

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

DIOMPRAZ 75 mg/20 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula s riadeným uvoľňovaním obsahuje 75 mg sodnej soli diklofenaku (25 mg vo forme gastrorezistentných peliet a 50 mg vo forme peliet s predĺženým uvoľňovaním) a 20 mg omeprazolu (vo forme gastrorezistentných peliet).

Pomocné látky so známym účinkom:

Tento liek obsahuje 1,0 mg propylénglykolu a 5,7 mg sodíka v každej kapsule.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula s riadeným uvoľňovaním.

Tvrdé želatínové podlhovasté kapsuly veľkosti 1 s ružovým nepriehľadným viečkom a žltým nepriehľadným telom, naplnené bielymi až svetložltými peletami.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

DIOMPRAZ 75 mg/20 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním sú určené na symptomatickú liečbu reumatoidnej artritídy, osteoartritídy a ankylozujúcej spondylitídy u pacientov, ktorí sú vystavení riziku rozvoja žalúdočných a / alebo dvanástnikových vredov indukovaných nesteroidnými antiflogistikami (NSAID).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### *Dospelí*

Dávka je jedna kapsula denne (diklofenak 75 mg / omeprazol 20 mg).

Ak príznaky nie sú kontrolované podávaním jedenkrát denne, musí sa režim terapie zmeniť prechodom na jeden alebo viacero alternatívnych produktov. Pacienti nemajú užívať viac ako jednu kapsulu DIOMPRAZ 75 mg/20 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním za deň, pretože to môže viesť k nadmernej expozícii omeprazolu.

Nežiaduce účinky môžu byť minimalizované užívaním počas čo najkratšej doby potrebnej na kontrolu príznakov (pozri časť 4.4).

Liečba má pokračovať až do dosiahnutia individuálnych liečebných cieľov, má sa v pravidelných intervaloch prehodnocovať a má sa prerušiť, ak sa nezistí jej prínos.

## Spôsob podávania

DIOMPRAZ 75 mg /20 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním sa prehltajú celé s dostatočným množstvom tekutiny.

DIOMPRAZ 75 mg/20 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním sa prednostne majú užiť s jedlom.

## Osobitné skupiny pacientov

### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

O diklofenaku je známe, že sa v značnej miere vylučuje obličkami, preto aj riziko toxických reakcií súvisiacich s DIOMPRAZom 75 mg/20 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním môže byť vyššie u pacientov so zhoršenou funkciou obličiek. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek má byť DIOMPRAZ 75 mg/20 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním používaný s opatrnosťou a renálne funkcie majú byť starostlivo sledované.

DIOMPRAZ 75 mg /20 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.3 a 4.4).

### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene má byť DIOMPRAZ 75 mg/20 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním používaný s opatrnosťou a majú sa starostlivo sledovať pečenevé funkcie.

DIOMPRAZ 75 mg/20 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3 a 4.4).

### *Starší pacienti (> 65 rokov)*

Starší ľudia sú vystavení zvýšenému riziku následkov nežiaducich účinkov. Ak sa NSAID považuje za nevyhnutné, má sa použiť najnižšia účinná dávka počas čo najkratšej možnej doby. Pacient má byť v priebehu liečby NSAID pravidelne sledovaný na gastrointestinálne krvácanie. (Pozri časti 4.4 a 5.2).

### *Pediatrická populácia (≤ 18 rokov)*

DIOMPRAZ 75 mg/20 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním sa neodporúča na použitie u detí kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo, substituované benzimidazoly alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Predchádzajúce hypersenzitívne reakcie (napríklad astma, žihľavka, angioedém alebo nádcha) ako odpoveď na ibuprofén, aspirín alebo iné NSAID.

Závažné hepatálne, renálne a srdcové zlyhanie (pozri časť 4.4).

Užívanie počas posledného trimestra gravidity (pozri časť 4.6).

Aktívny alebo v anamnéze rekurentný peptický vred / krvácanie (dve alebo viac odlišných epizód preukázanej ulcerácie alebo krvácania).

Gastrointestinálne krvácanie alebo perforácia vo vzťahu k predchádzajúcej liečbe NSAID v anamnéze.

Omeprazol tak ako iné inhibítory protónovej pumpy (PPI) nesmie byť užívaný súčasne s nelfinavirom (pozri časť 4.5).

Stanovené kongestívne srdcové zlyhanie (NYHA II-IV), ischemická choroba srdca, periférne arteriálne ochorenie a / alebo cerebrovaskulárne ochorenie.

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

##### Diklofenak (NSAID)

###### *U všetkých pacientov:*

Nežiaduce účinky môžu byť minimalizované užívaním najnižšej účinnej dávky počas najkratšej doby nevyhnutnej na kontrolu príznakov (pozri časť 4.2 a GI a kardiovaskulárne riziká nižšie).

Tak ako pri iných NSAID v zriedkavých prípadoch môžu vzniknúť alergické reakcie vrátane anafylaktických/anafylaktoidných reakcií aj bez predošlej expozície diklofenaku. Reakcie z precitlivenosti môžu dokonca vyústiť do Kounisovho syndrómu, závažnej alergickej reakcie, ktorá môže viesť k infarktu myokardu. Príznaky takýchto reakcií môžu zahŕňať bolesť na hrudi vyskytujúcu sa v spojení s alergickou reakciou na diklofenak.

DIOMPRAZ 75 mg/20 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním môže prekryvať prejavy a príznaky infekcie z dôvodu jeho farmakodynamických vlastností.

Užívaniu DIOMPRAZu 75 mg/20 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním spolu s NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy 2 je potrebné sa vyhnúť v dôsledku absencie akéhokoľvek dôkazu preukazujúceho synergické prínosy a možnosti aditívnych nežiaducich účinkov (pozri časť 4.5).

###### *Starší pacienti:*

Z dôvodu základných medicínskych dôvodov je indikovaná opatrnosť. U starších pacientov je zvýšený výskyt nežiaducich reakcií na NSAID, najmä gastrointestinálneho krvácania a perforácie, ktoré môžu byť fatálne (pozri časť 4.2). Odporúča sa, aby sa u slabých starších pacientov alebo u pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou použila najnižšia účinná dávka.

###### *Respiračné poruchy*

U pacientov s astmou, sezónnou alergickou nádchou, opuchom nosovej sliznice (napr. nosové polypy), chronickým obštrukčným pľúcnym ochorením alebo chronickou infekciou respiračného traktu (najmä v prípade, ak je spojená s alergickými príznakmi podobnými nádche), reakcie na NSAID ako je exacerbácia astmy (takzvaná neznášanlivosť na analgetiká/analgetická astma), Quinckeho edém alebo žihľavka sú častejšie ako u ostatných pacientov. Preto sa u týchto pacientov odporúča osobitná opatrnosť (pohotovostná pripravenosť). Toto taktiež platí aj pre pacientov, ktorí sú alergickí na iné látky, u ktorých sa už predtým vyskytli kožné reakcie, svrbenie alebo žihľavka.

###### *Kardiovaskulárne, renálne a hepatálne poruchy*

Pacienti s významnými rizikovými faktormi vzniku kardiovaskulárnych príhod (napríklad hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie) majú byť diklofenakom liečení iba po starostlivom uvážení.

