

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diotem 75 mg / 20 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen säädellysti vapauttava kova kapseli sisältää 75 mg diklofenaakkinatriumia (25 mg enteropelletteinä ja 50 mg depotpelletteinä) ja 20 mg omepratsolia (enteropelletit).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Säädellysti vapauttava kapseli, kova.

Pitkänomainen 20,7 mm x 6,9 mm kova liivatekapseli, jossa on vaaleanpunainen läpinäkymätön kansiosa ja keltainen läpinäkymätön runko-osa, täytetty valkoisilla - vaaleankeltaisilla pelleteillä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Diotem on tarkoitettu nivelreuman, nivelrikon ja selkärankareuman oireenmukaiseen hoitoon aikuisilla potilailla, joille on vaara kehittyä tulehduskipulääkkeisiin (NSAID) liittyviä maha- ja/ tai pohjukaissuolihaavoja ja joiden oireita pystytään hallitsemaan riittävästi diklofenaakilla ja omepratsolilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Annos on yksi kapseli päivässä (75 mg diklofenaakkaa / 20 mg omepratsolia).

Jos potilaiden lääkitystä vaihdetaan Diotem-valmisteeseen, heidän oireitaan on voitava hallita riittävästi erillisillä valmisteilla, jotka sisältävät saman annoksen kumpaakin vaikuttavaa ainetta kuin tässä yhdistelmävalmisteessa. Jos oireita ei saada hallintaan kerran päivässä otettavalla annostelulla, hoitoa on muutettava vaihtamalla valmiste yhteen tai useampaan vaihtoehtoiseen tuotteeseen. Potilaat eivät saa ottaa enempää kuin yhden Diotem -kapselin päivässä, koska he saavat muuten liian suuren määrän omepratsolia.

Haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä valmistetta lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.4).

Hoitoa jatketaan, kunnes yksilölliset hoitotavoitteet on saavutettu. Hoito arvioidaan säännöllisin väliajoin ja lopetetaan, jos siitä ei ole hyötyä.

Erytisryhmät

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Diotem-valmistetta on käytettävä varoen ja munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Diotem-valmistetta ei saa määrätä potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Diotem-valmistetta on käytettävä varoen ja maksan toimintaa on seurattava tarkasti potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta.

Diotem-valmisteen käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

lääkää potilaat (> 65-vuotiaat)

lääkällä henkilöillä vakavien haittavaikutusten riski on suurentunut. Jos tulehduskipulääkkeen käyttöä pidetään välttämättömänä, tulee käyttää pienintä tehokasta annosta ja mahdollisimman lyhyttä hoitoaikaa. Tulehduskipulääkehoidon aikana potilaan tilaa on seurattava säännöllisin välein mahdollisten ruoansulatuskanavan verenvuotojen varalta (ks. kohta 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat (≥ 18-vuotiaat)

Diotem-valmistetta ei suositella käytettäväksi lapsille, koska sen turvallisuutta ja tehoa näiden potilaiden hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Diotem-kapselit niellään kokonaisina veden kera. Diotem on suositeltavaa ottaa ruokailun yhteydessä.

Hoidon seuranta

Käytettäessä Diotem-valmistetta pitkäaikaisesti potilaan maksa-arvoja, munuaisten toimintaa ja verenkuva on tarkkailtava säännöllisesti.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille, korvatuille bentsimidatsoleille tai kohdassa 6.1 luetelluille apuaineille.

Aikaisempi ibuprofeenin, aspiriinin tai muun kiputulehduslääkkeen käytön yhteydessä ilmennyt yliherkkyysreaktio (esim. astma, urtikaria, angioedeema tai riniitti).

Vaikea maksan, munuaisen ja sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Raskauden viimeinen kolmannes (ks. kohta 4.6).

Akuutti maha/pohjukaissuolihaava tai siihen liittyvä verenvuoto tai aiemmin sairastetut uusiutuvat episodit (ainakin kaksi varmistettua erillistä episodtia).

Aiemmin sairastettu ruoansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio tulehduskipulääkehoidon yhteydessä.

Diotem-valmistetta kuten muitakaan protonipumpun estäjiä ei tule antaa yhdessä nelfinaviirin kanssa (ks. kohta 4.5).

Todettu sydämen vajaatoiminta (NYHA II-IV), iskeeminen sydänsairaus, ääreisvaltimosairaus ja/tai aivoverisuonisairaus.

Olosuhteet, joille on ominaista lisääntynyt verenvuototaipumus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Diklofenaakki (tulehduskipulääkkeet)

Kaikilla potilailla:

Haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.2 ja ruoansulatuskanavaan ja verenkiertoelimistöön liittyvät varoitukset).

Kuten muidenkin steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden kanssa voi valmisteen käytön yhteydessä harvoissa tapauksissa ilmetä allergisia reaktioita (myös anafylaktisia/anafylaktoidisia reaktioita) ilman aikaisempaa altistumista tälle lääkeaineelle. Yliherkkyysreaktiot voivat myös edetä Kounisin oireyhtymäksi. Tämä on vakava allerginen reaktio, joka voi johtaa sydäninfarktiin. Tällaisen reaktion oireena voi olla rintakipu diklofenaakin aiheuttaman allergisen reaktion yhteydessä. Diotem voi farmakodynaamisten ominaisuuksiensa vuoksi peittää infektion oireita.

Diotem-valmisteen ja muiden systeemisesti käytettävien tulehduskipulääkkeiden (COX-2-spesifiset estäjät mukaan lukien) yhteiskäyttöä olisi vältettävä, sillä osoitusta synergistisistä eduista ei ole, ja yhteiskäyttöön voi liittyä additiivisten haittavaikutusten riski (ks. kohta 4.5).

lääkät potilaat:

Varovaisuus on lääketieteellisistä syistä tarpeen hoidettaessa iäkkäitä potilaita. Tulehduskipulääkkeet aiheuttavat herkemmin haittavaikutuksia iäkkäille potilaille; erityisesti ruuansulatuskanavan verenvuotoja tai perforaatioita, jotka saattavat olla hengenvaarallisia (ks. kohta 4.2).

Etenkin heikkokuntoisten tai kovin pienipainoisten iäkkäiden potilaiden hoidossa on suositeltavaa käyttää pienintä tehokasta annosta.

Hengitysteiden sairaudet

Astmaa, kausiluonteista allergista nuhaa, nenän limakalvojen turpoamista (eli nenäpolyppejä), kroonista ahtauttavaa keuhkosairautta tai kroonisia hengitystieinfektioita (etenkin, jos näihin liittyy allergista nuhaa muistuttavia oireita) sairastavilla potilailla ilmenee tavallista useammin NSAID-lääkitykseen liittyviä reaktioita, kuten astman pahenemista (eli kipulääkeintoleranssia/kipulääkkeiden aiheuttamaa astmaa), Quincken edeemaa ja urtikariaa. Erityiseen varovaisuuteen on siksi syytä hoidettaessa tällaisia potilaita (ensiaputarpeet hätätilanteita varten on pidettävä saatavilla).

Tämä varoitus koskee myös potilaita, jotka ovat allergisia muille aineille (eli, jotka esim. saavat ihoreaktioita, kutinaa tai urtikariaa muista aineista).

Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön, munuaisiin ja maksaan

Diklofenaakkia on määrättävä vain tarkoin harkiten potilaille, joilla on merkittäviä kardiovaskulaarisia riskitekijöitä (kuten kohonnut verenpaine, hyperlipidemia, diabetes mellitus, tupakointi).

Koska diklofenaakkiin liittyvät kardiovaskulaariset riskit saattavat suurentua, kun annosta suurennetaan tai hoidon pituutta lisätään, on aina käytettävä pienintä tehokasta vuorokausiannosta ja lyhimmän mahdollisimman ajan. Potilaan oireiden lievityksen tarve ja hoitovaste on uudelleenarvioitava ajoittain. Hoidon aloittamisessa potilaalle, jolla on maksan toimintahäiriö, on ehdottoman tärkeää noudattaa varovaisuutta, koska diklofenaakkihoito saattaa pahentaa heidän sairauttaan.

Kuten muitakin tulehduskipulääkkeitä käytettäessä, diklofenaakin käytön aikana maksan entsyymiarvoissa saattaa ilmetä nousua. Jos diklofenaakkia käytetään pitkään, maksan toimintaa on varotoimena seurattava säännöllisesti. Diklofenaakin käyttö on keskeytettävä, jos epänormaalit arvot maksan toimintakokeissa säilyvät tai huononevat, tai jos ilmenee maksasairauteen viittaavia oireita kuten eosinofiliaa, ihottumaa tai muuta vastaavaa). Hepatiitti saattaa puhjeta ilman minkäänlaisia ennakoivia oireita. Jos potilaalla on hepaattinen porfyria, hoidossa on noudatettava varovaisuutta, sillä diklofenaakki saattaa laukaista kohtauksen.

Tulehduskipulääkkeiden (myös diklofenaakin) käytön yhteydessä on ilmoitettu nesteretentiota ja turvotusta. Tästä syystä erityistä varovaisuutta on noudatettava iäkkäillä potilailla ja jos potilailla on sydämen tai munuaisten vajaatoiminta tai anamneesissa hypertensiota, jos potilaat saavat samanaikaisesti diureetteja tai lääkevalmisteita, jotka voivat vaikuttaa merkittävästi munuaistoimintaan ja jos potilailla on jostakin syystä huomattava solunulkoisen nestevajaus, esim. ennen suurta leikkausta tai sen jälkeen (ks. kohta 4.3). Munuaisten toiminnan seuranta suositellaan varotoimenpiteenä kun diklofenaakkia käytetään näissä tapauksissa. Hoidon lopettamisen jälkeen munuaisten toiminta palautuu yleensä hoitoa edeltäneeseen tilaan.

Tulehduskipulääkkeiden käyttö voi aiheuttaa annoksesta riippuvaisen prostaglandiinien muodostumisen vähenemisen, josta seuraa munuaisverenkierron heikkeneminen, mikä puolestaan voi joututtaa munuaisten vajaatoiminnan kehittymistä. Potilaat, joilla on munuaisten, sydämen tai maksan vajaatoiminta, tai joilla on diureetti- ja ACE:n estäjä -lääkitys, tai jotka ovat iäkkäitä, ovat suurimmassa riskissä saada näitä reaktioita. Munuaisten toimintaa tulisi seurata näillä potilailla (ks. kohta 4.3).

Vaikutukset sydämeen, verisuonistoon ja aivoverenkiertoon:

Koska tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen nesteen kertymistä elimistöön jaturvotuksia, verenpainetauti ja/tai lievää tai keskivaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava ja neuvottava asianmukaisesti.

Kliinisten tutkimusten ja epidemiologisen tiedon perusteella erityisesti suurten diklofenaakkiannosten (150 mg/vrk) käyttöön ja pitkäkestoiseen käyttöön saattaa liittyä hieman kohonnut valtimotukosten (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski.

Diklofenaakkia on määrättävä vain tarkoin harkiten potilaille, jotka sairastavat hoitamattomia verenpainetauti, kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, diagnosoitua sepelvaltimotautia tai ääreisverenkierron ja/tai aivoverenkierron häiriöitä. On myös tarkoin harkittava pitkäkestoisen lääkeyhdistelmän määräämistä potilaille, joilla on kardiovaskulaarisia riskitekijöitä (kuten verenpainetauti, hyperlipidemia, diabetes ja tupakointi).

Ruuansulatuskanavan verenvuodot, haavaumat ja perforaatiot:

Kaikkien tulehduskipulääkkeiden käyttäjillä on todettu ruuansulatuskanavan verenvuotoja, haavaumia tai perforaatioita, jotka voivat olla henkeä uhkaavia, riippumatta ennakoivista oireista tai aiemmin ilmenneistä vaikeista ruuansulatuskanavan haittavaikutuksista.

Ruuansulatuskanavan verenvuodon, haavauman tai perforaation riski kasvaa tulehduskipulääkeannoksen kasvaessa ja on suurempi potilailla, joilla on ollut aiemmin ruuansulatuskanavan haavauma, etenkin jos siihen on liittynyt verenvuoto tai perforaatio (ks. kohta 4.3), sekä iäkkäillä potilailla. Näille potilaille hoito on aloitettava ja sitä on jatkettava pienimmillä tehokkailla lääkemuodoilla.

Jos potilailla on ollut aiemmin ruuansulatuskanavaan kohdistuneita haittavaikutuksia ja varsinkin, jos kyseessä on iäkäs potilas, heidän pitää ilmoittaa kaikista epätavallisista vatsaoireista (erityisesti ruuansulatuskanavan verenvuodosta) etenkin, jos niitä ilmenee jo hoidon alussa.

Potilaita on varoitettava muista lääkkeistä, jotka voivat lisätä haavauman tai verenvuodon riskiä, kuten kortikosteroideista, antikoagulantteista (kuten varfariini), selektiivisistä serotoniinin takaisinoton estäjistä ja verihutaleiden aggregaatiota estävistä lääkkeistä (kuten asetyylisalisyylihappo) (ks. kohta 4.5).

