih, ki potrebujejo dolgotrajno zdravljenje.

Induktorji CYP2C19 in/ali CYP3A4

Zdravilne učinkovine, ki inducirajo CYP2C19 in/ali CYP3A4 (kot sta rifampicin in šentjanževka), lahko zmanjšajo ravni omeprazola v serumu, kar je posledica hitrejše presnove omeprazola.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Diklofenak

Nosečnost

Zavrtje sinteze prostaglandinov lahko škodljivo vpliva na nosečnost in/ali razvoj zarodka/plodu. Podatki iz epidemioloških študij kažejo, da se pri uporabi zaviralca sinteze prostaglandinov med zgodnjim obdobjem nosečnosti poveča tveganje za splav, pojav srčnih malformacij in gastroshize. Absolutno tveganje za pojav srčno-žilnih okvar se je z manj kot 1 % povečalo do približno 1,5 %. Menijo, da se tveganje povečuje z odmerkom in trajanjem zdravljenja. Pri živalih se je zaradi uporabe zaviralca sinteze prostaglandinov povečala stopnja predimplantacijskih in poimplantacijskih izgub ter smrtnost zarodkov in plodov.

Poleg tega pa so pri živalih, ki so prejemale zaviralec sinteze prostaglandinov med obdobjem organogeneze, poročali tudi o povečani pojavnosti različnih malformacij, vključno s srčno-žilnimi. V prvem in drugem trimesečju nosečnosti se diklofenak ne sme uporabljati, če to ni nujno potrebno. Če diklofenak uporablja ženska, ki poskuša zanositi, ali ženska v prvem ali drugem trimesečju nosečnosti, mora biti odmerek čim manjši, zdravljenje pa mora trajati čim krajši čas.

V tretjem trimesečju nosečnosti lahko vsak od zaviralcev sinteze prostaglandinov pri plodu povzroči:

- toksičnost za srce in pljuča (s prezgodnjim zaprtjem arterioznega duktusa in pljučno hipertenzijo),
- poslabšanje delovanja ledvic, ki lahko napreduje do odpovedi ledvic z oligohidramnijem, pri materi in otroku, ob koncu nosečnosti pa:
 - antiagregacijski učinek, ki se lahko pojavi celo pri zelo majhnih odmerkih in ima za posledico možno podaljšanje časa krvavitve,
 - zavrtje krčenja maternice, s posledično zakasnelim ali podaljšanim porodom.

Posledično je uporaba zdravila Diklofenak/omeprazol PharmaSwiss v tretjem trimesečju nosečnosti kontraindicirana.

Dojenje

Izsledki maloštevilnih študij, ki so do sedaj na voljo, kažejo, da se nesteroidna protivnetna zdravila lahko izločajo v materino mleko v zelo majhnih koncentracijah. Pri bolnicah, ki dojijo, se je treba uporabiti nesteroidnih protivnetnih zdravil izogibati.

Plodnost

Glejte poglavje 4.4

Omeprazol

Nosečnost

Rezultati treh prospektivnih epidemioloških študij (več kot 1.000 izpostavljenih nosečnosti) ne kažejo neželenih učinkov omeprazola na nosečnost ali na zdravje plodu/novorojenca. Omeprazol se sme uporabljati med nosečnostjo.

Dojenje

Omeprazol se izloča v materino mleko, vendar se pri uporabi terapevtskih odmerkov ne pričakuje učinkov na dojenega otroka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Pri uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil se lahko pojavijo neželeni učinki, kot so omotica, zaspanost, utrujenost, motnje vida, vrtoglavica, somnolenca ali druge motnje osrednjega živčevja. Pri uporabi omeprazola se lahko pojavijo omotica in motnje vida (glejte poglavje 4.8). V primeru pojava teh neželenih učinkov bolnik ne sme voziti vozil ali upravljati s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Diklofenak

V primeru pojava resnih neželenih učinkov je treba zdravljenje z zdravilom Diklofenak/omeprazol PharmaSwiss ukiniti.

Najpogosteje so poročali o neželenih učinkih, ki so bili povezani s prebavili.