Keďže kardiovaskulárne riziko diklofenaku sa môže zvyšovať s dávkou a dĺžkou expozície, má sa užívať počas čo najkratšej doby a s najnižšou účinnou dennou dávkou. Potreba symptomatickej úľavy pacienta a odpoveď na liečbu sa majú pravidelne prehodnocovať.

Pri predpisovaní diklofenaku pacientom s poškodenou funkciou pečene je potrebný starostlivý lekársky dohľad, pretože ich stav sa môže zhoršiť.

Rovnako ako pri iných NSAID, liečba diklofenakom môže byť spojená so zvýšením pečeňových enzýmov. Pri predĺženej liečbe diklofenakom je indikované ako preventívne opatrenie pravidelné sledovanie pečeňových funkcií. Ak abnormálne pečeňové testy pretrvávajú alebo sa zhoršujú, alebo ak sa rozvíjajú klinické prejavy alebo príznaky ako dôsledok ochorenia pečene, alebo ak sa vyskytnú iné prejavy (napríklad eozinofília, vyrážky), liečba diklofenakom má byť prerušená. Hepatitída sa môže

vyskytnúť bez prodromálnych príznakov. Opatrnosť je potrebná u pacientov s pečňovou porfýriou, pretože môže vyvolať záchvat.

S liečbou NSAID, vrátane diklofenaku, boli hlásené zadržiavanie tekutín a edém. Predovšetkým sa vyžaduje opatrnosť u pacientov s poruchou funkcie srdca alebo obličiek, s hypertenziou v anamnéze, u starších pacientov, u pacientov súbežne užívajúcich diuretiká alebo lieky, ktoré môžu významne vplývať na funkciu obličiek a u pacientov s výraznou depléciou extracelulárneho objemu z akejkolvek príčiny, napríklad pred alebo po veľkých chirurgických výkonoch (pozri časť 4.3). Monitorovanie funkcie obličiek sa pri použití diklofenaku v takýchto prípadoch odporúča ako preventívne opatrenie.

Podávanie NSAID môže spôsobiť od dávky závislú redukciu tvorby prostaglandínu a urýchliť zlyhanie obličiek. Pacienti s najväčším rizikom tejto reakcie sú tí, ktorí trpia poruchou funkcie obličiek, srdcovými poruchami, pečňovou dysfunkciou, pacienti užívajúci diuretiká a staršie osoby. Funkcie obličiek majú byť u týchto pacientov monitorované (pozri časť 4.3).

#### *Kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne účinky*

Príslušné sledovanie a konzultácie vyžadujú pacienti s anamnézou hypertenzie a/alebo ľahkého až stredne ťažkého kongestívneho srdcového zlyhania, u ktorých boli v súvislosti s liečbou NSAID hlásené zadržiavanie tekutín a edém.

Klinické štúdie a epidemiologické údaje naznačujú, že užívanie diklofenaku, obzvlášť pri vysokom dávkovaní (150 mg denne) a pri dlhodobej liečbe, môže byť spojené s miernym zvýšením rizika arteriálnych trombotických príhod (napríklad infarkt myokardu alebo cievna mozgová príhoda). Pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, kongestívnym srdcovým zlyhaním, preukázanou ischemickou chorobou srdca, ochorením periférnych tepien a/alebo cerebrovaskulárnym ochorením majú byť liečení diklofenakom po starostlivom zvážení. Podobné zhodnotenie má byť vykonané pred začatím dlhodobej liečby u pacientov s rizikovými faktormi pre vznik kardiovaskulárnych príhod (napríklad hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie).

#### *Gastrointestinálne účinky*

GI krvácanie, ulcerácia alebo perforácia, ktoré môžu byť fatálne, boli u všetkých NSAID hlásené kedykoľvek počas liečby s alebo bez varovných príznakov alebo predchádzajúcej anamnézy závažných gastrointestinálnych príhod.

Riziko gastrointestinálneho krvácania, ulcerácie a perforácie sa zvyšuje so zvyšujúcou sa dávkou, obzvlášť u pacientov s anamnézou ulcerácie, ak bola komplikovaná krvácaním alebo perforáciou (pozri časť 4.3), a u starších osôb. Títo pacienti majú začať liečbu s najnižšou možnou dávkou.

Pacienti s anamnézou gastrointestinálnej toxicity, najmä starší pacienti, majú hlásiť všetky neobvyklé gastrointestinálne príznaky (najmä gastrointestinálne krvácanie), predovšetkým na začiatku liečby.

Zvýšená opatrnosť je potrebná u pacientov liečených súbežne liekmi, ktoré môžu zvyšovať riziko ulcerácie alebo krvácania, ako sú perorálne kortikosteroidy, antikoagulanciá ako warfarín, selektívne inhibitory spätného vychytávania serotonínu alebo antiagregačné lieky ako aspirín (pozri časť 4.5).

Keď sa u pacientov liečených DIOMPRAZom 75 mg/20 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním vyskytne gastrointestinálne krvácanie alebo vredy, liečbu je potrebné ukončiť.

NSAID sa majú podávať s opatrnosťou pacientom s anamnézou gastrointestinálnych ochorení (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba), pretože tieto ťažkosti sa môžu zhoršiť (pozri časť 4.8).

Používanie NSAID, vrátane diklofenaku, môže súvisieť so zvýšeným rizikom gastrointestinálneho anastomotického leaku (presakovania). Pri použití diklofenaku po gastrointestinálnom chirurgickom zákroku sa odporúča dôsledný lekársky dohľad a opatrnosť.

#### *SLE a zmiešané ochorenie spojivového tkaniva*

U pacientov so systémovým lupus erythematosus (SLE) a zmiešaným ochorením spojivového tkaniva môže byť zvýšené riziko aseptickej meningitídy (pozri časť 4.8).

#### Dermatologické

V súvislosti s užívaním NSAID boli veľmi zriedkavo hlásené závažné kožné reakcie, niektoré z nich fatálne, vrátane exfoliatívnej dermatitídy, Stevensovho - Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy (pozri časť 4.8). Zdá sa, že najvyššie riziko týchto reakcií pre pacientov je v skorej fáze liečby, nástup týchto reakcií sa objavil vo väčšine prípadov počas prvého mesiaca liečby. DIOMPRAZ 75 mg/20 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním sa musí vysadiť pri prvom výskyte kožnej vyrážky, slizničných lézií alebo akýchkoľvek iných prejavov precitlivenosti.

#### *Ženská plodnosť*

Používanie DIOMPRAZu 75 mg/20 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním môže narušiť ženskú plodnosť a neodporúča sa ženám, ktoré sa snažia otehotnieť. Ženy, ktoré majú problémy s otehotnením alebo podstupujú vyšetrenie na plodnosť, majú DIOMPRAZ 75 mg/20 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním vysadiť.

#### *Hematologické účinky*

DIOMPRAZ 75 mg/20 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním, spoločne s inými NSAID, môže reverzibilne inhibovať agregáciu krvných doštičiek.

#### Omeprazol

Pri výskyte akýchkoľvek alarmujúcich príznakov (napríklad významný nechcený úbytok na váhe, opakujúce sa vracanie, dysfágia, hemateméza alebo meléna) a pri podozrení na žalúdočný vred alebo pri existujúcom vrede, má byť vylúčený zhubný nádor, pretože liečba môže zmierňovať príznaky a oddialiť stanovenie diagnózy.