Jos Diatem-valmistetta saaneelle potilaalle ilmenee ruuansulatuskanavan haavaumia tai verenvuotoa, hoito on lopetettava.

Tulehduskipulääkkeitä on annettava varoen potilaille, joilla on jokin ruuansulatuskanavan sairaus, kuten haavainen paksusuolen tulehdus tai Crohnin tauti, sillä sairauden oireet voivat pahentua (ks. kohta 4.8).

Tulehduskipulääkkeisiin, myös diklofenaakkiin, saattaa liittyä suurentunut maha-suolikanavan anastomoosivuodon riski. Huolellista seurantaa ja varovaisuutta suositellaan, kun diklofenaakia käytetään maha-suolikanavan kirurgian jälkeen.

Tarkka seuranta on tarpeen diklofenaakia käytettäessä, kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä. Varovaisuutta on noudatettava etenkin määrättäessä diklofenaakia potilaille, joilla on ruuansulatuskanavan häiriöihin viittaavia oireita tai joilla on ollut ruuansulatuskanavan haavaumaan, verenvuotoon tai perforaatioon viittaavia oireita (ks. kohta 4.8).

SLE-tauti ja sekamuotoinen sidekudossairaus:

Punahukkaa (SLE) ja sekamuotoista sidekudossairautta sairastavilla potilailla voi olla hieman kohonnut aseptisen aivokalvotulehduksen riski (ks. kohta 4.8).

Ihoreaktiot:

Hyvin harvoin on raportoitu vaikeita, joskus hengenvaarallisiakin ihoreaktioita, kuten eksfoliatiivista dermatiittia, Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä, liittyen tulehduskipulääkkeiden käyttöön (ks. kohta 4.8). Potilaat ovat alttiimpia näille haittavaikutuksille hoidon alkuvaiheissa. Suurin osa näistä haittavaikutuksista on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Diatem-valmisteen käyttö on lopetettava heti, jos ilmenee ihottumaa, limakalvomutoksia tai muita yliherkkyysoireita.

Hematologiset vaikutukset:

Kuten muutkin tulehduskipulääkkeet, diklofenaakki saattaa tilapäisesti estää verihutaleiden aggregaatiota. Potilasta on seurattava huolellisesti, jos hänellä on hyytymishäiriö.

Säädellysti vapauttavia Diatem -kapseleita suositellaan käytettäväksi vain lyhytaikaiseen hoitoon.

Verenkuvan seuranta on suositeltavaa pitkäaikaisen diklofenaakkihoidon yhteydessä, kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä.

Omepratsoli

Jos potilaalla on hälyttäviä oireita (kuten selittämätöntä painonlaskua, toistuvaa pahoinvointia, nielemishäiriötä, verioksensusta tai -ulostetta) ja jos kyseessä on mahahaavapotilas tai sitä epäillään, tulee maligniteetin mahdollisuus sulkea pois. Hoidon oireita lievittävä vaikutus saattaa viivyttää oikean diagnoosin tekemistä.

Protonipumpun estäjien antoa yhdessä atatsanaviirin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5). Jos atatsanaviiri/protonipumpun estäjä -yhdistelmää pidetään välttämättömänä, suositellaan kliinisen tilan tarkkaa seurantaa (esim. virusmäärää) ja atatsanaviirin annoksen nostamista 400 mg:aan yhdessä ritonaviiriin 100 mg:n annoksen kanssa. Omepratsolin 20 mg:n annosta ei tule ylittää.

Kuten kaikki mahahapon erityistä vähentävät lääkkeineet, myös omepratsoli voi hypoklorhydrian tai aklorhydrian vuoksi heikentää B12-vitamiinin (syankobalamiinin) imeytymistä. Tämä tulee ottaa huomioon pitkäaikaishoidossa potilailla, joiden elimistön B12-varastot ovat alhaiset tai joilla on B12-vitamiinin imeytymishäiriöiden riskitekijöitä.

Omepratsoli on CYP2C19:n estäjä. Kun omepratsolihoitoa aloitetaan tai lopetetaan, yhteisvaikutusten mahdollisuus CYP2C19:n kautta metaboloituvien lääkkeiden kanssa tulee ottaa huomioon. Klopidoogreelin ja omepratsolin välillä on havaittu yhteisvaikutus (ks. kohta 4.5), jonka kliininen merkitys on epäselvä. Varmuuden vuoksi tulee samanaikaista omepratsolin ja klopidoogreelin käyttöä välttää.

Vakavaa hypomagnesemiaa on raportoitu potilailla, joita on hoidettu protonipumpun estäjillä (PPI), kuten omepratsolilla, ainakin kolmen kuukauden ja useimmissa tapauksissa vuoden ajan. Vakavia hypomagnesemian oireita, kuten väsymystä, sekavuutta, tetaanisia lihassupistuksia, kouristelua, huimausta ja kammioperäisiä rytmihäiriöitä voi esiintyä, mutta ne saattavat myös alkaa vähitellen ja olla huomaamattomia. Useimmilla potilailla hypomagnesemia korjaantuu magnesiumlisällä ja PPI-lääkityksen lopettamisella. Plasman magnesiumpitoisuuden mittaamista tulisi harkita ennen pitkäkestoisen PPI-lääkityksen aloittamista ja säännöllisin välein hoidon aikana, tai jos potilas käyttää myös digoksiinia tai muita mahdollisesti hypomagnesemiaa aiheuttavia lääkkeitä (esim. diureetit).

Protonipumpun estäjät, erityisesti suurina annoksina ja pitkäaikaisesti (>1 vuosi) käytettynä, saattavat lievästi suurentaa riskiä saada lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma, pääasiassa iäkkäillä potilailla tai yhdessä muiden tunnettujen riskitekijöiden kanssa. Havainnoiden tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että protonipumpun estäjien käyttö voi suurentaa murtumien kokonaisriskiä 10–40 %. Osa kohonneesta riskistä saattaa johtua muista riskitekijöistä. Osteoporoosille alttiiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa hoitosuosituksia ja heidän pitää saada riittävästi D-vitamiinia ja kalsiumia.

Protonipumpun estäjien käyttö saattaa jossain määrin lisätä riskiä maha-suolikanavan tulehduksiin, kuten *salmonellaan* ja *kampylobakteerin* aiheuttamaan tulehdukseen ja sairaalahoidossa olevilla potilailla mahdollisesti myös *Clostridium difficile* -bakteerin aiheuttamaan tulehdukseen (ks. kohta 5.1). Pitkäaikaishoitoa saavia potilaita (etenkin niitä, joiden hoito kestää yli vuoden) on seurattava säännöllisesti.

Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (SCLE)

Protonipumpun estäjät laukaisevat hyvin harvoin SCLE:n. Jos leesioita ilmaantuu etenkin auringonvalolle alttiille ihoalueille ja esiintyy myös nivelkipua, potilaan on hakeuduttava nopeasti lääkäriin, ja terveydenhuollon ammattilaisen on harkittava Diotem-valmisteen käytön lopettamista. Jos protonipumpun estäjien aiempaan käyttöön on liittynyt SCLE, saattaa tämän haitan ilmaantumisen riski lisääntyä muiden protonipumpun estäjien käytön yhteydessä.

Interferenssi laboratoriotutkimuksissa

Kromograniniini A:n (CgA) tason nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksia. Tämän häiriön välttämiseksi omepratsolihoito on lopetettava väliaikaisesti vähintään viisi päivää ennen CgA-mittauksia (ks. kohta 5.1). Jos CgA- ja gastriinipitoisuudet eivät ole palautuneet viitealueelle alkuperäisen mittauksen jälkeen, mittaukset on toistettava 14 päivää sen jälkeen, kun protonipumpun estäjien käyttö on lopetettu.

Munuaisten vajaatoiminta

Akuuttia tubulointerstiaalista nefriittiä (TIN) on havaittu omepratsolia ottavilla potilailla, ja se saattaa ilmaantua milloin tahansa omepratsolihoitoa aikana (ks. kohta 4.8). Akuutti tubulointerstiaalinen nefriitti voi edetä munuaisten vajaatoiminnaksi.

Tubulointerstiaalista nefriittiä epäiltäessä omepratsolihoito on lopetettava ja asianmukainen hoito aloitettava välittömästi.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Diklofenaakki (tulehduskipulääkkeet)

Muut kipulääkkeet mukaan lukien selektiiviset COX-2-estäjät:

Kahden tai useamman tulehduskipulääkkeen (myös asetyylisalisyylihappo) samanaikaista käyttöä on vältettävä, koska haittavaikutukset voivat lisääntyä (ks. kohta 4.4).

Diureetit, ACE:n estäjät ja angiotensiini II-antagonistit:

Tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta

laskevaa vaikutusta.

Näin ollen tällaisten yhdistelmien käytössä on syytä erityiseen varovaisuuteen, ja potilaiden (etenkin jo vähän iäkkäämpien) verenpainetta on seurattava säännöllisin väliajoin hoidon aikana. Lisäksi on huolehdittava potilaiden riittävästä nesteytyksestä, ja munuaistoiminnan seuranta hoidon aloittamisen yhteydessä sekä määrävälein hoidon aikana on harkittava (etenkin diureettien tai ACE:n estäjien käytön yhteydessä, sillä tällöin on olemassa tavallista suurempi munuaistoksisuuden riski. Diureetit voivat lisätä tulehduskipulääkkeiden munuaistoksisuuden riskiä. Samanaikaiseen hoitoon kaliumia säästävillä diureeteilla saattaa liittyä kohonneita seerumin kaliumpitoisuuksia. Kaliumpitoisuuksia on siksi seurattava tarkoin.

Sydänglykosidit:

Tulehduskipulääkkeet voivat pahentaa sydämen vajaatoimintaa, laskea glomerulusten suodatusnopeutta sekä nostaa glykosidien pitoisuutta plasmassa.

Litium:

Litiumin alentunut puhdistuma on mahdollista ja seerumin litiumtasoa on seurattava.

Siklosporiini

Munuaistoksisuuden kohonnut riski, minkä vuoksi diklofenaakkia on käytettävä pienemmin annoksin kuin potilailla, jotka eivät saa siklosporiinia.

Mifepristoni:

Jos tulehduskipulääkkeitä käytetään 8-12 päivän kuluessa mifepristonin antamisesta, nesaattavat heikentää mifepristonin tehoa.

Kortikosteroidit:

Ruoansulatuselimistön haavaumien ja verenvuodon vaara on suurentunut (ks. kohta 4.4).

Antikoagulantit ja verihituleiden aggregaatiota estävät lääkkeet:

Varovaisuuteen on syytä, sillä samanaikainen käyttö saattaa lisätä verenvuodon riskiä (ks. 4.4). Vaikka kliinisten tutkimusten tulokset eivät näyttäisi viittaavan siihen, että diklofenaakki vaikuttaisi antikoagulanttien toimintaan, on yksittäisiä raportteja lisääntyneestä verenvuotoriskistä diklofenaakkia ja antikoagulanttia samanaikaisesti käyttäneiltä potilailta kuitenkin saatu. Näin ollen suositellaan tällaisten potilaiden huolellista seuranta.

Kinoloniantibiootit:

Eläintutkimukset viittaavat siihen, että tulehduskipulääkkeet voivat lisätä kinoloniantibiootteihin liittyvää kouristusriskiä. Potilailla, jotka käyttävät tulehduskipulääkkeitä ja kinoloneja, voi olla suurentunut riski saada kouristuksia.

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI):

Lisääntynyt maha-suolikanavan verenvuodon riski (ks. kohta 4.4).

Tsidovudiini:

Hematologisen toksisuuden riski voi olla suurentunut, jos tsidovudiinia käytetään samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden kanssa. On näyttöä siitä, että hemartroosin ja hematoomien riski on suurentunut HIV-positiivisilla hemofiilipotilailla, jotka saavat samanaikaisesti tsidovudiini- ja ibuprofeenihoitoa.

Kolestipoli ja kolestyramiini:

Nämä aineet saattavat hidastaa tai heikentää diklofenaakin imeytymistä. Siksi suositellaan diklofenaakin käyttöä ainakin 1 tunti ennen tai 4-6 tuntia kolestipolin/kolestyramiinin käytön jälkeen.

Tehokkaat CYP2C9:n estäjät:

Varovaisuuteen on syytä, kun diklofenaakkia määrätään yhdessä tehokkaiden CYP2C9:n estäjien (kuten sulfiniipyraatsonin ja vorikonatsolin) kanssa, sillä yhteiskäytön aiheuttama diklofenaakkimetabolan estyminen saattaa johtaa merkittävään diklofenaakin huippupitoisuuden suurenemiseen plasmassa sekä altistuksen lisääntymiseen.