V tabeli v nadaljevanju so navedeni neželeni učinki diklofenaka iz kliničnih preskušanj in na osnovi epidemioloških podatkov.

Pogostnost neželenih učinkov je navedena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	levkopenija, nevtropenija, trombocitopenija, hemolitična anemija, aplastična anemija, agranulocitoza	zelo redki
Bolezni imunskega sistema	nespecifične alergijske reakcije, anafilaktoidne reakcije (vključno s hipotenzijo in šokom) in anafilaksija reaktivnost dihal, ki vključuje astmo, poslabšanje astme, bronhospazem ali dispnejo	redki
	angioedem, angionevrotični edem (vključno z edemom obraza)	zelo redki
Psihiatrične motnje	depresija, dezorientiranost, nespečnost, razdražljivost, psihotične reakcije, nočne more	zelo redki
Bolezni živčevja	glavobol, omotica	pogosti
	somnolenca	redki
	motnje spomina, parestezija, aseptični meningitis (še posebej pri bolnikih z obstoječimi avtoimunskimi boleznimi, kot sta sistemski eritematozni lupus in mešana bolezen vezivnega tkiva) s simptomi, kot so rigidnost vratu, glavobol, navzea, bruhanje, zvišana telesna temperatura ali dezorientiranost zmedenost, halucinacije, splošno slabo počutje, utrujenost, zaspanost, motnje čuta za okušanje, tremor, krči, tesnoba, cerebrovaskularni inzult	zelo redki

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost
Očesne bolezni	motnje vida (zamegljen vid), dvojni vid, optični nevritis	zelo redki
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vrtoглаvica	pogosti
	okvara sluha, tinitus	zelo redki
Srčne bolezni	edem	redki
	visok krvni tlak, angiitis, palpitacije, bolečina v prsnem košu, srčno popuščanje	zelo redki
Žilne bolezni	manjše povečanje tveganja za arterijske trombotične dogodke (na primer miokardni infarkt ali možgansko kap)	zelo redki
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	astma (vključno z dispnejo)	redki
	pljučnica	zelo redki
Bolezni prebavil	navzea, bruhanje, driska, dispepsija, bolečina v trebuhu, flatulenca, anoreksija	pogosti
	gastritis, hematemeza, hemoragična driska, melena, razjeda v prebavilih (s krvavitvijo ali predrtjem ali brez), peptična razjeda, predrtje ali krvavitev v prebavilih, ki sta lahko usodna, še posebej pri starostnikih	redki
	poslabšanje kolitisa in Crohnove bolezni, zaprtost, ulcerozni stomatitis, vnetje jezika, bolezen požiralnika, diafragmi podobne strikture v črevesu, pankreatitis	zelo redki
	ishemični kolitis	neznana
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišanje ravni aminotransferaz	pogosti
	zlatenica, nenormalno delovanje jeter, hepatitis (fulminantno v posameznih primerih)	redki
	nekroza jeter, odpoved jeter	zelo redki
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	pogosti
	urtikarija	redki
	fotosenzitivnost, kožni izbruhi, bulozni izbruhi, ekcem, multififormni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom), izpadanje las, ekfoliativni dermatitis, purpura, alergijska purpura, srbenje	zelo redki
Bolezni sečil	nefrotoksičnost v različnih oblikah, vključno z intersticijskim nefritisom, proteinurijo, ledvično papilarno nekrozo, nefrotskim sindromom, akutno odpovedjo ledvic, motnjami v sečilih (npr. hematurija)	zelo redki

Podatki iz kliničnih preskušanj in epidemiološki podatki kažejo, da je uporaba diklofenaka, zlasti velikih odmerkov (150 mg na dan) in pri dolgotrajnem zdravljenju, lahko povezana s povečanim tveganjem za pojav arterijskih trombotičnih dogodkov (npr. miokardnega infarkta ali možganske kapi) (glejte poglavji 4.3 Kontraindikacije in 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Omeprazol

Najpogostejši neželeni učinki (pri 1–10 % bolnikov) so glavobol, bolečina v trebuhu, zaprtost, driska, flatulenca in navzea/bruhanje.