Súbežné podávanie atazanaviru a inhibítorov protónovej pumpy sa neodporúča (pozri časť 4.5). Ak sa kombinácii atazanaviru s inhibítorom protónovej pumpy nedá vyhnúť, odporúča sa starostlivé klinické sledovanie (napríklad vírusovej záťaže) v kombinácii so zvýšením dávky atazanaviru na 400 mg so 100 mg ritonaviru, pričom dávka omeprazolu 20 mg nemá byť prekročená.

Omeprazol, rovnako ako všetky blokátory kyselín, môže znižovať absorpciu vitamínu B12 (kyanokobalamín) vzhľadom na hypo- alebo achlórhydriu. Má sa to zväžiť u pacientov so zníženými telesnými zásobami alebo rizikovými faktormi pre zníženú absorpciu vitamínu B12 pri dlhodobej liečbe.

Omeprazol je inhibítor CYP2C19. Pri začatí alebo ukončení liečby omeprazolom sa má zväžiť možnosť interakcie s liekmi, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP2C19. Interakcia je pozorovaná medzi klopidogrelom a omeprazolom (pozri časť 4.5). Nie je istý klinický význam tejto interakcie. Kvôli prevencii sa súbežnému podávaniu omeprazolu a klopidogrelu má vyhnúť.

U pacientov liečených inhibítormi protónovej pumpy (PPI), ako je omeprazol, po dobu najmenej troch mesiacov a vo väčšine prípadov počas jedného roka, bola hlásená závažná hypomagneziémia. Môžu sa vyskytnúť závažné prejavy hypomagneziémie, ako únava, tetánia, delírium, kŕče, závraty a ventrikulárna arytmia, ale môžu začať nenápadne a môžu byť prehliadnuté. U najviac postihnutých pacientov sa hypomagneziémia zlepšila po podaní horčíka a vysadení PPI. U pacientov, ktorí majú byť na dlhodobej liečbe alebo ktorí užívajú PPI s digoxínom alebo liekmi, ktoré môžu spôsobiť hypomagneziémiu (napr. diuretiká), majú zdravotnícki pracovníci zväžiť meranie hladiny horčíka pred začatím liečby s PPI a pravidelne počas liečby.

Inhibítory protónovej pumpy, najmä ak sú používané vo vysokých dávkach a po veľmi dlhú dobu (> 1 rok), môžu mierne zvýšiť riziko zlomeniny bedra, zápästia a chrbtice, predovšetkým u starších pacientov alebo v prítomnosti iných známych rizikových faktorov.

Pozorovacie štúdie naznačujú, že inhibítory protónovej pumpy môžu zvýšiť celkové riziko fraktúr o 10-40%. Časť z tohto nárastu môže byť spôsobená ďalšími rizikovými faktormi. Pacienti s rizikom

osteoporózy majú dostávať starostlivosť podľa súčasných klinických odporúčaní a majú mať adekvátny príjem vitamínu D a vápnika.

#### *Poškodenie obličiek*

U pacientov užívajúcich omeprazol sa pozorovala akútna tubulointersticiálna nefritída (TIN), pričom sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby omeprazolom (pozri časť 4.8.). Akútna tubulointersticiálna nefritída môže progredovať do zlyhania obličiek.

Omeprazol sa má vysadiť v prípade podozrenia na TIN a ihneď sa má začať vhodná liečba.

#### Subakútny kožný lupus erythematosus (SCLE, subacute cutaneous lupus erythematosus)

Inhibitory protónovej pumpy súvisia s veľmi zriedkavými prípadmi SCLE. Ak sa vyskytnú lézie, najmä v oblastiach kože vystavených slnku, a ak sú sprevádzané artralgiou, pacient má ihneď vyhľadať lekársku pomoc a zdravotnícky pracovník má zvážiť vysadenie lieku DIOMPRAZ. SCLE po predchádzajúcej liečbe inhibítorom protónovej pumpy môže zvýšiť riziko SCLE pri použití iných inhibítorov protónovej pumpy.

Liečba inhibítormi protónovej pumpy môže viesť k mierne zvýšenému riziku gastrointestinálnych infekcií ako *Salmonella* a *Campylobacter* (pozri časť 5.1).

Rovnako ako pri každej dlhodobej liečbe, najmä pri prekročení ročnej liečby, pacienti majú byť pravidelne sledovaní.

#### *Interferencia s laboratórnymi testami*

Zvýšená hladina chromogranínu A (CgA) môže ovplyvniť vyšetovanie neuroendokrinných nádorov. Aby sa vyšlo tejto interferencii, liečba omeprazolom sa má prerušiť najmenej 5 dní pred stanovením CgA (pozri časť 5.1). Ak sa hladina CgA a gastrínu nevráti na referenčnú hodnotu po počiatočnom meraní, merania sa majú zopakovať 14 dní po ukončení liečby inhibítorom protónovej pumpy.

#### *Tento liek obsahuje propylénglykol*

Tento liek obsahuje 1,0 mg propylénglykolu v každej kapsule.

#### *Tento liek obsahuje sodík*

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každej kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Diklofenak (NSAID)

*Ostatné analgetiká vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2:*

Vyhňte sa súčasnému podávaniu dvoch alebo viacerých NSAID (vrátane kyseliny acetylsalicylovej), pretože to môže zvýšiť riziko nežiaducich účinkov (pozri časť 4.4).

### *Diuretiká a antihypertenzíva*

Môžu sa objaviť znížené diuretické a antihypertenzné účinky. Táto kombinácia má byť podávaná s opatrnosťou a pacientom, najmä starším, sa má monitorovať ich krvný tlak. Pacienti majú byť po začatí súbežnej liečby a potom v pravidelných intervaloch primerane hydratovaní a má sa sledovať ich funkcia obličiek, najmä u pacientov užívajúcich diuretiká a ACE inhibítory kvôli zvýšenému riziku nefrotoxicity.

Diuretiká môžu zvyšovať riziko nefrotoxicity NSAID. Súbežná liečba s draslík šetriacimi diuretikami môže byť spojená so zvýšenými hladinami draslíka v sére, z toho dôvodu sa má draslík v sére monitorovať.

*Digoxín:* Môže sa zistiť zvýšenie plazmatických koncentrácií digoxínu, preto sa odporúča monitorovanie hladín digoxínu v sére.

*Srdcové glykozidy:* NSAID môžu zhoršiť srdcové zlyhanie, znížiť GFR (Glomerular Filtration Rate) a zvýšiť plazmatické hladiny glykozidov.

*Lítium:* Môže sa objaviť znížená eliminácia lítia a preto sa odporúča monitorovanie hladín lítia v sére.

*Metotrexát:* V prípade, že NSAID a metotrexát sú podávané do 24 hodín po sebe, je potrebná opatrnosť.

Diklofenak môže inhibovať tubulárny renálny klírens metotrexátu a tým zvýšiť hladiny metotrexátu, čo vedie k toxicite.

*Cyklosporín:* Zvýšené riziko nefrotoxicity, preto má byť diklofenak podávaný v dávkach nižších, aké by boli použité u pacientov, ktorí by nedostávali cyklosporín.