Diabeteslääkkeet:

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että diklofenaakkia voidaan antaa yhdessä suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kanssa ilman, että näiden lääkkeiden kliininen teho muuttuu. Tästä huolimatta on samanaikaisen diklofenaakkihoidon yhteydessä saatu yksittäisiä raportteja sekä hypoglykeemisistä että hyperglykeemisistä reaktioista, jotka ovat vaatineet diabeteslääkkeen annostuksen muuttamista. Näin ollen veren glukoosiarvojen seuranta suositellaan varoitoimenpiteenä samanaikaisen käytön yhteydessä.

Digoksiini:

Digoksiinin pitoisuuksien kohoaminen plasmassa on mahdollista, joten seerumin digoksiinitason seuranta suositellaan.

Metotrek saatti:

Jos diklofenaakkia annetaan alle 24 tuntia ennen metotrekseen antoa tai alle 24 tuntia sen jälkeen, metotrekseen pitoisuus veressä saattaa suurentua alentuneen tubulaarisen munuaispuhdistuman seurauksena johtaen metotrekseen toksiseen vaikutukseen.

Takrolimuusi:

Munuaistoksisuuden mahdollisesti suurentunut riski.

Fenytoiini:

Fenytoiinin plasmapitoisuuksien valvonta on suositeltavaa fenytoiinitasojen odotettavissa olevan kohoamisen takia.

Omepratsolit

Omepratsolin vaikutukset muiden vaikuttavien aineiden farmakokinetiikkaan

Vaikuttavat aineet, joiden imeytyminen riippuu pH:sta

Mahalaukun sisällön happamuuden aleneminen omepratsolihoitoa aikana saattaa lisätä tai vähentää sellaisten vaikuttavien aineiden imeytymistä, joiden imeytyminen riippuu mahan pH:sta.

Nelfinaviiri, atatsanaviiri:

Nelfinaviirin ja atatsanaviirin pitoisuudet plasmassa alentuvat, kun niitä annetaan samanaikaisesti omepratsolin kanssa.

Omepratsolin antaminen samanaikaisesti nelfinaviirin kanssa on kontraindisoitu (ks. kohta 4.4). Omepratsolin (40 mg päivittäin) samanaikainen anto pienensi keskimääräistä nelfinaviirialtistusta noin 40 % ja keskimääräistä farmakologisesti aktiivisen metaboliitti M8 -altistusta noin 75–90 %. Yhteisvaikutus voi johtua myös CYP2C19:n estosta.

Omepratsolin ja atatsanaviirin samanaikaista annostelua ei suositella (ks. kohta 4.3). Kun omepratsolia (40 mg kerran päivässä) annettiin yhdessä atatsanaviiri 300 mg / ritonaviiri 100 mg -yhdistelmän kanssa terveille vapaaehtoisille, atatsanaviirialtistus pieneni noin 75 %. Atatsanaviiri-annoksen nosto 400 mg:aan ei kompensoinut omepratsolin vaikutusta atatsanaviirin pitoisuuteen. Kun omepratsolia (20 mg päivittäin) annettiin yhdessä atatsanaviiri 400 mg / ritonaviiri 100 mg -yhdistelmän kanssa terveille vapaaehtoisille, atatsanaviirialtistus pieneni noin 30 % verrattuna atatsanaviiri 300 mg / ritonaviiri 100 mg kerran päivässä -yhdistelmään ilman omepratsolia 20 mg kerran päivässä -annosta.

Digoksiini:

Kun omepratsolia (20 mg päivässä) ja digoksiinia annettiin samanaikaisesti terveille vapaaehtoisille, digoksiinin biologinen hyötyosuus nousi 10 %. Digoksiinin toksisuutta on harvoin raportoitu. On kuitenkin noudatettava varovaisuutta, kun omepratsolia annetaan iäkkäillä potilailla. Tällöin digoksiinipitoisuuksien seuranta tulee lisätä.

Klopidogreeli:

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä tutkimuksissa klopidogreelillä (300 mg:n aloitusannos, jota seurasi annos 75 mg/vrk) ja omepratsolilla (80 mg/vrk suun kautta) on havaittu farmakokineettisia/farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia, joiden seurauksena altistus klopidogreelin aktiiviselle metaboliitille väheni keskimäärin 46 % ja (ADP:n aiheuttaman) verihiutaleiden aggregaation enimmäismäärä väheni keskimäärin 16 %.

Ristiriitaisia tietoja omepratsolin farmakokineettisen/farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen kliinisestä osallisuudesta merkittäviin sydän- ja verisuonitapahtumiin on raportoitu sekä ei-kokeellisista että kliinisistä

tutkimuksista. Varotoimenpiteenä omepratsolin ja klopidoogreelin samanaikaista käyttöä on syytä välttää (ks. kohta 4.4).

Muut vaikuttavat aineet:

Posakonatsolin, erlotinibin, ketokonatsolin ja itrakonatsolin imeytyminen pienenee merkittävästi ja siten niiden kliininen teho saattaa huonontua. Posakonatsolin ja erlotinibin samanaikaista käyttöä tulee välttää.

CYP2C19:n kautta metaboloituvat vaikuttavat aineet:

Omepratsoli on keskivahva CYP2C19:n estäjä. CYP2C19 on tärkein omepratsolia metaboloiva entsyymi. Näin ollen kun omepratsolia annetaan samanaikaisesti muiden CYP2C19:n vaikutuksesta metaboloituvien lääkkeiden kanssa, näiden lääkkeiden metabolia saattaa hidastua ja systeeminen altistus lisääntyä. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi R-varfariini ja muut K-vitamiiniantagonistit, silostatsoli, diatsepaami ja fenytoiini.

Silostatsoli:

Kun omepratsolia annettiin 40 mg annoksella terveille vapaaehtoisille cross over -tutkimuksessa, silostatsolin C_{max} kasvoi 18 % ja AUC 26 %, ja vastaavasti yhden aktiivisen metaboliitin vastaavasti 29 % ja 69 %.

Fenytoiini:

Fenytoiinia käyttävien potilaiden plasmapitoisuuden tarkkailu on suositeltavaa kahden viikon ajan omepratsolihoiton aloittamisesta. Jos fenytoiiniannosta muutetaan, seuranta ja annoksen uudelleenarviointi tulisi tehdä omepratsolihoiton lopettamisen jälkeen.

Tuntematon mekanismi

Sakinaviiri:

Kun omepratsolia annettiin samanaikaisesti sakinaviiri/ritonaviiri-yhdistelmän kanssa, sakinaviirin pitoisuudet plasmassa kohosivat noin 70 %, tosin HIV-potilaat sietivät niitä hyvin.

Metotrek saatti:

Metotrek saattipitoisuuksien on raportoitu suurentuneen osalla potilaista, jotka saivat samanaikaisesti protonipumpun estäjiä. Suuriannoksisen metotrek saattihoiton aikana omepratsolin käytön väliaikaista keskeyttämistä voi olla tarpeen harkita.

Takrolimuusi:

Omepratsolin samanaikaisen käytön on raportoitu nostavan takrolimuusin pitoisuutta seerumissa. Takrolimuusipitoisuuksien ja munuaistoiminnan (kreatiniinipuhdistuma) lisääntynyt seuranta on tarpeen ja takrolimuusin annosta tulee tarvittaessa tarkistaa.

Muiden vaikuttavien aineiden vaikutus omepratsolin farmakokinetiikkaan

CYP2C19- ja/tai CYP3A4-estäjät:

Omepratsoli metaboloituu CYP2C19:n ja CYP3A4:n välityksellä. Vaikuttavat aineet, joiden tiedetään estävän CYP2C19:a tai CYP3A4:ää (kuten klaritromysiini ja vorikonatsoli), saattavat johtaa kohonneeseen omepratsolin pitoisuuteen seerumissa vähentämällä omepratsolin metabolianopeutta. Samanaikainen vorikonatsolihoito johti omepratsolialtistuksen suurenemiseen yli kaksinkertaiseksi. Korkeat omepratsoliannokset ovat olleet hyvin siedettyjä ja tilapäisen käytön aikana omepratsoliannoksen soveltamista ei yleensä vaadita. Annoksen soveltamista tulisi kuitenkin harkita vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ja jos kyseessä on pitkäaikainen hoito.

CYP2C19- ja/tai CYP3A4-induktorit:

Vaikuttavat aineet, joiden tiedetään indusoivan CYP2C19:ää tai CYP3A4:ää tai molempia (kuten rifampisiini ja mäkikuisma), saattavat johtaa omepratsolin alentuneeseen pitoisuuteen seerumissa lisäämällä omepratsolin metabolianopeutta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Diklofenaakki

Prostaglandiinisynteesin inhibitiolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten perusteella on viitettä siitä, että prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö alkuraskauden aikana lisää keskenmenon, sikiön sydämen epämuodostumien sekä gastroskiisin riskiä. Sydän- ja verisuoniepämuodostumien absoluuttinen riski lisääntyi alle 1 %:sta noin 1,5 %:iin. Riskin uskotaan kasvavan lääkkeen annoksen suurenemisen ja käytön pitkittymisen myötä.

Eläinkokeissa prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käytön on osoitettu johtavan lisääntyneeseen munasolujen tuhoutumiseen (sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen) ja sikiökuolleisuuden kasvuun. Lisäksi eläinkokeiden perusteella erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän, kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria on annettu organogeneesin aikana.

20. raskausviikosta alkaen Diotem-valmisteen käyttö voi aiheuttaa sikiön munuaisten toimintahäiriöstä johtuvaa oligohydramnionia. Tämä voi ilmetä pian hoidon aloittamisen jälkeen ja on yleensä palautuva hoidon lopettamisen jälkeen. Lisäksi on raportoitu ductus arteriosuksen ahtautumisesta hoidon jälkeen toisella raskauskolmanneksella, joista useimmat korjaantuivat hoidon lopettamisen jälkeen. Siksi raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana Diotem-valmistetta ei saa antaa, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Jos Diotem-valmistetta käyttää raskautta yrittävä nainen tai raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana, annos on pidettävä mahdollisimman pienenä ja hoidon kesto mahdollisimman lyhyenä. Raskaudenaikaista seuranta oligohydramnion ja ductus arteriosus -konstriktion varalta on harkittava Diotem-altistuksen jälkeen useiden päivien ajan raskausviikolta 20 alkaen. Diotem on lopetettava, jos oligohydramnion tai valtimotiehyen ahtauma todetaan.

Raskauden kolmannen kolmanneksen aikana kaikki prostaglandiinisynteesin estäjät voivat altistaa sikiön:

- kardiopulmonaalinen toksisuus (ductus arteriosuksen enneaikainen supistuminen/sulkeutuminen ja keuhkoverenpainetauti);

- munuaisten toimintahäiriö (ks. edellä);

äidille ja vastasyntyneelle raskauden loppuvaiheessa:

- mahdollinen verenvuotoaikojen pidentyminen, hyytymistä estävä vaikutus, jota voi esiintyä jopa hyvin pienillä annoksilla;

- kohdun supistusten estämiseen, mikä johtaa synnytyksen viivästymiseen tai pitkittymiseen.

Näin ollen Diotem on vasta-aiheinen raskauden kolmannen kolmanneksen aikana (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

Omepratsoli

Kolmen retrospektiivisen epidemiologisen tutkimuksen tulokset (yli 1000 altistuksen tulokset) osoittavat, että omepratsolilla ei ole haitallisia vaikutuksia raskauteen tai sikiön/vastasyntyneen lapsen terveyteen. Omepratsolia voidaan käyttää raskauden aikana.

Imetys:

Diklofenaakki

Suppeiden tutkimusten mukaan tulehduskipulääkkeitä erittyä rintamaitoon pieninä pitoisuuksina. Tästä syystä tulehduskipulääkkeitä ei saa käyttää imetyksen aikana lapseen kohdistuvien haittavaikutusten välttämiseksi..

Omepratsoli

Omepratsoli erittyy äidinmaitoon, mutta terapeuttisia annoksia käytettäessä sillä ei todennäköisesti ole vaikutusta lapseen.

Hedelmällisyys:

Diklofenaakki

Diklofenaakin käyttö saattaa heikentää naisen hedelmällisyyttä eikä sitä suositella raskautta yrittäville naisille. Diotem-valmisteen käytön lopettamista tulisi harkita naisilla, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat lapsettomuustutkimuksissa.

Omepratsoli

Eläinkokeissa, joissa omepratsolin raseemista seosta annettiin suun kautta, ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tulehduskipulääkkeiden haittavaikutuksena voi esiintyä huimausta, pyörrytystä, väsymystä ja näköhäiriöitä, uneliaisuutta tai muita keskushermostoperäisiä häiriöitä. Omepratsolin haittavaikutuksina voi esiintyä huimausta ja näköhäiriöitä (ks. kohta 4.8). Potilaiden ei tule ajaa autolla eikä käyttää koneita, jos tällaisia haittavaikutuksia esiintyy.