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali ali nanje sumili v kliničnih preskušanjih ali med uporabo omeprazola v obdobju trženja. Nobeden od neželenih učinkov ni bil odvisen od odmerka. Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti in organskem sistemu. Kategorije pogostnosti so opredeljene v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	levkopenija, trombocitopenija	redki
	agranulocitoza, pancitopenija	zelo redki
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije, npr. zvišana telesna temperatura, angioedem in anafilaktična reakcija/šok	redki
Presnovne in prehranske motnje	hiponatriemija	redki
	hipomagneziemija, huda hipomagneziemija lahko povzroči hipokalcemijo	neznana
Psihiatrične motnje	nespečnost	občasni
	agitacija, zmedenost, depresija	redki
	agresija, halucinacije	zelo redki
Bolezni živčevja	glavobol	pogosti
	omotica, parestezija, somnolenca	občasni
	motnje čuta za okušanje	redki
Očesne bolezni	zamegljen vid	redki
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vrtočlavica	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	bronhospazem	redki
Bolezni prebavil	bolečina v trebuhu, zaprtost, driska, flatulenca, navzea/bruhanje, polipi fundičnih žlez (benigni)	pogosti
	suha usta, stomatitis, gastrointestinalna kandidoza	redki
	mikroskopski kolitis	neznana
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišana raven jetrnih encimov	občasni
	hepatitis z zlatenico ali brez nje	redki
	odpoved jeter, encefalopatija pri bolnikih z že prisotno boleznijo jeter	zelo redki
Bolezni kože in podkožja	dermatitis, srbenje, izpuščaji, urtikarija	občasni
	alopecija, fotosenzitivnost	redki
	multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza	zelo redki
	subakutni kožni eritematozni lupus (glejte poglavje 4.4)	neznana
Bolezni sečil	intersticijski nefritis	redki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zlom kolka, zapestja ali hrbtenice	občasni
	bolečina v sklepih, bolečina v mišicah	redki
	oslabelost mišic	zelo redki
Motnje reprodukcije in dojk	ginekomastija	zelo redki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	splošno slabo počutje, periferni edem	občasni
	čezmerno znojenje	redki

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Diklofenak

Simptomi

Simptomi vključujejo glavobol, navzeo, bruhanje, bolečino v predelu epigastrija, krvavitev v prebavilih, redkeje drisko, dezorientiranost, ekscitacijo, komo, zaspanost, omotico, tinitus, omedlevico in občasno krče. V primeru hujše zastrupitve lahko pride tudi do akutne odpovedi ledvic in okvare jeter.

Zdravljenje

Zdravljenje akutne zastrupitve z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili v glavnem obsega podporne ukrepe in simptomatsko zdravljenje. V eni uri po zaužitju potencialno toksične količine pride v poštev uporaba aktivnega oglja. Pri odraslih, ki so prevelik odmerek, ki bi lahko ogrozil življenje, zaužili pred manj kot eno uro, alternativno pride v poštev izpraznitev želodca.

Zagotoviti je treba dobro izločanje urina.

Skrbno je treba nadzirati delovanje ledvic in jeter.

Bolnike je treba nadzirati še vsaj štiri ure po zaužitju potencialno toksične količine.

Pogoste ali dolgotrajne krče je treba zdraviti z intravensko aplikacijo diazepama.

Drugi ukrepi so odvisni od kliničnega stanja bolnika. Specifično zdravljenje, kot je forsirana diureza, dializa ali hemoperfuzija, pri odstranjevanju nesteroidnih protivnetnih zdravil zaradi njihove močne vezave na plazemske proteine in obsežne presnove verjetno ne bo koristno.

V primeru zapletov, kot so hipotenzija, odpoved ledvic, konvulzije, gastrointestinalne motnje in depresija dihanja, je treba uvesti podporne ukrepe in simptomatsko zdravljenje.