*Mifepristón:* NSAID sa nemajú užiť 8-12 dní po podaní mifepristónu, pretože NSAID môžu znížiť účinok mifepristónu.

*Kortikosteroidy:* Zvýšené riziko gastrointestinálnej ulcerácie alebo krvácania (pozri časť 4.4).

*Antikoagulanciá a antiagreganciá:* Odporúča sa obozretnosť, lebo súbežné podávanie by mohlo zvýšiť riziko krvácania. Aj keď z klinických výskumov nevyplýva, že diklofenak ovplyvňuje účinok antikoagulancií, u pacientov užívajúcich súbežne diklofenak a antikoagulanciá boli hlásené prípady zvýšeného rizika krvácania. Preto sa odporúča pozorné sledovanie takýchto pacientov.

*Chinolónové antibiotiká:* Štúdie na zvieratách naznačujú, že NSAID môžu zvýšiť riziko krčv spojených s chinolónovými antibiotikami. Pacienti, ktorí užívajú NSAID a chinolóny, môžu mať zvýšené riziko pre rozvoj krčv.

*Selektívne inhibitory spätného vychytávania serotonínu (SSRI):* Zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4).

*Takrolimus:* Možné zvýšenie rizika nefrotoxicity pri podávaní NSAID s takrolimom.

*Zidovudín:* Zvýšené riziko hematologickej toxicity, ak sú NSAID podávané so zidovudínom. Existujú dôkazy o zvýšenom riziku hemartróz a hematómu u HIV (+) hemofilikov podstupujúcich súbežnú liečbu zidovudínom a ibuprofénom.

*Fenytoín:* Odporúča sa sledovanie plazmatickej koncentrácie fenytoínu vzhľadom k očakávanému nárastu hladín fenytoínu.

*Kolestipol a kolestyramín:* Tieto látky môžu vyvolať oneskorenie alebo zníženie absorpcie, preto sa odporúča, aby sa diklofenak podával najmenej jednu hodinu pred alebo 4 až 6 hodín po podaní kolestipolu/kolestyramínu.

*Silné inhibitory CYP2C9:* Pri súčasnom užívaní diklofenaku so silnými CYP2C9 inhibítormi (ako sulfinpyrazón a vorikonazol), ktoré môže viesť k výraznému zvýšeniu koncentrácie v plazme a expozície diklofenaku v dôsledku inhibície metabolizmu diklofenaku, sa odporúča opatrnosť.

*Antidiabetiká:* Klinické štúdie preukázali, že diklofenak sa môže podávať súčasne s perorálnymi antidiabetikami bez ovplyvnenia ich klinického účinku. Avšak, ojedinele boli hlásené prípady hypoglykemických a hyperglykemických účinkov, ktoré si vyžadovali zmeny v dávkovaní antidiabetík v priebehu liečby diklofenakom. Z tohto dôvodu sa odporúča ako preventívne opatrenie počas kombinovanej liečby sledovanie hladiny glukózy v krvi.

## Omeprazol

### Vplyv omeprazolu na farmakokinetiku iných liečiv

### Liečivá s absorpciou závislou od pH

Znížená intragastrická acidita počas liečby omeprazolom môže zvýšiť alebo znížiť absorpciu liečiv s gastrickou absorpciou závislou od pH.

#### *Nelfinavir, atazanavir:*

Plazmatické hladiny nelfinaviru a atazanaviru v prípade súčasného podávania s omeprazolom poklesli.

Súbežné podávanie omeprazolu a nelfinaviru je kontraindikované (pozri časť 4.3). Súčasné podávanie omeprazolu (40 mg jedenkrát denne) znížilo priemernú expozíciu nelfinaviru o cca 40% a priemerná expozícia farmakologicky aktívneho metabolitu M8 bola znížená o cca 75 -90%. Interakcia môže tiež zahŕňať aj inhibíciu CYP2C19.

Súbežné podávanie omeprazolu s atazanavirom sa neodporúča (pozri časť 4.4). Súbežné podávanie omeprazolu (40 mg jedenkrát denne) a atazanaviru 300 mg/ritonaviru 100 mg zdravým dobrovoľníkom viedlo k 75% zníženiu expozície atazanaviru. Zvýšenie dávky atazanaviru na 400 mg nedokázalo kompenzovať vplyv omeprazolu na expozíciu atazanaviru. Súbežné podávanie omeprazolu (20 mg jedenkrát denne) a atazanaviru 400 mg/ritonaviru 100 mg zdravým dobrovoľníkom viedlo k zníženiu o približne 30% v expozícii atazanaviru v porovnaní s atazanavirom 300 mg/ritonavir 100 mg jedenkrát denne.

#### *Digoxín:*

Súbežná liečba omeprazolom (20 mg denne) a digoxínom zvýšila u zdravých dobrovoľníkov biologickú dostupnosť digoxínu o 10%. Toxicita digoxínu bola hlásená zriedkavo. Ak je však omeprazol podávaný vo vysokých dávkach starším pacientom, má sa používať s opatrnosťou. Terapeutické monitorovanie digoxínu sa má vtedy zintenzívniť.

#### *Klopidogrel:*

V skríženej klinickej štúdií bol počas 5 dní podávaný samotný klopidogrel (nasyčovacia dávka 300 mg a následne 75 mg/deň) a spolu s omeprazolom (80 mg v rovnakom čase ako klopidogrel). Expozícia aktívneho metabolitu klopidogrelu bola znížená o 46% (1. deň) a 42% (5. deň), ak boli klopidogrel a omeprazol podávané spoločne. Priemerná inhibícia agregácie doštičiek bola znížená o 47% (24 hodín) a 30% (5. deň), ak boli klopidogrel a omeprazol podávané súčasne. V inej štúdií bolo preukázané, že podávanie klopidogrelu a omeprazolu v rôznych časoch nezabráni ich interakcii, ktorá je pravdepodobne riadená inhibičným účinkom omeprazolu na CYP2C19. Rozporné údaje o klinických dôsledkoch tejto PK/PD interakcie z hľadiska vážnych kardiovaskulárnych príhod boli hlásené z pozorovacích a klinických štúdií. Z preventívnych dôvodov sa má súčasnému užívaniu omeprazolu a klopidogrelu vyhnúť (pozri časť 4.4).

#### *Ostatné liečivá:*

Absorpcia posakonazolu, erlotinibu, ketokonazolu a itraconazolu je významne znížená a preto môže byť oslabená klinická účinnosť. Súbežnému užívaniu posakonazolu a erlotinibu je potrebné sa vyhnúť.

#### Liečivá metabolizované CYP2C19:

Omeprazol je stredne silný inhibítor CYP2C19, hlavného enzýmu metabolizujúceho omeprazol. To znamená, že metabolizmus súbežne podávaných liečiv metabolizovaných CYP2C19 môže byť znížený a systémová expozícia týmito látkam zvýšená. Príkladmi takýchto látok sú R-warfarín a iné antagonisty vitamínu K, cilostazol, diazepam a fenytoín.

#### *Cilostazol:*

Omeprazol podávaný v dávkach 40 mg zdravým dobrovoľníkom v skríženej štúdií zvyšoval  $c_{max}$  cilostazolu o 18% a AUC o 26% a jeden z jeho aktívnych metabolitov  $c_{max}$  o 29% a AUC o 69%.