4.8 Haittavaikutukset

Diotem-valmisteen käyttö tulee lopettaa, jos esiintyy vakavia haittavaikutuksia. Seuraavassa taulukossa mainitaan diklofenaakin ja omepratsolin haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa, epidemiologisissa tiedoissa ja markkinoille tulon jälkeen.

Diklofenaakin aiheuttamat haittavaikutukset ilmenevät lähinnä ruuansulatuskanavan alueella.

Omepratsolin haittavaikutusten ei havaittu liittyvän annostukseen. Yleisimpiä sivuvaikutuksia (1-10 % potilaista) ovat päänsärky, mahakipu, ummetus, ripuli, ilmavaivat ja pahoinvointi/oksentaminen.

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyytensä mukaan seuraavasti:

Hyvin yleiset ($\leq 1/10$)

Yleiset ($\leq 1/100$ - $< 1/10$)

Melko harvinaiset ($\leq 1/1\ 000$ - $< 1/100$)

Harvinaiset ($\leq 1/10\ 000$ - $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Esiintyvyys	Diklofenaakki	Omepratsoli
<i>Veri ja imukudos</i>		
Harvinaiset		Leukopenia, trombositopenia
Hyvin harvinaiset	Leukopenia, neutropenia, trombositopenia, hemolyyttinen anemia, aplastinen anemia, agranulosytoosi.	Agranulosytoosi, pansytopenia
<i>Immuunijärjestelmä</i>		
Harvinaiset	Epäspesifiset yliherkkyysoireet, anafylaktoidiset reaktiot (mukaan lukien hypotensio ja sokki) ja anafylaksia. Hengitysteiden reaktiivisuus, kuten astma, pahentunut astma, bronkospasmit tai hengenahdistus	Yliherkkyysoireet, esim. kuume, angioedeema ja anafylaktinen reaktio/sokki
Hyvin harvinaiset	Angioedeema, angioneuroottinen edeema (mukaan lukien kasvojen turvotus)	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>		
Harvinaiset		Hyponatremia
Ei tiedossa		Hypomagnesemia, vakava hypomagnesemia voi johtaa hypokalsemiaan Hypomagnesemia voi liittyä myös hypokalemiaan.
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		
Melko harvinaiset		Unettomuus
Harvinaiset		Kiihtymys, sekavuus, masennus

Esiintyvyys	Diklofenaakki	Omepratsoli
Hyvin harvinaiset	Masennus, desorientaatio, unettomuus, ärtyneisyys, psykoottiset häiriöt, painajaisunet	Aggressiot, hallusinaatiot
<i>Hermosto</i>		
Yleiset	Päänsärky, huimaus	Päänsärky
Melko harvinaiset		Huimaus, tuntoaistimushäiriö, uneliaisuus
Harvinaiset	Uneliaisuus	Makuaistin häiriöt
Hyvin harvinaiset	Muistihäiriöt, tuntoaistimushäiriöt, aseptinen aivokalvotulehdus (erityisesti potilailla, joilla on autoimmuunisairauksia kuten esimerkiksi SLE-tauti, sekamuotoinen sidekudossairaus), johon liittyy oireina jäykkä niska, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, kuume tai desorientaatio. Sekavuus, hallusinaatiot, huonovointisuus, väsymys ja pyöritys, makuaistin häiriöt, vapina, kouristukset, ahdistuneisuus, aivoverisuonitapahtuma.	
<i>Silmät</i>		
Harvinaiset		Hämärtynyt näkö
Hyvin harvinaiset	Näköhäiriö (hämärtynyt näkö), kahtena näkeminen, näköhermotulehdus	
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>		
Yleiset	Kiertohuimaus	
Melko harvinaiset		Kiertohuimaus
Hyvin harvinaiset	Huonokuuloisuus, tinnitus	
<i>Sydän</i>		
Harvinaiset	Edeema	
Hyvin harvinaiset	Hypertensio, vaskuliitti, palpitaatio, rintakipu, sydämen vajaatoiminta	
Ei tiedossa	Kounisin oireyhtymä	
<i>Verisuonisto</i>		
Hyvin harvinaiset	Valtimotukosten (esimerkiksi sydäninfarkti tai aivohalvaus) hieman kohonnut riski	
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		
Harvinaiset	Astma (mukaan lukien hengenahdistus)	Bronkospasmi
Hyvin harvinaiset	Pneumoniitti	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		
Yleiset	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ylävatsavaivat, mahakipu, ilmavaivat, anoreksia	Vatsakipu, ummetus, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi/oksentelu, mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)
Harvinaiset	Gastriitti, verioksentelu, verinen ripuli, mustat veriulosteet, ruoansulatuskanavan haavaumat (verenvuodon tai perforaation kanssa tai ilman näitä), peptiset haavaumat, perforaatio, ruoansulatuskanavan verenvuodot, joskus hengenvaarallisia, erityisesti iäkkäillä potilailla	Kuiva suu, stomatiitti, ruoansulatuskanavan hiivasieni-infektiot
Hyvin harvinaiset	Kolitiitin ja Crohnin taudin paheneminen, ummetus, haavainen	

Esiintyvyys	Diklofenaakki	Omepratsoli
	suutulehdus, kielitulehdus, esofageaalinen sairaus, palleatyrän kaltaiset suolikuromat, pankreatiitti	
Ei tiedossa		Mikroskooppinen koliitti
<i>Maksa ja sappi</i>		
Yleiset	Transaminaasiarvojen nousu	
Melko harvinaiset		Maksaentsyymien kohoaminen
Harvinaiset	Keltatauti, epänormaali maksan toiminta, hepatiitti (joissakin tapauksissa äkillinen ja voimakasoireinen)	Hepatiitti, johon voi liittyä keltatauti
Hyvin harvinaiset	Maksakuolio, maksan vajaatoiminta	Maksan vajaatoiminta, enkefalopatia potilailla, joilla on vakava maksasairaus
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>		
Yleiset	Ihottuma	
Melko harvinaiset		Dermatiitti, kutina, ihottuma, urtikaria
Harvinaiset	Urtikaria	Hiustenlähtö, valoherkkyys
Hyvin harvinaiset	Valoherkkyys, äkillinen ihottuma, rakkulainen äkillinen ihottuma, ekseema, monimuotoinen punavihoittuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), hiustenlähtö, kesivä dermatiitti, ihon punatäpläisyys, allerginen ihon punatäpläisyys, kutina	Monimuotoinen punavihoittuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)
Ei tiedossa		Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (ks. kohta 4.4)
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>		
Harvinaiset		Tubulointerstiaalinen nefriitti (joka voi mahdollisesti edetä munuaisten vajaatoiminnaksi)
Hyvin harvinaiset	Munuaistoksisuus eri muodoissa, mukaan lukien interstiaalinen nefriitti, proteiinivirtsaisuus, munuaisnystykuolio, synnynnäinen nefroosi, akuutti munuaisten vajaatoiminta, virtsaamishäiriöt (esim. verivirtsaisuus)	
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		
Melko harvinaiset		Lonkka-, ranne- tai selkärankamurtuma
Harvinaiset		Nivelsärky, lihassärky
Hyvin harvinaiset		Lihasjeikkous
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>		
Hyvin harvinaiset		Gynekomastia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		
Melko harvinaiset		Huonovointisuus, perifeerinen ödeema
Harvinaiset		Lisääntynyt hikoilu

Kliinisen tutkimustiedon ja epidemiologisen tiedon perusteella erityisesti suurten diklofenaakkiannosten (150 mg/vrk) käyttöön ja pitkäaikaiseen käyttöön voi liittyä kohonnut valtimotukosten (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski. (ks. kohta 4.3. ja 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden tutkimuskeskukseen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA.

4.9 Yliannostus

Diklofenaakki

Oireet:

Yliannostuksen oireina ovat päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, mahakivut, ruuansulatuskanavan verenvuoto, harvoin ripuli, desorientaatio, kiihtymys, kooma, tokkuraisuus, huimaus, tinnitus, pyörtyminen ja satunnaisesti kouristukset. Merkittävässä myrkytystapauksissa akuutti munuaisten vajaatoiminta ja maksavauriot ovat mahdollisia.

Hoito:

Akuutin NSAID-myrkytyksen hoito tarkoittaa pääasiassa tukitoimenpiteitä ja oireenmukaista hoitoa.

Lääkehiiltä on harkittava yhden tunnin sisällä mahdollisesti toksisen määrän nauttimisesta.

Vaihtoehtoisesti aikuisille on harkittava vatsahuuhtelua, jos mahdollisesti hengenvaarallisen yliannoksen nauttimisesta on alle yksi tunti.

Riittävästä diureesista on huolehdittava.

Munuaisten ja maksan toimintaa tulee seurata huolellisesti.

Potilasta on tarkkailtava vähintään neljän tunnin ajan mahdollisesti toksisen määrän nauttimisesta.

Toistuvia tai pitkittyviä kouristuksia tulee hoitaa antamalla diatsepaamia laskimoon.

Muut toimenpiteet riippuvat potilaan kliinisestä tilasta. Erityiset hoitotoimenpiteet, kuten pakotettu diureesi, dialyysi tai hemoperfuusio, eivät todennäköisesti auta tulehduskipulääkkeiden poistamisessa elimistöstä johtuen lääkkeiden voimakkaasta proteiineihin sitoutumisesta ja laajasta metaboliasta.

Tukitoimenpiteitä ja oireenmukaista hoitoa on annettava sellaisten komplikaatioiden kuin esim.

hypotension, munuaisten toiminnanvajausten, kouristusten, ruuansulatuskanavaan liittyvien häiriöiden ja hengityksellisen depression voittamiseksi.

Omepratsoli

Omepratsolin yliannostuksen vaikutuksesta ihmisiin on tietoa rajallisesti. Kirjallisuudessa esiintyy jopa 560 mg:n annoksia. Yksittäisiä tapauksia, joissa omepratsolin suun kautta otettu kerta-annos on ollut jopa 2400 mg (120 kertaa suurempi annos kuin suositeltu hoitoannos), on raportoitu. Yliannostusoireina on raportoitu pahoinvointia, oksentelua, huimausta, vatsakipuja, ripulia ja päänsärkyä. Yksittäisissä tapauksissa on raportoitu myös apatiaa, masennusta ja sekavuustiloja.

Oireet ovat olleet ohimeneviä eikä vakavia seurauksia ole raportoitu. Eliminaationopeus (ensimmäisen asteen kinetiikka) pysyi muuttumattomana, vaikka annosta nostettiin. Jos hoitoa tarvitaan, se on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Etikkahappojohdokset ja vastaavat aineet

ATC-koodi: M01AB55 (diklofenaakki, yhdistelmät)

Diklofenaakki

Diklofenaakki on tulehduskipulääke, jolla on analgeettisia/anti-inflammatorisia ominaisuuksia. Se estää prostaglandiinisyntetaasia (syklo-oksigenaasi).

Omepratsoli

Vaikutusmekanismi

Omepratsoli, kahden aktiivisen enantiomeerin raseeminen yhdistelmä, vähentää mahahapon eritystä tarkasti kohdistetun vaikutusmekanisminsa avulla. Se on parietaalisolujen happopumpun spesifinen estäjä. Se on nopeatehoinen ja kontrolloi palautuvasti mahahapon erittymistä kerran päivässä otettuna. Omepratsoli on heikko emäs, joka konsentroituu ja muuttuu vaikuttavaan muotoonsa parietaalisolun erityskanavien happamassa ympäristössä, missä se estää H⁺ K⁺-ATPaasi - entsyymiä eli happopumppua. Tämä vaikutus mahahapon loppuvaiheen muodostumisprosessiin on annoksesta riippuvaista ja estää erityisen tehokkaasti sekä basaalista että stimuloitua hapon eritystä riippumatta eritykseen vaikuttavista mekanismeista.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kaikki todetut farmakodynaamiset vaikutukset perustuvat omepratsolin kykyyn vaikuttaa hapon eritykseen.

Vaikutus mahahapon eritykseen:

Oraalinen omepratsoliannos kerran päivässä estää nopeasti ja tehokkaasti mahahapon eritystä sekä päivällä että yöllä. Täysi teho saavutetaan neljän päivän kuluessa. 20 mg:n omepratsoliannoksella kerran päivässä saavutetaan keskimäärin 80-prosenttinen mahahapon erityksen ympärivuorokautinen väheneminen pohjukaissuolihaavapotilailla. Pentagrastiinistimulaation aiheuttama maksimaalinen hapon erityks on näillä keskimäärin noin 70 % 24 tunnin kuluttua lääkkeen annosta.

Pohjukaissuolihaavapotilailla, joille annettiin 20 mg:n omepratsoliannos, mahalaukun sisäinen pH-arvo oli ≤ 3 keskimäärin 17 tuntia 24 tunnin hoitajakson aikana.

Estämällä hapon eritystä ja alentamalla mahalaukun sisällön happamuutta omepratsoli annosriippuvaisesti vähentää/normalisoi esofaguksen hapolle altistumista potilailla, joilla on gastroesophageaalinen refluksisairaus.