Omeprazol

O učinkih prevelikega odmerjanja omeprazola pri človeku je malo informacij. V literaturi je opisana uporaba odmerkov do 560 mg, pridobljena pa so bila tudi posamezna poročila o uporabi enkratnih peroralnih odmerkov do 2.400 mg omeprazola (kar je 120-kratnik običajnega priporočenega odmerka za klinično uporabo). Poročali so o navzei, bruhanju, omotici, bolečini v trebuhu, driski in glavobolu. Pri posameznih bolnikih so poročali tudi o apatiji, depresiji in zmedenosti.

Simptomi so bili prehodni, o resnih izidih pa niso poročali. Hitrost izločanja se z naraščanjem odmerkov ni spremenila (kinetika prvega reda). Po potrebi je treba uvesti simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: derivati očetne kisline in sorodne učinkovine, oznaka ATC: M01AB55 (diklofenak, kombinacije)

Diklofenak

Diklofenak je nesteroidna protivnetna učinkovina z izrazitimi analgetičnimi/protivnetnimi lastnostmi. Je zaviralec sinteze prostaglandinov (ciklooksigenaze).

Omeprazol

Mehanizem delovanja

Omeprazol, ki je racemna mešanica dveh enantiomerov, zmanjša izločanje želodčne kisline z zelo usmerjenim mehanizmom delovanja. Je specifičen zaviralec kislinske črpalke v parietalnih celicah. Deluje hitro in pri odmerjanju enkrat na dan omogoča nadzor z reverzibilnim zavrtjem izločanja želodčne kisline.

Omeprazol je šibka baza. V močno kislem okolju znotrajceličnih kanalčkov v parietalnih celicah se koncentrira in pretvori v aktivno obliko ter zavira encim H^+K^+ -ATPazo – kislinsko črpalko. Ta učinek na zadnjo stopnjo nastajanja želodčne kisline je odvisen od odmerka in omogoča izredno učinkovito zavrtje bazalnega in stimuliranega izločanja kisline, ne glede na dražljaj.

Farmakodinamični učinki

Vse opažene farmakodinamične učinke je mogoče pojasniti z učinkom omeprazola na izločanje kisline.

Vpliv na izločanje želodčne kisline

Peroralna uporaba omeprazola enkrat na dan omogoča hitro in učinkovito zavrtje izločanja želodčne kisline podnevi in ponoči. Največji učinek je dosežen po 4 dneh zdravljenja. Z odmerkom 20 mg omeprazola se pri bolnikih z razjedo na dvanajstniku nato ohrani povprečno vsaj 80 % zmanjšanje 24-urne želodčne kislosti. Povprečno zmanjšanje največjega izločanja kisline po stimulaciji s pentagastrinom 24 ur po uporabi zdravila je približno 70 %.

Peroralna uporaba 20 mg omeprazola pri bolnikih z razjedo na dvanajstniku ohrani želodčni $pH \geq 3$ v povprečju 17 ur 24-urnega obdobja.

Omeprazol zmanjša izločanje kisline in kislost v želodcu in tako pri bolnikih z gastroezofagealno reflukšno boleznijo od odmerka odvisno zmanjša/normalizira izpostavljenost požiralnika kislini.

Zavrtje izločanja kisline je povezano s površino pod krivuljo plazemske koncentracije omeprazola v odvisnosti od časa (AUC) in ne z dejansko koncentracijo v plazmi ob določenem času.

Med zdravljenjem z omeprazolom niso poročali o tahifilaksiji.

Drugi učinki, povezani z zavrtjem kisline

Pri dolgotrajnem zdravljenju so poročali o nekoliko pogostejšem pojavljanju želodčnih glandularnih cist. Te spremembe so fiziološka posledica izrazito zavrtga izločanja želodčne kisline, so benigne in verjetno reverzibilne.

Zaradi zmanjšanja kislosti želodčne vsebine zaradi katerega koli vzroka, vključno z uporabo zaviralcev protonske črpalke, se v želodcu poveča število bakterij, ki so običajno prisotne v prebavilih. Pri zdravljenju z zdravili za zmanjševanje kisline se lahko nekoliko poveča tveganje za okužbe prebavil z bakterijami, kot so *Salmonella in Campylobacter*.