#### *Fenytoín:*



Sledovanie plazmatickej koncentrácie fenytoínu sa odporúča počas prvých dvoch týždňov od začiatku liečby omeprazolom a ak sa upraví dávka fenytoínu, k ďalšej úprave dávky a monitorovaniu má dôjsť aj po ukončení liečby omeprazolom.

Neznámy mechanizmus

*Sachinavir:*

Súbežné podávanie omeprazolu so sachinavirom/ritonaviriom pacientom infikovaným HIV viedlo k zvýšeniu plazmatických koncentrácií až na približne 70% pre sachinavir s dobrou toleranciou.

*Takrolimus:*

Pri súbežnom podávaní omeprazolu bolo zaznamenané zvýšenie sérových hladín takrolimu. Má sa zintenzívniť monitorovanie koncentrácií takrolimu ako aj renálnych funkcií (klírens kreatinínu) a v prípade potreby upraviť dávkovanie takrolimu.

*Metotrexát:*

U niektorých pacientov bolo hlásené zvýšenie hladín metotrexátu, ak sa podával spolu s inhibítormi protónovej pumpy. Ak sa metotrexát podáva vo vysokých dávkach, môže byť nevyhnutné zväziť dočasné vysadenie omeprazolu.

#### Účinky iných liečiv na farmakokinetiku omeprazolu

*Inhibítory CYP2C19 a/alebo CYP3A4:*

Vzhľadom k tomu, že omeprazol je metabolizovaný CYP2C19 a CYP3A4, liečivá, ktoré inhibujú CYP2C19 alebo CYP3A4 (ako je klaritromycín a vorikonazol) môžu viesť k zvýšeniu hladín omeprazolu v sére znížením rýchlosti metabolizmu omeprazolu. Súbežná liečba s vorikonazolom viedla k zdvojnásobeniu expozície omeprazolu. Ak boli vysoké dávky omeprazolu dobre tolerované, nie je vo všeobecnosti potrebná úprava dávky omeprazolu. Avšak úprava dávkovania sa má vziať do úvahy u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene a ak je indikovaná dlhodobá liečba.

*Induktory CYP2C19 a/alebo CYP3A4:*

Liečivá známe ako induktory CYP2C19 alebo CYP3A4 alebo oboch (ako je rifampicín a ľubovník bodkovaný) môžu viesť k zníženiu sérových hladín omeprazolu zvýšením rýchlosti metabolizmu omeprazolu.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Diklofenak

*Gravidita:*

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže mať nežiaduci vplyv na tehotenstvo a/alebo embryonálny/fetálny vývoj. Údaje z epidemiologických štúdií naznačujú zvýšené riziko potratov, srdcových malformácií a gastroschízy po užívaní inhibítorov syntézy prostaglandínov na začiatku tehotenstva. Absolútne riziko kardiovaskulárnych malformácií sa zvýšilo z menej ako 1% až na približne 1,5 %. Predpokladá sa, že riziko sa zvyšuje s dávkou a dĺžkou terapie. U zvierat bolo preukázané, že podávanie inhibítorov syntézy prostaglandínov vedie k častejším pre- a post-implantačným stratám a k embryo-fetálnej smrti.

Navyše u zvierat, ktoré dostávali inhibítory syntézy prostaglandínov počas obdobia organogenézy, bola hlásená zvýšená incidencia rôznych malformácií vrátane kardiovaskulárnych malformácií. Od 20. týždňa tehotenstva môže užívanie DIOMPRAZu 75 mg/20 mg tvrdé kapsuly spôsobiť oligohydramnión v dôsledku poruchy funkcie obličiek plodu. Táto situácia sa môže objaviť krátko po začatí liečby a po jej ukončení je zvyčajne reverzibilná. Okrem toho boli po liečbe v druhom trimestri hlásené prípady zúženia *ductus arteriosus*, z ktorých väčšina ustúpila po ukončení liečby. Počas prvého a druhého trimestra tehotenstva sa preto DIOMPRAZ 75 mg/20 mg tvrdé kapsuly nemá podávať, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Ak DIOMPRAZ 75 mg/20 mg tvrdé kapsuly užíva žena, ktorá sa pokúša otehotnieť, alebo počas prvého a druhého trimestra tehotenstva, dávka má byť

čo najnižšia a dĺžka liečby čo najkratšia. Po expozícii DIOMPRAZom 75 mg/20 mg tvrdé kapsuly počas niekoľkých dní od 20. gestačného týždňa sa má zväziť predpôrodné monitorovanie zamerané na oligohydramnión a zúženie *ductus arteriosus*. Ak sa zistí oligohydramnión alebo zúženie *ductus arteriosus*, liečba DIOMPRAZom 75 mg/20 mg tvrdé kapsuly sa má ukončiť.

Počas tretieho trimestra tehotenstva môžu všetky inhibítory syntézy prostaglandínov spôsobiť u plodu:

- kardiopulmonálnu toxicitu (predčasnú zúženie/uzavretie *ductus arteriosus* a pľúcnu hypertenziu);
- renálnu dysfunkciu (pozri vyššie);

u matky a novorodenca na konci tehotenstva:

- možné predĺženie času krvácania, antiagregačného účinku, ktorý sa môže vyskytnúť aj pri veľmi nízkych dávkach,
- inhibíciu kontrakcií maternice, ktorá vedie k oneskorenému alebo predĺženému pôrodu.

Preto je DIOMPRAZ 75 mg/20 mg tvrdé kapsuly počas tretieho trimestra gravidity kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

#### *Dojčenie:*

Z obmedzeného počtu doteraz dostupných štúdií sa ukazuje, že NSAID sa môžu objaviť vo veľmi nízkych koncentráciách v materskom mlieku. NSAID sa majú, pokiaľ je to možné, počas dojčenia vylúčiť.

#### *Fertilita:*

Pozri časť 4.4

#### Omeprazol

#### *Gravidita:*

Výsledky troch prospektívnych epidemiologických štúdií (viac než 1000 ukončených gravidít) nenaznačujú nepriaznivé účinky omeprazolu na graviditu alebo na zdravie plodu/novorodenca. Omeprazol sa počas tehotenstva môže užívať.

#### *Dojčenie:*

Omeprazol sa vylučuje do materského mlieka, ale je nepravdepodobné, že by pri terapeutických dávkach mal vplyv na dojča.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Po užití NSAID je možnosť vzniku nežiaducich účinkov ako závraty, ospalosť, únava a poruchy videnia, vertigo, ospalosť alebo iné poruchy centrálného nervového systému. Po užití omeprazolu sa môžu vyskytnúť závraty a poruchy videnia (pozri časť 4.8). Ak sa objavia, pacienti nemajú riadiť vozidlá ani obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Diklofenak

Ak sa vyskytnú závažné vedľajšie účinky, DIOMPRAZ 75 mg/20 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním sa má vysadiť.

Najčastejšie pozorované nežiaduce účinky sú gastrointestinálneho charakteru.

Nežiaduce účinky diklofenaku z klinických štúdií a epidemiologických údajov sú zhrnuté v tabuľke nižšie.