Hapon erityksen estyminen on suhteessa plasman lääkeainepitoisuus/aika-käyrän pinta-alaan (AUC) eikä pitoisuuteen plasmassa tiettyinä hetkenä.

Takyfylaksiaa ei ole todettu omepratsolihoitoon aikana.

Haponestoon liittyvät muut vaikutukset:

Raporttien mukaan pitkäaikaishoidon aikana rauhaspolyyppien esiintyvyys hieman lisääntyy. Näiden muutosten katsotaan johtuvan voimakkaan haponerityksen estosta johtuvista fysiologisista seurauksista. Muutokset ovat olleet hyvänlaatuisia ja palautuvia.

Mahan happopitoisuuden vähentäminen kaikin tavoin mukaan lukien protonipumpun estäjät, lisää mahasuolikanavassa normaalisti esiintyvää bakteerimäärää. Hoito valmisteilla, jotka vähentävät mahahaponeritystä, saattaa jossain määrin lisätä riskiä maha-suolikanavan tulehduksiin, kuten *salmonellaan ja kampylobakteerin* aiheuttamaan tulehdukseen ja sairaalahoidossa olevilla potilailla mahdollisesti myös *Clostridium difficile* -bakteerin aiheuttamaan tulehdukseen.

Haponerityksen estäjiä käytettäessä seerumin gastriinipitoisuus suurenee haponerityksen vähenemisen seurauksena. Myös CgA lisääntyy mahalaukun happamuuden vähentymisen seurauksena. CgA-pitoisuuden nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksia.

Saatavissa oleva julkaistu näyttö viittaa siihen, että protonipumpun estäjien (PPI) käyttö on lopetettava vähintään viisi päivää ja enintään kaksi viikkoa ennen CgA:n mittauksia. Tällöin CgA-pitoisuus, joka on saattanut harhaanjohtavasti nousta PPI-hoidon jälkeen, ehtii palata viitealueelle.

Omepratsolin pitkäaikaisen käytön yhteydessä joillakin potilailla (sekä lapsilla että aikuisilla) on todettu ECL-solujen lisääntymistä, joka saattaa liittyä seerumin gastriinipitoisuuden suurenemiseen. Näillä löydöksillä ei katsota olevan kliinistä merkitystä.

5.2 Farmakokinetiikka

Diklofenaakki

Suun kautta otettu diklofenaakkinatrium imeytyy ruoansulatuskanavasta täydellisesti ja diklofenaakilla esiintyy ensikierron metaboliaa. Hoitotasolla olevat plasman pitoisuudet saavutetaan noin ½ tunnin

kuluttua diklofenaakin ottamisesta. Vaikuttava aine sitoutuu proteiineihin yli 99,7 %:sti ja puoliintumisaika plasmassa on 1-2 tuntia. Noin 60 % annoksesta erittyy munuaisten kautta metaboliitteina ja alle 1 % muuttumattomana. Loput annoksesta erittyy metaboliitteina ulosteisiin sapen kautta. Diklofenaakin enteropellettikomponentti kulkee ruoansulatuskanavassa nopeasti ja vaikuttava aine siirtyy nopeasti verenkiertoon. Kapselit vapauttavat vaikuttavaa ainetta hidastetusti, jolloin yksi annos päivässä riittää.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Diklofenaakin tiedetään erittyvän pääasiassa munuaisten kautta, ja sen vuoksi Diotem-valmisteen aiheuttamien toksisten reaktioiden riski voi olla suurempi munuaisten vajaatoimintapotilailla.

Omepratsoli

Imeytyminen

Omepratsoli ja omepratsolimagnesium ovat happolabiileja ja siksi ne annostellaan suun kautta enteropääällystettyinä rakeina kapseleissa tai tableteissa. Omepratsolin imeytyminen on nopeaa, huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 1-2 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Omepratsoli imeytyy ohutsuolesta noin 3-6 tunnissa. Samanaikainen ruoan nauttiminen ei vaikuta biologiseen hyötyosuuteen. Yhden suun kautta otetun omepratsoliannoksen biologinen hyötyosuus on noin 40 %. Toistetun päivittäisen annoksen jälkeen biologinen hyötyosuus nousee noin 60 %:iin.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus terveissä koehenkilöissä on noin 0,3 l/kg. Noin 97 % omepratsolista on sitoutunut plasman proteiineihin.

Metabolismi

Omepratsoli metaboloituu täydellisesti sytokromi P450 systeemissä (CYP). Pääosa omepratsolin metaboliasta on riippuvaista CYP2C19 entsyymin geneettisestä polymorfista, jonka vaikutuksesta syntyy hydroksiomepratsoli, omepratsolin päämetaboliitti plasmassa. Loppuosan metabolia on riippuvainen toisesta spesifisestä isoformista, CYP3A4:sta, jonka vaikutuksesta syntyy omepratsolisulfonyli. Omepratsolin korkean CYP2C19-affiniteetin seurauksena on mahdollista, että omepratsolin ja muiden CYP2C19-substraattien välillä on kilpailevaa inhibitiota ja metabolisia interaktioita. Alhaisen CYP3A4-affiniteetin vuoksi omepratsolilla ei kuitenkaan ole mainittavaa inhiboivaa vaikutusta muiden CYP3A4-substraattien metaboliaan. Omepratsolilla ei myöskään ole inhiboivaa vaikutusta muihin tärkeimpiin CYP-entsyymeihin.

Noin 3 %:lla valkoihoisesta väestöstä ja 15-20 %:lla aasialaisesta väestöstä ei ole toimivaa CYP2C19-entsyymiä, ja heitä kutsutaan hitaiksi metaboloijiksi. Näillä henkilöillä omepratsolin metaboliaa katalysoi luultavasti pääasiassa CYP3A4. Kun hitaille metaboloijille annettiin toistuvina annoksina kerran vuorokaudessa 20 mg omepratsolia, plasman lääkeainepitoisuus/aika-käyrän alla oleva pinta-ala (AUC) oli heillä keskimäärin 5-10 kertaa suurempi kuin koehenkilöillä, joilla oli toimiva CYP2C19-entsyymi (nopeat metaboloijat). Myös keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa suureni 3-5-kertaiseksi. Näillä tuloksilla ei ole merkitystä omepratsolin annosteluun.

Eliminaatio

Omepratsolin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on tavallisesti alle yhden tunnin sekä oraalisen kertaannoksen että toistuvien kerta-annosten jälkeen. Omepratsoli poistuu kokonaan plasmasta annosten välillä, eikä viitteitä kumuloitumisesta ole havaittavissa, kun omepratsolia otetaan kerran vuorokaudessa. Lähes 80 % omepratsolin oraalista annoksesta erittyy metaboliitteina virtsaan ja loput ulosteeseen, ja ovat pääasiassa peräisin sapen eritteestä.

Omepratsolin AUC suurenee toistuvien annosten jälkeen. Suureneminen on annoksesta riippuvaista, ja toistuvia annoksia käytettäessä annoksen suurentuessa AUC kasvaa suhteessa enemmän. Riippuvuus ajasta ja annoksesta johtuu ensikierron metabolian ja systeemisen puhdistuman vähentymisestä, mikä todennäköisesti johtuu siitä, että esomepratsoli ja/tai sen metaboliitit (esim. sulfonyli) estävät CYP2C19-entsyymiä.

Metaboliiteilla ei ole todettu olevan vaikutusta haponeritykseen.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla omepratsolin metabolia on heikentynyt, mistä johtuen AUC lisääntyy. Mitään viitteitä omepratsolin kumuloitumisesta suun kautta otetun kerran päivässä -annoksen yhteydessä ei ole havaittu.

Munuaisten vajaatoiminta

Omepratsolin farmakokinetiikka, mukaan lukien systeeminen biologinen hyötyosuus ja eliminaationopeus, ei muutu potilailla, jotka kärsivät munuaisten vajaatoiminnasta.

lääkää potilaat

Omepratsolin metabolianopeus on jonkin verran pienentynyt vanhuksilla (75–79 vuotiaat).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Diklofenaakki

Prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa muuhun vaaraan ihmiselle, kuin mitä on kerrottu valmisteyhteenvedon muissa osioissa.

Omepratsoli

Tutkimuksissa rotilla, jotka saivat elinikäisesti omepratsolia, havaittiin mahan ECL-solujen liikakasvua ja karsinoideja. Muutokset johtuivat pitkäaikaisesta gastriinin liikatuotannosta reaktiona hapon tuotannon estymiselle. Samanlaisia tuloksia on saatu myös H₂-antagonisteilla, protonipumpun estäjillä ja silloin, kun fundus oli osittain poistettu. Muutokset eivät siten ole minkään yksittäisen vaikuttavan aineen aiheuttamia suoria vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Mikrokiteinen selluloosa

Provodoni

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1), tyyppi A

Propyleeniglykoli

Ammonium-metakrylaatti-kopolymeeri tyyppi A

Ammonium-metakrylaatti-kopolymeeri tyyppi B

Mannitoli

Magnesiumkarbonaatti, raskas

Hydroksipropyyliselluloosa

Natriumlauryylisulfaatti

Hypromelloosi

Polysorbaatti 80

Trietyylisitraatti

Talkki

Kapselin kuori:

Titaanidioksidi (E171)

Punainen rautaoksidi E 172

Keltainen rautaoksidi E 172

Liivate

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kestoaika

HDPE-pullo/läpipainopakkaus: 4 vuotta

Kestoaika ensimmäisen avaamisen jälkeen

HDPE-pullo: 1 kuukausi

6.4 Säilytys

HDPE-pullo/läpipainopakkaus: Säilytä alle 30 °C.

HDPE-pullo: Pidä pullo tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Valkoinen HDPE-pullo, jossa on sinetöity PP-suojakorkki ja integroitu kuiva-aine
Pakkaukset, joissa 30 säädellysti vapauttavaa kapselia, kova

oPA-alumiini-PVC/alumiini-läpipainopakkaus
Pakkaukset, joissa 10, 20, 30, 50, 60, 100 säädellysti vapauttavaa kapselia, kova

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Aenova IP GmbH
Temmlerstraße 2
35039 Marburg
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

35327

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.11.2018 / 17.07.2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.12.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Diotem 75 mg/20 mg hårda kapslar med modifierad frisättning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hårdkapsel med modifierad frisättning innehåller 75 mg diklofenaknatrium (25 mg som gastroresistenta pellets och 50 mg som pellets med förlängd frisättning) och 20 mg omeprazol (gastroresistenta pellets).

Se avsnitt 6.1. för en fullständig förteckning över hjälpämnen.

3. LÄKEMEDELSFORMULÄR

Kapsel med modifierad frisättning, hård.

Avånga 20,7 mm x 6,9 mm stora kapslar av hårt gelatin med rosa opak lock och gul opak kropp, fyllda med vita till ljusgula pellets.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Diotem är indicerat för symtomatisk behandling av reumatoid artrit, osteoartrit och ankyloserande spondylit hos vuxna patienter som löper risk att utveckla NSAID-associerade mag- och/eller tolvfingersår och som är adekvat kontrollerade med diklofenak och omeprazol.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

Doseringen är en kapsel dagligen (diklofenak 75 mg/omeprazol 20 mg).

Hos patienter som byter till Diotem bör symtomen kontrolleras på ett adekvat sätt med separat administrerade monokomponentpreparat i samma doser som ingår i denna kombination. Om symtomen inte kontrolleras av en dosering en gång dagligen måste behandlingsregimen ändras genom att byta till en eller flera alternativa produkter. Patienter bör inte ta mer än en kapsel Diotem per dag, eftersom detta skulle leda till överexponering för omeprazol.

Oönskade effekter kan minimeras genom att använda den kortaste tid som krävs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.4).

Behandlingen bör fortsätta för att uppnå individuella behandlingsmål, ses över med jämna mellanrum och avbrytas om ingen nytta ses.

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion ska Diotem användas med försiktighet och njurfunktionen ska övervakas noggrant (se avsnitt 5.2).

Diotem är kontraindicerat hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion ska Diotem användas med försiktighet och leverfunktionen ska övervakas noga.

Diotem är kontraindicerat hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Äldre (> 65 år)

Äldre personer löper ökad risk att drabbas av allvarliga konsekvenser av biverkningar. Om en NSAID anses nödvändig ska den lägsta effektiva dosen användas och under så kort tid som möjligt. Patienten bör övervakas regelbundet för gastrointestinala blödningar under NSAID-behandling. (se avsnitten 4.4 och 5.2).

Pediatrik patientgrupper (≤ 18 år)

Diotem rekommenderas inte för användning hos barn på grund av bristande data om säkerhet och effekt.

Administreringsätt

Diotem ska sväljas hel med en riklig mängd vätska.

Diotem ska helst tas tillsammans med mat.

Övervakning av behandlingen

Vid långtidsbehandling med Diotem bör laboratorieblodvärden samt lever- och njurfunktion övervakas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna, substituerade bensimidazolier eller mot något av de hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1.