Med zdravljenjem z antisekretornimi zdravili se zaradi zmanjšanega izločanja kisline zvišajo ravni gastrina v serumu. Zaradi manjše kislosti v želodcu se zviša tudi raven CgA. Zvišana raven CgA lahko ovira preiskave glede nevroendokrinih tumorjev.

Razpoložljivi objavljeni podatki kažejo, da je treba zdravljenje z zaviralci protonske črpalke prekiniti od 5 do 14 dni pred merjenjem CgA. Tako se raven CgA, ki se lahko zaradi zdravljenja z zaviralci protonske črpalke lažno poviša, vrne v referenčno območje.

Pri dolgotrajnem zdravljenju z omeprazolom so pri nekaterih bolnikih (tako otrocih kot odraslih) opazili povečano število celic ECL, kar je verjetno posledica zvišanih ravni gastrina v serumu. Te ugotovitve verjetno nimajo pomena za klinično uporabo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Diklofenak

Natrijev diklofenakat se iz črevesa hitro absorbira in se presnavlja pri prvem prehodu. Terapevtske koncentracije v plazmi so dosežene približno pol ure po uporabi diklofenaka. Vezava zdravilne učinkovine na beljakovine je 99,7%, plazemski razpolovni čas končne faze izločanja pa znaša od 1 do 2 ur. Približno 60 % uporabljenega odmerka se izloči preko ledvic v obliki presnovkov, v nespremenjeni obliki pa manj kot 1 %. Preostali odmerek se izloči z žolčem v obliki presnovkov.

Po hitrem prehodu skozi želodec, komponenta v obliki gastrorezistentnih pelet zagotovi hitro razpoložljivost diklofenaka v krvnem obtoku. Pelete s podaljšanim sproščanjem zagotovijo zakasnjeno sproščanje učinkovine, kar pomeni, da običajno zadostuje odmerjanje enkrat na dan.

Omeprazol

Absorpcija

Omeprazol in magnezijev omeprazol sta kislinsko labilna, zato sta za peroralno uporabo na voljo v obliki gastrorezistentnih zrn v kapsulah ali tabletah. Absorpcija omeprazola je hitra, največjo raven v plazmi doseže približno 1 do 2 uri po odmerku. Absorpcija omeprazola poteka v tankem črevesu in je običajno končana v 3 do 6 urah. Sočasno uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost. Sistemska (biološka) uporabnost po enkratnem peroralnem odmerku omeprazola znaša približno 40 %. Pri ponavljajočem se odmerjanju enkrat na dan se biološka uporabnost poveča na približno 60 %.

Porazdelitev

Pri zdravih osebah navidezni volumen porazdelitve znaša približno 0,3 l/kg telesne mase. Vezava omeprazola na beljakovine v plazmi je 97%.

Biotransformacija

Omeprazol se povsem presnovi s sistemom citokroma P450 (CYP). Glavni del njegove presnove je odvisen od polimorfno izraženega CYP2C19, ki je odgovoren za nastanek hidroksiomeprazola, glavnega presnovka v plazmi. Preostali del je odvisen od druge specifične izooblike, CYP3A4, ki je odgovorna za nastanek omeprazolsulfona. Zaradi velike afinitete omeprazola za CYP2C19 obstaja možnost kompetitivne inhibicije in presnovnega medsebojnega delovanja z drugimi substrati za CYP2C19. Zaradi majhne afinitete za CYP3A4 pa omeprazol nima možnosti zavrtja presnove drugih substratov za CYP3A4. Poleg tega omeprazol nima zaviralnega učinka na glavne encime CYP.

Približno 3 % populacije belcev in od 15 do 20 % azijske populacije nima funkcionalnega encima CYP2C19 in jih imenujemo slabi presnavjalci. Pri takšnih osebah presnovo omeprazola verjetno katalizira predvsem CYP3A4. Pri ponavljajoči se uporabi omeprazola v odmerku 20 mg enkrat na dan

je bila povprečna vrednost AUC pri slabih presnavljalcih približno od 5- do 10-krat večja kot pri osebah s funkcionalnim encimom CYP2C19 (dobrih presnavljalcih). Večje so bile tudi povprečne največje koncentracije v plazmi, in sicer za od 3- do 5-krat. Ti izsledki ne vplivajo na odmerjanje omeprazola.