Na klasifikáciu výskytu nežiaducich účinkov bola použitá nasledujúca terminológia:

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

Menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ )

Zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ )Veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ )

Neznáme (z dostupných údajov)

<b>Trieda orgánových systémov MedDRA</b>	<b>Nežiaduce účinky</b>	<b>Frekvencia</b>
Poruchy krvi a lymfatického systému	Leukopénia, neutropénia, trombocytopénia, hemolytická anémia, aplastická anémia, agranulocytóza.	Veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému	Nešpecifické alergické reakcie, anafylaktoidné reakcie (vrátane hypotenzie a šoku) a anafylaxia. Reaktivita dýchacích ciest zahŕňajúca astmu, zhoršenie astmy, bronchospazmus alebo dýchavičnosť.	Zriedkavé
	Angioedém, angioneurotický edém (vrátane opuchu tváre).	Veľmi zriedkavé
Psychické poruchy	Depresia, dezorientácia, nespavosť, podráždenosť, psychotické reakcie, nočné mory.	Veľmi zriedkavé
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy, závraty.	Časté
	Somnolencia	Zriedkavé
	Poruchy pamäti, parestézia, aseptická meningitída (najmä u pacientov s existujúcimi autoimunitnými ochoreniami ako lupus erythematosus, zmiešané ochorenie spojivového tkaniva) s príznakmi ako stuhnutý krk, bolesť hlavy, nevoľnosť, vracanie, horúčka alebo dezorientácia. Zmätenosť, halucinácie, celkový pocit choroby, únava a ospalosť, poruchy chuti, tras, kŕče, úzkosť, cievna mozgová príhoda.	Veľmi zriedkavé
Poruchy oka	Poruchy zraku (rozmazané videnie), dvojité videnie, zápal zrakového nervu.	Veľmi zriedkavé
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	Časté
	Poruchy sluchu, tinnitus.	Veľmi zriedkavé
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Edém	Zriedkavé
	Hypertenzia, vaskulitída, búšenie srdca, bolesť na hrudníku, srdcové zlyhanie.	Veľmi zriedkavé
Poruchy ciev	Malé zvýšenie rizika arteriálnych trombotických udalostí (napríklad infarkt myokardu alebo cievna mozgová príhoda).	Veľmi zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Astma (vrátane dyspnoe).	Zriedkavé
	Pneumonitída	Veľmi zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea, vomitus, diareja, dyspepsia, bolesť brucha, flatulencia, anorexia.	Časté
	Gastritída, hemateméza, hemoragická hnačka, meléna, gastrointestinálny vred (s alebo bez krvácania alebo perforácie), peptické vredy, perforácia alebo gastrointestinálne krvácanie, niekedy fatálne, najmä u starších	Zriedkavé

	pacientov.	
	Exacerbácia kolitídy a Crohnovej choroby, zápcha, ulcerózna stomatitída, glositída, porucha pažeráka, intestinálne striktúry podobné diafragme, pankreatitída.	Veľmi zriedkavé
	Ischemická kolitída	Neznáme
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšenie transamináz	Časté
	Žltacka, abnormálna funkcia pečene, hepatitída (v ojedinelých prípadoch náhla).	Zriedkavé
	Nekróza pečene, zlyhanie pečene.	Veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka	Časté
	Žihľavka	Zriedkavé
	Fotosenzitivita, kožné vyrážky, bulózne vyrážky, ekzém, multiformný erytém, Stevensov - Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm), strata vlasov, exfoliatívna dermatitída, purpura, alergická purpura, svrbenie.	Veľmi zriedkavé
Poruchy obličiek a močových ciest		
	Nefrotoxicita v rôznych formách, vrátane intersticiálnej nefritídy, proteinúria, renálna papilárna nekróza, nefrotický syndróm, akútne renálne zlyhanie, poruchy močenia (napríklad hematuria).	Veľmi zriedkavé

Klinické štúdie a epidemiologické údaje trvale naznačujú zvýšené riziko arteriálnych trombotických príhod (napr. infarkt myokardu alebo mŕtvica) spojených s užitím diklofenaku, najmä pri vysokých dávkach (150 mg denne) a pri dlhodobej liečbe. (Pozri časť 4.3 a 4.4).

#### Omeprazol

Najčastejšími nežiaducimi účinkami (1-10% pacientov) sú bolesť hlavy, bolesť brucha, zápcha, hnačka, plynatosť a nevoľnosť/vracanie.

Nasledujúce nežiaduce účinky boli identifikované alebo predpokladané v programe klinického hodnotenia omeprazolu a po uvedení na trh. Žiadne neboli závislé od veľkosti dávky. Nežiaduce účinky uvedené nižšie sú klasifikované podľa frekvencie výskytu a triedy orgánových systémov. Kategórie frekvencií sú definované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

<b>Trieda orgánových systémov MedDRA</b>	<b>Nežiaduce účinky</b>	<b>Frekvencia</b>
Poruchy krvi a lymfatického systému	Leukopénia, trombocytopenia,	Zriedkavé
	Agranulocytóza, pancytopenia	Veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému	Reakcie z precitlivenosti napríklad horúčka, angioedém a anafylaktická reakcia/šok	Zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	Hyponatriémia	Zriedkavé
	Hypomagneziémia, závažná hypomagneziémia môže mať za následok hypokalciémiu	Neznáme

Psychické poruchy	Insomnia	Menej časté
	Nepokoj, zmätenosť, depresia	Zriedkavé
	Agresivita, halucinácie	Veľmi zriedkavé
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy	Časté
	Závraty, parestézia, somnolencia	Menej časté
	Zmeny chuti	Zriedkavé
Poruchy oka	Rozmazané videnie	Zriedkavé
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Bronchospazmus	Zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesti brucha, zápcha, hnačka, nadúvanie, nevoľnosť/vracanie, polypy podžalúdkovej žľazy (benígne)	Časté
	Sucho v ústach, stomatitída, gastrointestinálna kandidóza	Zriedkavé
	Mikroskopická kolitída	Neznáme
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov	Menej časté
	Hepatitída so žltčkou alebo bez nej	Zriedkavé
	Zlyhanie pečene, encefalopatia u pacientov s už existujúcim ochorením pečene	Veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Dermatitída, pruritus, vyrážka, žihľavka	Menej časté
	Alopécia, fotosenzitivita	Zriedkavé
	Multiformný erytém, Stevensov - Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (TEN)	Veľmi zriedkavé
	Subakútny kožný lupus erythematosus (pozri časť 4.4)	Neznáme
Muskuloskeletálne poruchy a poruchy spojivového tkaniva	Zlomenina bedra, zápästia alebo chrbtice	Menej časté
	Artralgia, myalgia	Zriedkavé
	Svalová slabosť	Veľmi zriedkavé
Poruchy obličiek a močových ciest	Tubulointerstiálna nefritída (s možnou progresiou do renálneho zlyhania)	Zriedkavé
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Gynekomastia	Veľmi zriedkavé
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Celkový pocit choroby, periférny edém	Menej časté
	zvýšené potenie	Zriedkavé

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

## 4.9 Predávkovanie

### Diklofenak

*Príznaky:*

Medzi príznaky patria bolesti hlavy, nevoľnosť, vracanie, bolesti v nadbrušku, gastrointestinálne krvácanie, zriedkavo hnačka, dezorientácia, excitácia, kóma, ospalosť, závraty, tinnitus, mdloby a občas kŕče. V prípade významnej otravy je možné akútne zlyhanie obličiek a poškodenie pečene.