Tidigare överkänslighetsreaktioner (t.ex. astma, urtikaria, angioödem eller rinit) som svar på ibuprofen, aspirin eller andra NSAIDs.

Allvarlig lever-, njur- och hjärtsvikt (se avsnitt 4.4).

Under graviditetens tre sista månader (se avsnitt 4.6).

Aktivt, eller historia av återkommande magsår/blödning (två eller fler separata episoder av bevisad sårbildning eller blödning).

Historia av gastrointestinal blödning eller perforation i samband med tidigare NSAID-behandling.

Diotem, liksom andra läkemedel som innehåller protonpumpshämmare (PPI), får inte användas samtidigt med nelfinavir (se avsnitt 4.5).

Etablerad hjärtsvikt (NYHA II-IV), ischemisk hjärtsjukdom, perifer artärsjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom.

Tillstånd som kännetecknas av ökad blödningsbenägenhet.

4.4 Varningar och försiktighet

Diklofenak (NSAID)

Hos alla patienter:

Oönskade effekter kan minimeras genom att använda den lägsta effektiva dosen under den kortaste tid som krävs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.2 och GI- och kardiovaskulära risker nedan).

Som med andra NSAID:er kan allergiska reaktioner, inklusive anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, också förekomma i sällsynta fall utan tidigare exponering för läkemedlet. Överkänslighetsreaktioner kan också utvecklas till Kounis syndrom, en allvarlig allergisk reaktion som kan leda till hjärtinfarkt. Symtomen på sådana reaktioner kan inkludera bröstsmärta i samband med en allergisk reaktion på diklofenak. Diotem kan maskera tecken och symtom på infektion på grund av sina farmakodynamiska egenskaper.

Användning av Diotem tillsammans med samtidiga NSAID:er, inklusive selektiva hämmare av cyklooxygenas 2, bör undvikas på grund av avsaknaden av evidens som visar på synergistiska fördelar och potentialen för additiva oönskade effekter (se avsnitt 4.5).

Äldre:

Försiktighet är påkallad av grundläggande medicinska skäl. Äldre personer har en ökad frekvens av biverkningar av NSAID, särskilt gastrointestinal blödning och perforation som kan vara dödliga (se avsnitt 4.2). Det rekommenderas att den lägsta effektiva dosen används till sköra äldre patienter eller patienter med låg kroppsvikt.

Andningsstörningar:

Hos patienter med astma, säsongsbunden allergisk rinit, svullnad av näslemhinnan (dvs. näspolyper), kroniska obstruktiva lungsjukdomar eller kroniska infektioner i luftvägarna (särskilt om de är kopplade till allergiska rinitliknande symtom) är reaktioner på NSAID som astmaexacerbationer (s.k. intolerans mot smärtstillande medel/smärtstillande astma), angioödem eller urtikaria mer vanliga än hos andra patienter. Därför rekommenderas särskilda försiktighetsåtgärder för sådana patienter (beredskap för medicinska nödsituationer). Detta gäller även för patienter som är kända för att vara allergiska mot andra ämnen och som tidigare har haft hudreaktioner, pruritus eller urtikaria.

Kardiovaskulär, renal och hepatisk nedsättning:

Patienter med betydande riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning) bör endast behandlas med diklofenak efter noggrant övervägande.

Eftersom de kardiovaskulära riskerna med diklofenak kan öka med dosen och exponeringstiden bör man använda så kort tid som möjligt och den lägsta effektiva dagliga dosen. Patientens behov av symtomlindring och svar på behandlingen bör omvärderas regelbundet.

Det krävs noggrann medicinsk övervakning vid förskrivning av diklofenak till patienter med nedsatt leverfunktion, eftersom deras tillstånd kan förvärras.

Liksom med andra NSAID:er kan behandling med diklofenak förknippas med en ökning av leverenzymmer.

Under långvarig behandling med diklofenak är regelbunden övervakning av leverfunktionen indicerad som en försiktighetsåtgärd. Om onormala leverfunktionstester kvarstår eller förvärras, eller om kliniska tecken eller symtom som överensstämmer med leversjukdom utvecklas, eller om andra manifestationer uppstår (t.ex. eosinofili, utslag), ska Diklofenak avbrytas. Hepatit kan förekomma utan prodromala symtom.

Försiktighet är påkallad hos patienter med hepatisk porfyri, eftersom det kan utlösa en attack.

Vätskeretention och ödem har rapporterats med NSAID-behandling, inklusive diklofenak; särskild försiktighet är påkallad hos patienter med nedsatt hjärt- eller njurfunktion, anamnes på hypertoni, äldre, patienter som får samtidig behandling med diuretika eller läkemedel som kan påverka njurfunktionen på ett betydande sätt, och hos de patienter som har en betydande extracellulär volymsänkning av någon orsak, t.ex. före eller efter en större operation (se 4.3). Övervakning av njurfunktionen rekommenderas som en försiktighetsåtgärd vid användning av diklofenak i sådana fall. Efter avslutad behandling följer vanligtvis en återhämtning till det tillstånd som rådde före behandlingen.

Administrering av en NSAID kan orsaka en dosberoende minskning av prostaglandinbildningen och påskynda njursvikt. Patienter med störst risk för denna reaktion är de med nedsatt njurfunktion, nedsatt hjärtfunktion, leverdysfunktion, de som tar diuretika och äldre. Hos dessa patienter bör njurfunktionen bör övervakas (se avsnitt 4.3).

Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter:

Lämplig övervakning och rådgivning krävs för patienter med en historia av hypertoni och/eller mild till måttlig hjärtsvikt eftersom vätskeansamling och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Kliniska studier och epidemiologiska data tyder på att användning av diklofenak, särskilt i höga doser (150 mg dagligen) och vid långtidsbehandling kan vara förknippad med en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke).

Patienter med okontrollerad hypertoni, kongestiv hjärtsvikt, etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer artärsjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom ska endast behandlas med diklofenak efter noggrant övervägande. Liknande överväganden bör göras innan man inleder en längre behandling av patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning).

Gastrointestinal blödning, ulceration och perforation:

GI-blödning, ulceration eller perforation, som kan vara dödlig, har rapporterats med alla NSAID:er när som helst under behandlingen, med eller utan varningssymtom eller en tidigare historia av allvarliga GI-händelser.

Risken för gastrointestinala blödningar, ulceration eller perforation är högre med ökande NSAID-doser, hos patienter med en historia av ulcus, särskilt om det komplicerats med blödning eller perforation (se avsnitt 4.3), och hos äldre personer. För att minska risken för gastrointestinal toxicitet hos dessa patienter bör behandlingen inledas och bibehållas med den lägsta effektiva dosen.

Patienter med en historia av GI-toxicitet, särskilt om de är äldre, bör rapportera alla ovanliga buksymtom (särskilt gastrointestinala blödningar), särskilt i de inledande skedena av behandlingen. Försiktighet bör rekommenderas hos patienter som får samtidiga läkemedel som kan öka risken för ulceration eller blödning, såsom systemiska kortikosteroider, antikoagulantia såsom warfarin, selektiva serotoninåterupptagshämmare eller trombocythämmande medel såsom acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.5). När gastrointestinala blödningar eller sår uppstår hos patienter som får Diotem ska behandlingen avbrytas.

Noggrann medicinsk övervakning och försiktighet bör också iaktas hos patienter med ulcerös kolit eller Crohns sjukdom, eftersom deras tillstånd kan förvärras (se avsnitt 4.8).

NSAID, inklusive diklofenak, kan vara förknippade med ökad risk för gastrointestinal anastomosläckage. Noggrann medicinsk övervakning och försiktighet rekommenderas vid användning av diklofenak efter gastrointestinal kirurgi.

Som med alla NSAID, inklusive diklofenak, är noggrann medicinsk övervakning nödvändig och särskild försiktighet bör iaktas vid förskrivning av diklofenak till patienter med symtom som tyder på gastrointestinala (GI) störningar eller med en anamnes som tyder på ulceration, blödning eller perforation i mage eller tarm (se 4.8).

SLE och blandad bindvävssjukdom:

Hos patienter med systemisk lupus erythematosus (SLE) och blandade bindvävssjukdomar kan det finnas en ökad risk för aseptisk meningit (se avsnitt 4.8).

Dermatologiskt:

Allvarliga hudreaktioner, varav vissa med dödlig utgång, inklusive exfoliativ dermatit, Stevens Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, har rapporterats mycket sällan i samband med användning av NSAID (se avsnitt 4.8). Patienterna tycks löpa störst risk att drabbas av dessa reaktioner tidigt under behandlingen: reaktionen uppträder i majoriteten av fallen under den första behandlingsmånaden. Diotem ska avbrytas vid första uppkomsten av hudutslag, slemhinneförändringar eller andra tecken på överkänslighet.

Hematologiska effekter:

Liksom andra NSAID:er kan diklofenak tillfälligt hämma trombocyttaggregationen. Patienter med defekter i hemostas bör övervakas noggrant.

Användning av Diotem hårda kapslar med modifierad frisättning rekommenderas endast för kortvarig behandling. Under långvarig behandling med diklofenak, liksom med andra NSAID, rekommenderas övervakning av blod bilden.

Omeprazol

Vid förekomst av alarmsymtom (t.ex. betydande oavsiktlig vikt nedgång, återkommande kräkningar, dysfagi, hematemesis eller melena) och vid misstanke om eller förekomst av magsår bör malignitet uteslutas, eftersom behandling kan lindra symtomen och fördröja diagnosen.

Samtidig administrering av atazanavir med protonpumpshämmare rekommenderas inte (se avsnitt 4.5). Om kombinationen av atazanavir med en protonpumpshämmare bedöms oundviklig rekommenderas noggrann klinisk övervakning (t.ex. virusbelastning) i kombination med en ökning av dosen atazanavir till 400 mg med 100 mg ritonavir; omeprazol 20 mg bör inte överskridas.

Omeprazol, liksom alla syrablockerande läkemedel, kan minska absorptionen av vitamin B12 (cyanokobalamin) på grund av hypo- eller achlorhydri. Detta bör övervägas hos patienter med minskade kroppsdepåer eller riskfaktorer för minskad absorption av vitamin B12 vid långtidsbehandling.

Omeprazol är en CYP2C19-hämmare. När behandlingen med omeprazol inleds eller avslutas ska risken för interaktioner med läkemedel som metaboliseras via CYP2C19 beaktas. En interaktion har observerats mellan klopidogrel och omeprazol (se avsnitt 4.5). Den kliniska betydelsen av denna interaktion är osäker. Som en försiktighetsåtgärd bör samtidig användning av omeprazol och klopidogrel avrådas.

Svår hypomagnesemi har rapporterats hos patienter som behandlats med protonpumpshämmare (PPI) som omeprazol i minst tre månader och i de flesta fall i ett år. Allvarliga manifestationer av hypomagnesemi som trötthet, tetany, delirium, konvulsioner, yrsel och ventrikulär arytm kan förekomma, men de kan börja smygande och förbises. Hos de flesta av de drabbade patienterna förbättrades hypomagnesesemin efter magnesiumersättning och utsättning av PPI. För patienter som förväntas få

långvarig behandling eller som tar PPI tillsammans med digoxin eller läkemedel som kan orsaka hypomagnesemi (t.ex. diuretika), bör hälso- och sjukvårdspersonal överväga att mäta magnesiumnivåerna innan PPI-behandlingen inleds och regelbundet under behandlingen.

Protonpumpshämmare kan, särskilt om de används i höga doser och under lång tid (> 1 år), öka risken för höft-, handleds- och ryggradsfrakturer i blygsam omfattning, främst hos äldre personer eller vid förekomst av andra kända riskfaktorer. Observationsstudier tyder på att protonpumpshämmare kan öka den totala risken för frakturer med 10-40 %. En del av denna ökning kan bero på andra riskfaktorer. Patienter som löper risk att drabbas av osteoporos bör få vård i enlighet med aktuella kliniska riktlinjer och de bör få ett tillräckligt intag av D-vitamin och kalcium.

Behandling med protonpumpshämmare kan leda till en något ökad risk för gastrointestinala infektioner som salmonella och campylobacter och hos patienter som lagts in på sjukhus, eventuellt även clostridium difficile (se avsnitt 5.1).

Som vid alla långtidsbehandlingar, särskilt när behandlingsperioden överskrider ett år, bör patienterna hållas under regelbunden övervakning.

Subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE)

Protonpumpshämmare är förknippade med mycket sällsynta fall av SCLE. Om lesioner uppstår, särskilt i solexponerade hudområden, och om de åtföljs av artralgi, ska patienten omedelbart söka läkarhjälp och vårdpersonalen ska överväga att sluta med omeprazol. SCLE efter tidigare behandling med en protonpumpshämmare kan öka risken för SCLE med andra protonpumpshämmare.