Izločanje

Tako po enkratnem kot pri ponavljajočih se peroralnih odmerkih enkrat na dan je plazemski razpolovni čas izločanja omeprazola običajno krajši od ene ure. Omeprazol se med uporabo posameznih odmerkov povsem izloči iz plazme in pri uporabi enkrat na dan nima težnje po kopičenju. Skoraj 80 % peroralnega odmerka omeprazola se izloči v obliki presnovkov z urinom, preostanek pa z blatom. Vsebnost v blatu izvira predvsem iz izločanja z žolčem.

Pri ponavljajoči se uporabi se vrednost AUC omeprazola povečuje. To povečanje je odvisno od odmerka in pri ponavljajoči se uporabi povzroči nelinearno povezanost med odmerkom in vrednostjo AUC. Ta odvisnost od časa in odmerka je posledica manjše presnove prvega prehoda in sistemskega očistka omeprazola. Vzrok je verjetno zavrtje encima CYP2C19 z omeprazolom in/ali njegovimi presnovki (npr. s sulfonom).

Noben presnovek nima znanih učinkov na izločanje želodčne kisline.

Posebne populacije

Okvara delovanja jeter

Pri bolnikih z okvaro delovanja jeter je presnova omeprazola okrnjena. Posledica je povečanje vrednosti AUC. Pri uporabi enkrat na dan omeprazol na kaže težnje po kopičenju.

Okvara delovanja ledvic

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic farmakokinetika omeprazola, vključno s sistemsko biološko uporabnostjo in hitrostjo izločanja, ni spremenjena.

Starostniki

Pri starejših osebah (od 75 do 79 let) je hitrost presnove omeprazola nekoliko manjša.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Diklofenak

Razen podatkov, ki so že navedeni v drugih poglavjih povzetka glavnih značilnosti zdravila, ni drugih predkliničnih podatkov, ki bi bili pomembni za varno klinično uporabo.

Omeprazol

V doživljenjskih študijah na podganah, ki so dobivale omeprazol, so poročali o hiperplaziji želodčnih celic ECL in karcinoidih. Te spremembe so posledica trajne hipergastrinemije zaradi zavrtja kisline. Podobni so bili tudi izsledki po zdravljenju z antagonistami receptorjev H₂, zaviralci protonske črpalke in po delni fundektomiji. Te spremembe torej niso posledica neposrednega učinka katere koli zdravilne učinkovine.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

mikrokristalna celuloza
povidon K25

brezvodni koloidni silicijev dioksid
kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata (1:1), vrsta A, nevtraliziran z natrijevim hidroksidom (6 mol %)
propilenglikol
kopolimer amonijevega metakrilata (vrsta A)
kopolimer amonijevega metakrilata (vrsta B)
manitol
težki magnezijev subkarbonat
hidroksipropilceluloza (75–150 mPas/5% razt.)
natrijev lavrilsulfat
hipromeloza (6 mPas)
30% disperzija kopolimera metakrilne kisline in etilakrilata (1:1) (suha snov)
polisorbata 80
trietilcitrata
smukec

Ovojnica kapsule

titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
želatina

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Plastenka iz HDPE: 5 let
Pretisni omot: 5 let

Rok uporabnosti po prvem odprtju

Plastenka iz HDPE: 1 mesec

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Plastenka iz HDPE/pretisni omot: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Plastenka iz HDPE: Vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bela plastenka iz HDPE s polipropilensko navojno zaporko z vgrajenim sušilnim sredstvom in varovalnim pečatom.

Pakiranje vsebuje 30 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem.

Pretisni omot iz oPA-aluminija-PVC/aluminija.

Pakiranja vsebujejo 10, 20, 30, 50, 60, 100 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.,
Jankovcova 1569/2c, 170 00 Praga 7,
Češka

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/14/01932/001-007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27.10.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

03/2017