#### *Liečba:*

Manažment akútnej otravy NSAID sa v podstate skladá z podporných a symptomatických opatrení. Do jednej hodiny po požití potenciálne toxického množstva sa má zvážiť podanie aktívneho uhlia. Alternatívne, u dospelých pacientov, sa má do jednej hodiny pri potenciálne život ohrozujúcom predávkovaní zvážiť výplach žalúdka.

Má sa zabezpečiť dobrý odtok moču.

Renálne a pečenevé funkcie sa majú starostlivo monitorovať.

Pacienti po požití potenciálne toxického množstva majú byť starostlivo sledovaní po dobu najmenej štyroch hodín.

Časté alebo dlhotrvajúce kŕče majú byť liečené intravenóznym diazepamom.

Ďalšie opatrenia sa majú indikovať podľa klinického stavu pacienta. Špecifické terapie ako nútená diuréza, dialýza alebo hemoperfúzia pravdepodobne nenapomáhajú pri eliminácii NSAID vzhľadom k ich vysokej miere väzby na proteíny a extenzívny metabolizmus.

Pri komplikáciách ako hypotenzia, zlyhanie obličiek, kŕče, gastrointestinálne poruchy a útlm dýchania sa majú uskutočniť podporné opatrenia a symptomatická liečba.

#### Omeprazol

K dispozícii sú len obmedzené informácie o vplyve predávkovania omeprazolom u ľudí. V literatúre boli popísané dávky až do 560 mg a zaznamenali sa ojedinelé hlásenia o užití jednorazových perorálnych dávok až 2400 mg omeprazolu (120 násobná obvyklá odporúčaná klinická dávka). Boli hlásené nevoľnosť, vracanie, závraty, bolesti brucha, hnačka a bolesť hlavy. Taktiež v jednotlivých prípadoch boli popísané apatia, depresia a zmätenosť.

Opísané príznaky boli prechodné a nebol nahlásený žiadny závažný dôsledok. So zvýšenými dávkami sa miera eliminácie nemení (kinetiky prvého poriadku). Liečba je v prípade potreby symptomatická.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: deriváty kyseliny octovej a príbuzné látky  
ATC kód: M01AB55 (diklofenak, kombinácie)

#### Diklofenak

Diklofenak je nesteroidná látka s výraznými analgetickými/protizápalovými vlastnosťami. Je to inhibítor prostaglandín syntetázy (cyklooxygenázy).

#### Omeprazol

##### Mechanizmus účinku

Omeprazol, racemická zmes dvoch enantiomérov znižuje sekréciu žalúdočnej kyseliny vysoko cieľným mechanizmom účinku. Je špecifickým inhibítorom kyselinovej pumpy v parietálnej bunke. Je rýchlo účinkujúci a poskytuje kontrolu prostredníctvom reverzibilnej inhibície sekrécie žalúdočnej kyseliny s dávkovaním raz denne.

Omeprazol je slabá zásada a koncentruje a konvertuje sa na aktívnu formu v silne kyslom prostredí intracelulárnych kanálikov parietálnych buniek, kde inhibuje enzým  $H^+K^+-ATPázu$  – kyselinovú pumpu. Tento účinok na konečný stupeň procesu tvorby žalúdočnej kyseliny je závislý od dávky a poskytuje veľmi účinnú inhibíciu sekrécie bazálnej kyseliny a inhibíciu sekrécie stimulovanej kyseliny, a to bez ohľadu na stimul.

#### Farmakodynamické účinky

Všetky pozorované farmakodynamické účinky možno vysvetliť účinkom omeprazolu na sekréciu kyseliny.

#### *Účinok na sekréciu žalúdočnej kyseliny:*

Perorálne podávanie omeprazolu raz denne umožňuje rýchlu a účinnú inhibíciu dennej aj nočnej sekrécie žalúdočnej kyseliny s maximálnym účinkom v priebehu 4 dní liečby.

Pri dávke 20 mg omeprazolu sa priemerné zníženie 24–hodinovej acidity vo vnútri žalúdka o minimálne 80 % u pacientov s dvanástnikovým vredom potom udržiavalo, pričom priemerné zníženie maximálnej tvorby kyseliny po stimulácii pentagastrínom bolo približne 70 % 24 hodín po podaní.

U pacientov s dvanástnikovým vredom perorálne podávanie omeprazolu 20 mg udržiava intragastrické  $pH \geq 3$  priemerne po dobu 17 hodín z 24 hodinovej periódy.

U pacientov trpiacich gastroezofageálnym refluxom v dôsledku zníženia sekrécie kyseliny a intragastrickej acidity omeprazol v závislosti od dávky znižuje/normalizuje expozíciu pažeráka kyseline.

Inhibícia sekrécie kyseliny súvisí s oblasťou pod krivkou plazmatickej koncentrácie v závislosti od času (AUC) omeprazolu a nie od aktuálnej plazmatickej koncentrácie v danom čase.

V priebehu liečby omeprazolom nebola pozorovaná tachyfylaxia.

#### *Ďalšie účinky majúce vzťah k inhibícii kyseliny:*

Pri dlhodobej liečbe gastrické grandulárne cysty boli hlásené s mierne zvýšenou frekvenciou. Tieto zmeny sú fyziologickým dôsledkom výraznej inhibície sekrécie kyseliny, sú benígne a zdajú sa byť reverzibilné.

Zníženie gastrickej acidity z akýchkoľvek dôvodov vrátane inhibítorov protónovej pumpy zvyšuje množstvo gastrických baktérií obvykle prítomných v gastrointestinálnom trakte. Liečba liekmi znižujúcimi aciditu môže viesť k mierne zvýšenému riziku gastrointestinálnych infekcií ako *Salmonella* a *Campylobacter*.

Počas liečby antisekrečnými liekmi sa zvyšuje sérová hladina gastrínu ako odpoveď na zníženie sekrécie kyseliny. Zvyší sa tiež hladina CgA v dôsledku zníženej kyslosti žalúdka. Zvýšená hladina CgA môže interferovať s vyšetreniami na neuroendokrinné nádory.

Z dostupných uverejnených dôkazov vyplýva, že inhibítory protónovej pumpy sa majú vysadiť 5 dní až 2 týždne pred meraniami hladiny CgA. To má umožniť, aby sa hladiny CgA, ktoré by mohli byť po liečbe PPI umelo zvýšené, vrátili do referenčného rozsahu..

U niektorých pacientov (u detí aj dospelých) bol počas dlhodobej liečby omeprazolom pozorovaný zvýšený počet ECL buniek pravdepodobne súvisiaci so zvýšením sérových hladín gastrínu. Výsledky nie sú považované za klinicky významné.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Diklofenak

Diklofenak sodný sa z čriev rýchlo absorbuje a podlieha metabolizmu prvého prechodu. Terapeutické plazmatické koncentrácie sa dostavia asi pol hodiny po podaní diklofenaku. Liečivo je na 99,7% viazané na bielkoviny a plazmatický polčas pre fázu terminálnej eliminácie je 1 až 2 hodiny. Približne 60% podanej dávky sa vylučuje obličkami vo forme metabolitov a menej ako 1% v nezmenenej forme. Zvyšok dávky sa vylučuje žľou v metabolizovanej forme.