Störning av laboratorietester

Ökade nivåer av kromogranin A (CgA) kan störa undersökningar för neuroendokrina tumörer. För att undvika denna störning ska omeprazolbehandlingen avbrytas i minst fem dagar före CgA-mätningarna (se avsnitt 5.1). Om CgA- och gastrinnivåerna inte har återgått till referensområdet efter den första mätningen bör mätningarna upprepas 14 dagar efter det att behandlingen med protonpumpshämmare har upphört.

Nedsatt njurfunktion

Akut tubulointerstitiell nefrit har observerats hos patienter som tar omeprazol och kan inträffa när som helst under behandlingen med omeprazol (se avsnitt 4.8). Akut tubulointerstitiell nefrit kan leda till njursvikt.

Behandlingen med omeprazol ska avslutas vid misstanke om akut tubulointerstitiell nefrit och lämplig behandling ska påbörjas omedelbart.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Diklofenak (NSAID)

Andra smärtstillande medel, inklusive selektiva cyclooxygenas-2-hämmare:

Undvik samtidig användning av två eller flera NSAID (inklusive acetylsalicylsyra) eftersom detta kan öka risken för biverkningar (se avsnitt 4.4).

Diuretika, ACE-hämmare och angiotensin-II-agonister:

Minskad diuretisk och antihypertensiv effekt kan ses

Kombinationen bör administreras med försiktighet och patienter, särskilt äldre, bör få sitt blodtryck kontrollerat. Patienterna ska vara tillräckligt hydrerade och njurfunktionen ska övervakas efter initiering av samtidig behandling och regelbundet därefter, särskilt för de patienter som står på diuretika och ACE-hämmare, på grund av den ökade risken för nefroticitet.

Diuretika kan öka risken för nefroticitet av NSAID. Samtidig behandling med kaliumsparande diuretika kan vara förknippad med ökade serumkaliumnivåer, varför serumkalium bör övervakas.

Hjärtglykosider:

NSAID kan förvärra hjärtsvikt, minskad GFR (Glomerular Filtration Rate) och öka plasmaglykosidnivåerna.

Litium:

Minskad eliminering av litium kan förekomma och övervakning av serumlitiumnivåerna är nödvändig

Ciklosporin:

Diklofenak ska därför ges i lägre doser än de som skulle användas till patienter som inte får ciklosporin.

Mifepriston:

NSAID bör inte användas under åtta till tolv dagar efter administrering av mifepriston eftersom NSAID kan minska effekten av mifepriston.

Kortikosteroider:

Ökad risk för gastrointestinal sårbildning eller blödning (se avsnitt 4.4)

Antikoagulantia och trombocythämmande medel:

Försiktighet rekommenderas eftersom samtidig administrering kan öka risken för blödning (se 4.4). Även om kliniska studier inte tycks tyda på att diklofenak påverkar verkan av antikoagulantia finns det enstaka rapporter om en ökad risk för blödning hos patienter som samtidigt får diklofenak och antikoagulantia. Därför rekommenderas noggrann övervakning av dessa patienter.

Quinolonantibiotika:

Djurdata tyder på att NSAID kan öka risken för kramper i samband med kinolonantibiotika. Patienter som tar NSAID och kinoloner kan ha en ökad risk för kramper.

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI):

Ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4).

Zidovudin:

Ökad risk för hematologisk toxicitet när NSAID ges tillsammans med zidovudin. Det finns bevis för en ökad risk för hemartros och hematom hos HIV(+)-hemofiler som samtidigt behandlas med zidovudin och ibuprofen.

Colestipol och kolestyramin:

Därför rekommenderas att diklofenak administreras minst en timme före eller fyra till sex timmar efter administrering av colestipol/kolestyramin.

Potenta CYP2C9-hämmare:

Försiktighet rekommenderas vid samtidig förskrivning av diklofenak med potenta CYP2C9-hämmare (t.ex. sulfipyrazon och vorikonazol), vilket kan resultera i en signifikant ökning av den högsta plasmakoncentrationen och exponeringen för diklofenak på grund av hämning av diklofenakmetabolismen.

Antidiabetika:

Kliniska studier har visat att diklofenak kan ges tillsammans med orala antidiabetika utan att påverka deras kliniska effekt. Det finns dock enstaka rapporter om både hypoglykemiska och hyperglykemiska effekter som gör det nödvändigt att ändra dosen av antidiabetika under behandling med diklofenak. Därför rekommenderas övervakning av blodglukosnivån som en försiktighetsåtgärd vid samtidig behandling.

Digoxin:

En ökning av plasmakoncentrationerna av digoxin kan ses, därför rekommenderas övervakning av digoxinnivåerna i serum.

Metotrexat:

Försiktighet bör iakttas om NSAID och metotrexat administreras inom 24 timmar efter varandra.

Diklofenak kan hämma den tubulära renala clearance av metotrexat och därmed öka metotrexatnivåerna, vilket leder till toxicitet.

Tacrolimus:

Möjlig ökad risk för nefrotoxicitet när NSAID ges tillsammans med takrolimus.

Fenytoin:

Övervakning av fenytoinplasmakoncentrationer rekommenderas på grund av en förväntad ökning av fenytoinnivåerna.

Omeprazol

Effekter av omeprazol på farmakokinetiken hos andra aktiva substanser

Aktiva ämnen med pH-beroende absorption

Den minskade syran i magsäcken under behandling med omeprazol kan öka eller minska absorptionen av aktiva substanser med pH-beroende absorption i magsäcken.

Nelfinavir, atazanavir:

Plasmanivåerna av nelfinavir och atazanavir minskar vid samtidig administrering med omeprazol.

Samtidig administrering av omeprazol med nelfinavir är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering av omeprazol (40 mg en gång dagligen) minskade den genomsnittliga nelfinavir-exponeringen med ca 40 % och den genomsnittliga exponeringen av den farmakologiskt aktiva metaboliten M8 minskade med ca 75-90 %. Interaktionen kan också innebära CYP2C19-hämning.

Samtidig administrering av omeprazol med atazanavir rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Samtidig administrering av omeprazol (40 mg en gång dagligen) och atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg till friska frivilliga resulterade i en 75 % minskning av atazanavirexponeringen. En ökning av atazanavirdosen till 400 mg kompensterade inte för omeprazols inverkan på atazanavirexponeringen. Samtidig administrering av omeprazol (20 mg en gång dagligen) med atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg till friska frivilliga resulterade i en minskning av atazanavirexponeringen med cirka 30 % jämfört med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg en gång dagligen.

Digoxin:

Samtidig behandling med omeprazol (20 mg dagligen) och digoxin hos friska personer ökade biotillgängligheten av digoxin med 10 %. Digoxintoxicitet har sällan rapporterats. Försiktighet bör dock iakttas när omeprazol ges till äldre patienter. Den terapeutiska läkemedelsövervakningen av digoxin bör därför förstärkas.

Clopidogrel:

Resultat från studier på friska försökspersoner har visat en farmakokinetisk (PK)/farmakodynamisk (PD) interaktion mellan klopidogrel (300 mg laddningsdos/75 mg daglig underhållsdos) och omeprazol (80 mg p.o. dagligen) vilket resulterar i en minskad exponering för den aktiva metaboliten av klopidogrel med i genomsnitt 46 % och en minskad maximal hämning av (ADP-inducerad) trombocyttaggregation med i genomsnitt 16 %.

Inkonsekventa uppgifter om de kliniska konsekvenserna av denna PK/PD-interaktion när det gäller större kardiovaskulära händelser har rapporterats från observationsstudier och kliniska studier. Som en försiktighetsåtgärd bör samtidig användning av omeprazol och klopidogrel avrådas (se avsnitt 4.4).

Andra aktiva substanser:

Absorptionen av posakonazol, erlotinib, ketokonazol och itraconazol är avsevärt minskad och därmed kan den kliniska effekten försämrats. Samtidig användning av posakonazol och erlotinib bör undvikas.

Aktiva ämnen som metaboliseras av CYP2C19:

Omeprazol är en måttlig hämmare av CYP2C19, det viktigaste enzymet som metaboliserar omeprazol. Metabolismen av samtida aktiva substanser som också metaboliseras av CYP2C19 kan således minska och den systemiska exponeringen för dessa substanser öka. Exempel på sådana läkemedel är R-warfarin och andra K-vitaminantagonister, cilostazol, diazepam och fenytoin.

Cilostazol:

Omeprazol, som gavs i doser på 40 mg till friska försökspersoner i en cross-over-studie, ökade C_{max} och AUC för cilostazol med 18 % respektive 26 % och en av dess aktiva metaboliter med 29 % respektive 69 %.

Fenytoin:

Övervakning av plasmakoncentrationen av fenytoin rekommenderas under de första två veckorna efter att omeprazol påbörjats och, om en justering av fenytoindosen görs, bör övervakning och ytterligare dosjustering ske när omeprazolbehandlingen avslutas.

Okänd mekanism

Saquinavir:

Samtidig administrering av omeprazol med saquinavir/ritonavir resulterade i ökade plasmanivåer upp till cirka 70 % för saquinavir i samband med god tolerabilitet hos HIV-infekterade patienter.

Metotrexat:

När metotrexat ges tillsammans med protonpumpshämmare har metotrexatnivåerna rapporterats öka hos vissa patienter. Vid administrering av höga doser metotrexat kan ett tillfälligt avbrytande av omeprazol behöva övervägas.

Tacrolimus:

Samtidig administrering av omeprazol har rapporterats öka serumnivåerna av takrolimus. En förstärkt övervakning av takrolimuskoncentrationer samt av njurfunktionen (kreatininclearance) ska utföras och takrolimusdosen ska justeras vid behov.

Effekter av andra aktiva substanser på farmakokinetiken för omeprazol

Hämmare av CYP2C19 och/eller CYP3A4:

Eftersom omeprazol metaboliseras av CYP2C19 och CYP3A4 kan aktiva substanser som är kända för att hämma CYP2C19 eller CYP3A4 (t.ex. klaritromycin och vorikonazol) leda till ökade serumnivåer av omeprazol genom att minska omeprazols metaboliseringshastighet. Samtidig behandling med vorikonazol resulterade i mer än en fördubbling av omeprazol-exponeringen. Eftersom höga doser av omeprazol har tolererats väl är det i allmänhet inte nödvändigt att justera omeprazoldosen. Dosjustering bör dock övervägas hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion och om långtidsbehandling är indicerad.

Inducerar CYP2C19 och/eller CYP3A4:

Aktiva substanser som är kända för att inducera CYP2C19 eller CYP3A4 eller båda (t.ex. rifampicin och johannesört) kan leda till minskade omeprazolserumnivåer genom att öka omeprazols metaboliseringshastighet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Diklofenak

Hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller embryot/fostrets utveckling negativt.

Uppgifter från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall, hjärtmissbildningar och gastroschisis efter användning av en prostaglandinsynteshämmare i tidig graviditet. Den absoluta risken för kardiovaskulära missbildningar ökade från mindre än 1 % till cirka 1,5 %. Risken tros öka med dosen och behandlingens längd.

Hos djur har administrering av en prostaglandinsynteshämmare visat sig leda till ökad förlust före och efter implantation och embryo-fosterdöd.

Dessutom har ökad förekomst av olika missbildningar, inklusive kardiovaskulära missbildningar, rapporterats hos djur som fått en prostaglandinsynteshämmare under den organogenetiska perioden. Från och med den 20:e graviditetsveckan kan Diotemanvändning orsaka oligohydramnios till följd av njurdysfunktion hos fostret. Detta kan inträffa kort efter behandlingsstart och är vanligtvis reversibelt när behandlingen avbryts. Dessutom har det förekommit rapporter om förträngning av ductus arteriosus efter behandling under andra tremånadersperioden, som i de flesta fall försvann efter avslutad behandling. Under graviditetens första och andra tremånadersperioden ska Diotem därför inte ges om det inte är uppenbart nödvändigt. Om Diotem används av en kvinna som försöker bli gravid, eller under graviditetens första och andra tremånadersperioden, ska dosen hållas så låg och behandlingstiden så kort som möjligt. Mödravårdsövervakning för oligohydramnios och ductus arteriosus-konstriktion bör övervägas efter exponering för Diotem under flera dagar från och med gestationsvecka 20 och framåt. Diotem ska avbrytas om oligohydramnios eller ductus arteriosus-förträngning konstateras.

Under graviditetens tredje tremånadersperiod kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta fostret för:

- kardiopulmonell toxicitet (med för tidig konstriktion/förslutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension);
 - njurdysfunktion (se ovan);
- mamman och det nyfödda barnet, i slutet av graviditeten, till:
- eventuell förlängning av blödningstiden, en antiaggregationseffekt som kan uppstå även vid mycket låga doser;
 - hämning av livmoderns sammandragningar, vilket leder till fördröjd eller förlängd förlossning.

Diotem är därför kontraindicerat under graviditetens tredje tremånadersperiod (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Omeprazol

Resultaten från tre prospektiva epidemiologiska studier (mer än 1 000 exponerade fall) visar att omeprazol inte har några negativa effekter på graviditeten eller på fostrets eller det nyfödda barnets hälsa.