Po rýchlom gastrickom prechode gastrorezistentné pelety diklofenaku zaisťujú rýchlú dostupnosť liečiva v krvnom riečisku. Pelety s predĺženým uvoľňovaním spôsobujú oneskorenie uvoľňovania aktívnej zložky, takže jedna denná dávka je obvykle dostatočujúca.

### Omeprazol

#### Absorpcia

Omeprazol a horečnatá soľ omeprazolu sú v kyslom prostredí nestále a preto sa perorálne podávajú ako gastrorezistentné granuly v kapsulách alebo tabletkách. Absorpcia omeprazolu je rýchla s maximálnymi plazmatickými hladinami vyskytujúcimi sa približne 1 až 2 hodiny po podaní dávky. Absorpcia omeprazolu prebieha v tenkom čreve a je zvyčajne ukončená počas 3-6 hodín. Súčasný príjem potravy neovplyvňuje biologickú dostupnosť. Systémová dostupnosť (biologická dostupnosť) z jedinej perorálnej dávky omeprazolu je približne 40%. Po opakovanom podaní raz denne sa biologická dostupnosť zvyšuje až na 60%.

#### Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem u zdravých osôb je približne 0,3 l/kg telesnej hmotnosti. Omeprazol je na 97% viazaný na plazmatické bielkoviny.

#### Metabolizmus

Omeprazol sa úplne metabolizuje systémom cytochrómu P450 (CYP). Hlavná časť jeho metabolizmu je závislá na polymorfne vyjadrenom CYP2C19, zodpovednom za tvorbu hydroxyomeprazolu, hlavného metabolitu v plazme. Zostávajúca časť je závislá na ďalšej špecifickejšej izoforme CYP3A4, zodpovednej za tvorbu omeprazolsulfónu. V dôsledku vysokej afinity omeprazolu k CYP2C19 existuje potenciál pre kompetitívnu inhibíciu a metabolické interakcie liek – liek s inými substrátmi pre CYP2C19. Avšak v dôsledku nízkej afinity k CYP3A4 nemá omeprazol žiadny potenciál inhibovať metabolizmus iných substrátov CYP3A4. Navyše omeprazol nemá inhibičný vplyv na hlavné enzýmy CYP.

Približne 3% belošskej a 15 - 20% ázijskej populácie nemá funkčný enzým CYP2C19 a nazývajú sa slabí metabolizátori. U týchto jedincov je metabolizmus omeprazolu pravdepodobne katalyzovaný prevažne CYP3A4. Po opakovanom podaní 20 mg omeprazolu raz denne bola priemerná hodnota AUC 5 - 10 krát vyššia u slabých metabolizátorov ako u jedincov s funkčným enzýmom CYP2C19 (extenzívni metabolizátori). Priemerné maximálne plazmatické koncentrácie boli tiež o 3 až 5 krát vyššie. Tieto zistenia nemajú vplyv na dávkovanie omeprazolu.

#### Eliminácia

Plazmatický eliminačný polčas omeprazolu je zvyčajne kratší ako jedna hodina ako po jednorazovom, tak aj po opakovanom perorálnom podaní raz denne. Omeprazol sa z plazmy medzi dávkami úplne eliminuje a nemá pri podávaní raz denne tendenciu k akumulácii. Takmer 80% perorálnej dávky omeprazolu sa vylučuje v podobe metabolitov močom, zvyšok stolicou, primárne pochádzajúcich zo sekrécie žľou.

AUC omeprazolu sa zvyšuje s opakovaným podávaním. Toto zvýšenie je závislé od dávky a po opakovanom podávaní má za následok nelineárny vzťah dávka - AUC. Táto závislosť od času a dávky je v dôsledku zníženia metabolizmu prvého prechodu a systémového klirensu pravdepodobne spôsobená inhibíciou enzýmu CYP2C19 omeprazolom a/alebo jeho metabolitmi (napríklad sulfónom).

Zistilo sa, že žiaden metabolit nemá akýkoľvek vplyv na sekréciu žalúdočnej kyseliny.

### Osobitné skupiny pacientov



#### *Porucha funkcie pečene*

Metabolizmus omeprazolu u pacientov s poruchou funkcie pečene je narušený, čo má za následok zvýšené AUC. Omeprazol nepreukázal tendenciu k akumulácii pri dávkovaní raz denne.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Farmakokinetika omeprazolu, vrátane systémovej biologickej dostupnosti a rýchlosti eliminácie, je u pacientov so zníženou funkciou obličiek bez zmeny.

#### *Starší pacienti*

Rýchlosť metabolizmu omeprazolu je u starších osôb (75 až 79 rokov) mierne znížená.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

#### Diklofenak

Neexistujú žiadne ďalšie predklinické údaje dôležité pre predpisovanie lieku ako tie, ktoré už sú zahrnuté v ostatných častiach SPC.

#### Omeprazol

V štúdiách s potkanmi celoživotne liečenými omeprazolom boli pozorované hyperplázia ECL buniek žalúdka a výskyt karcinoidov. Tieto zmeny sú výsledkom dlhodobej sekundárnej hypergastrinémie na inhibíciu kyseliny.

Podobné nálezy boli zistené po liečbe antagonistami H<sub>2</sub>-receptorov, inhibítormi protónovej pumpy a po čiastočnej fundektómii. Takže tieto zmeny nepochádzajú z priameho účinku každého jednotlivého liečiva.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Obsah kapsuly:

mikrokryštalická celulóza

povidón K25

koloidný bezvodý oxid kremičitý

kopolymér kyseliny metakrylovej s etylakrylátom (1: 1), typ A, neutralizovaný hydroxidom sodným (6 mol%)

propylénglykol

kopolymér metakrylátu amónneho typ A

kopolymér metakrylátu amónneho typ B

manitol

uhličitan horečnatý ťažký

hydroxypropylcelulóza (75-150 mPas/5% sol.)

laurylsíran sodný

hypromelóza (6mPas)

kopolymér kyseliny metakrylovej s etylakrylátom (1: 1) 30% disperzia (sušina)

polysorbát 80

trietylitrát

mastenec

Obal kapsuly:

oxid titaničitý (E171)

červený oxid železitý E 172

žltý oxid železitý E 172

želatína

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

HDPE fľaša: 4 roky

Blister: 4 roky

#### **Čas použiteľnosti po prvom otvorení**

HDPE fľaša: 1 mesiac

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

HDPE fľaša/blister: Uchovávajúte pri teplote do 30 ° C.

HDPE fľaša: Uchovávajúte v dobre uzatvorenej fľaštičke na ochranu pred vlhkosťou.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Biela HDPE fľaša s polypropylénovým skrutkovým uzáverom indikujúcim porušenie s integrovaným vysúšadlom.

Originálne balenie 30 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním.

oPA-Aluminium-PVC/Al blister

Originálne balenie 10, 20, 30, 50, 60, 100 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

BAUSCH HEALTH IRELAND LIMITED

3013 Lake Drive

Citywest Business Campus

Dublin 24, D24PPT3

Írsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

29/0382/14-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 20. novembra 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. marca 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

05/2023