Omeprazol kan användas under graviditet.

Amning:

Diklofenak

I begränsade studier som hittills har gjorts kan NSAID-preparat förekomma i bröstmjolk i mycket låga koncentrationer. NSAID bör inte ges under amning för att undvika oönskade effekter hos spädbarnet.

Omeprazol

Omeprazol utsöndras i bröstmjolk men påverkar sannolikt inte barnet när terapeutiska doser används.

Fertilitet:

Diklofenak

Diklofenak kan försämra kvinnors fertilitet och rekommenderas inte till kvinnor som försöker bli gravida.

Hos kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår en infertilitetsutredning bör man överväga att ta bort Diotem.

Omeprazol

Djurstudier med den racemiska blandningen omeprazol, som ges genom oral administrering, tyder inte på att effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Oönskade effekter som yrsel, sömnhet, trötthet, synstörningar, svindel, somnolens eller andra störningar i centrala nervsystemet är möjliga efter användning av NSAID. Yrsel och synstörningar kan förekomma efter intag av omeprazol (se avsnitt 4.8). Om patienten drabbas bör han eller hon inte köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Om allvariga biverkningar uppstår ska användningen av Diotem avbrytas.

Biverkningar av diklofenak och omeprazol i kliniska prövningar, epidemiologiska data och efter marknadsföring sammanfattas i tabellen nedan.

För diklofenak är de vanligaste biverkningarna gastrointestinala.

För omeprazol visade sig de identifierade läkemedelsbiverkningarna inte vara dosrelaterade. De vanligaste biverkningarna (1-10 % av patienterna) är huvudvärk, buksmärtor, förstoppning, diarré, flatulens och illamående/kräkningar.

Följande terminologier har använts för att klassificera förekomsten av biverkningar:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Frekvens	Diklofenak	Omeprazol
----------	------------	-----------

Frekvens	Diklofenak	Omeprazol
Störningar i blod- och lymfsystemet		
Sällsynta		Leukopeni, trombocytopeni
Mycket sällsynta	Leukopeni, neutropeni, trombocytopeni, hemolytisk anemi, aplastisk anemi, agranulocytos.	Agranulocytos, pancytopeni
Störningar i immunförsvaret		
Sällsynta	Icke-specifika allergiska reaktioner, anafylaktoida reaktioner (inklusive hypotoni och chock) och anafylaxi. Reaktivitet i luftvägarna med astma, förvärrad astma, bronkospasm eller dyspné	Överkänslighetsreaktioner, t.ex. feber, angioödem och anafylaktisk reaktion/chock.
Mycket sällsynta	Angioödem, angioneurotiskt ödem (inklusive ansiktsödem)	
Metabolism och näringsstörningar		
Sällsynta		Hyponatemi
Okänt		Hypomagnesemi, allvarlig hypomagnesemi kan leda till hypokalcemi Hypomagnesemi kan också vara förknippad med hypokalemi.
Psykiatriska störningar		
Mindre vanliga		Sömlöshet
Sällsynta		Agitation, förvirring, depression
Mycket sällsynta	Depression, desorientering, sömlöshet, irritabilitet, psykotiska reaktioner, mardrömmar	Aggression, hallucinationer
Störningar i nervsystemet		
Vanliga	Huvudvärk, yrsel	Huvudvärk
Mindre vanliga		Yrsel, parestesi, somnolens
Sällsynta	Somnolens	Smakstörningar
Mycket sällsynta	Minnesstörningar, parestesi, aseptisk meningit (särskilt hos patienter med befintliga autoimmuna sjukdomar, t.ex. lupus erythematosus, blandad bindvävssjukdom) med symtom som nackstelhet, huvudvärk, illamående, kräkningar, feber eller desorientering. Förvirring, hallucinationer, illamående, trötthet och däsighet, smakstörningar, skakningar, kramper, ångest, cerebrovaskulära händelser.	
Ögonsjukdomar		
Sällsynta		Grumlig syn
Mycket sällsynta	Synstörning (suddig syn), diplopi, optikusneurit	
Sjukdomar i örat och labyrinten		
Vanliga	Svindel	
Mindre vanliga		Svindel
Mycket sällsynta	Hörselnedsättning, tinnitus	
Hjärtsjukdomar		
Sällsynta	Ödem	
Mycket sällsynta	Hypertoni, vaskulit, hjärklappning, bröstsmärta, hjärtsvikt	
Okänt	Kounis syndrom	

Frekvens	Diklofenak	Omeprazol
Kärlsjukdomar		
Mycket sällsynta	Liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke)	
Sjukdomar i andningsorganen, i bröstkorgen och i mediastinalen		
Sällsynta	Astma (inklusive dyspné)	Bronkospasm
Mycket sällsynta	Lunginflammation	
Gemensam		
Sällsynta	Illamående, kräkningar, diarré, dyspepsi, buksmärtor, flatulens, anorexi	Buksmärtor, förstoppning, diarré, flatulens, illamående/kräkningar, polyper (godartade) i funduskörteln
Mycket sällsynta	Gastrit, hematemesis, hemorragisk diarré, melaena, gastrointestinal sår (med eller utan blödning eller perforering), magsår, perforering eller gastrointestinal blödning, ibland med dödlig utgång, särskilt hos äldre	Muntorrhet, stomatit, gastrointestinal candidiasis
Vanliga	Exacerbation av kolit och Crohns sjukdom, förstoppning, ulcerös stomatit, glossit, oesofageal sjukdom, membranliknande tarmstrikturer, pankreatit	
Okänt		Mikroskopisk kolit
Hepatobiliära sjukdomar		
Vanliga	Ökade transaminaser	
Mindre vanliga		Ökade leverenzymmer
Sällsynta	Gulsot, onormal leverfunktion, hepatit (i enstaka fall fulminant)	Hepatit med eller utan gulsot
Mycket sällsynta	Levernekros, leversvikt	Leversvikt, encefalopati hos patienter med befintlig leversjukdom
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad		
Vanliga	Utslag	
Mindre vanliga		Dermatit, pruritus, utslag, urtikaria
Sällsynta	Urtikaria	Alopeci, ljuskänslighet
Mycket sällsynta	Ljuskänslighet, hudutslag, Bullous eruptioner, eksem, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom), håravfall, exfoliativ dermatit, purpura, allergisk purpura, pruritus	Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (TEN)
Okänt		Subakut kutan lupus erythematosus (se avsnitt 4.4).
Sjukdomar i muskuloskeletala system och bindvävsjukdomar		
Mindre vanliga		Fraktur i höft, handled eller ryggrad
Sällsynta		Arthralgi, myalgi
Mycket sällsynta		Muskelsvaghet
Njur- och urinsjukdomar		
Sällsynta		Tubulointerstitiell nefrit (med eventuell progression till njursvikt)
Mycket sällsynta	Nefrotoxicitet i olika former, inklusive interstitiell nefrit, proteinuri, njurpapillär nekros, nefrotiskt syndrom, akut njursvikt, urinavvikelse (t.ex. hematuri).	
Störningar i reproduktionssystemet och bröstet		
Mycket sällsynta		Gynekomastia

Frekvens	Diklofenak	Omeprazol
Allmänna störningar och förhållanden på administrationsplatsen		
Mindre vanliga		Malaise, perifert ödem
Sällsynta		Ökad svettning

Kliniska studier och epidemiologiska data pekar konsekvent på en ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke) i samband med användning av diklofenak, särskilt vid höga doser (150 mg dagligen) och vid långtidsbehandling. (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter godkännandet av läkemedlet. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta/riskförhållande.

Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera alla misstänkta biverkningar via webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Diklofenak

Symtom:

Symtomen omfattar huvudvärk, illamående, kräkningar, epigastrisk smärta, gastrointestinal blödning, sällan diarré, desorientering, upphetsning, koma, däsighet, yrsel, tinnitus, svimning och ibland kramp. Vid allvarlig förgiftning kan akut njursvikt och leverskador uppstå.

Behandling:

Behandlingen av akut förgiftning med NSAID-preparat består huvudsakligen av stödjande och symtomatiska åtgärder. Inom en timme efter intag av en potentiellt giftig mängd bör aktivt kol övervägas. Alternativt bör magsköljning av vuxna övervägas inom en timme efter intag av en potentiellt livshotande överdos.

Man bör se till att urinproduktionen är god.

Njur- och leverfunktion bör övervakas noga.

Patienter bör övervakas noga i minst fyra timmar efter intag av potentiellt toxiska mängder.

Frekventa eller långvariga kramp ska behandlas med intravenöst diazepam.

Andra åtgärder kan vara motiverade av patientens kliniska tillstånd. Specifika behandlingar som forcerad diures, dialys eller hemoperfusion är troligen inte till någon hjälp när det gäller att eliminera NSAID på grund av deras höga proteinbindningsgrad och omfattande metabolism.

Stödåtgärder och symtomatisk behandling bör ges vid komplikationer som hypotoni, njursvikt, kramp, gastrointestinala störningar och andningsdepression.

Omeprazol

Det finns begränsad information om effekterna av överdoser av omeprazol hos människor. I litteraturen har doser på upp till 560 mg beskrivits, och enstaka rapporter har inkommit om orala engångsdoser på upp till 2400 mg omeprazol (120 gånger den vanliga rekommenderade kliniska dosen). Illamående, kräkningar, yrsel, buksmärtor, diarré och huvudvärk har rapporterats. Även apati, depression och förvirring har beskrivits i enstaka fall.

De beskrivna symtomen har varit övergående och inga allvarliga följder har rapporterats.

Eliminationshastigheten var oförändrad (första ordningens kinetik) med ökade doser. Behandlingen, om den behövs, är symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Ättiksyraerivat och relaterade ämnen
ATC-kod: M01AB55 (diklofenak, kombinationer)

Diklofenak

Diklofenak är ett icke-steroidalt medel med tydliga analgetiska/antiinflammatoriska egenskaper. Det är en hämmare av prostaglandinsyntetas (cyklooxygenas).

Omeprazol

Verkningsmekanism

Omeprazol, en racemisk blandning av två enantiomerer, minskar magsyrasekretionen genom en mycket målinriktad verkningsmekanism. Det är en specifik hämmare av syrapumpen i parietalcellen. Det är snabbt verkande och ger kontroll genom reversibel hämning av magsyrasekretionen med dosering en gång dagligen.

Omeprazol är en svag bas och koncentreras och omvandlas till den aktiva formen i den mycket sura miljön i de intracellulära kanalerna i parietalcellen, där det hämmar enzymet $H^+ K^+$ -ATPas - syrapumpen. Denna effekt på det sista steget i processen för bildning av magsyra är dosberoende och ger en mycket effektiv hämning av både basal syrautsöndring och stimulerad syrautsöndring, oberoende av stimulus.

Farmakodynamiska effekter

Alla observerade farmakodynamiska effekter kan förklaras av omeprazols effekt på syresekretionen.

Effekt på magsyrasekretion:

Oral dosering med omeprazol en gång dagligen ger en snabb och effektiv hämning av magsyrasekretionen dag och natt med maximal effekt inom fyra dagar efter behandlingen. Med omeprazol 20 mg bibehålls sedan en genomsnittlig minskning på minst 80 % av 24 timmars intragastrisk syra hos patienter med duodenalsår, med en genomsnittlig minskning av toppsyraproduktionen efter pentagastrin-stimulering på cirka 70 % 24 timmar efter dosering.

Oral dosering med omeprazol 20 mg upprätthåller ett intragastriskt pH på ≥ 3 under i genomsnitt 17 timmar av 24-timmarsperioden hos patienter med duodenalsår.

Som en följd av minskad syrautsöndring och intragastrisk syrahalt minskar/normaliserar omeprazol dosberoende syraexponering av matstrupen hos patienter med gastro-esofageal refluxsjukdom. Hämningen av syresekretionen är relaterad till arean under plasmakoncentrationstidskurvan (AUC) för omeprazol och inte till den faktiska plasmakoncentrationen vid en given tidpunkt. Ingen takyfylaxi har observerats under behandling med omeprazol.

Andra effekter relaterade till syrahämning:

Under långtidsbehandling har magsäckscystor rapporterats i en något ökad frekvens. Dessa förändringar är en fysiologisk konsekvens av en uttalad hämning av syrautsöndringen, är godartade och verkar vara reversibla.

Minskad syrahalt i magsäcken på något sätt, inklusive protonpumpshämmare, ökar antalet bakterier i magsäcken som normalt finns i mag-tarmkanalen. Behandling med syrareducerande läkemedel kan leda till en något ökad risk för gastrointestinala infektioner som salmonella och campylobacter och hos patienter som lagts in på sjukhus, eventuellt även clostridium difficile.

Under behandling med antisekretoriska läkemedel ökar serumgastrinet som svar på den minskade syrautsöndringen. CgA ökar också på grund av minskad magsyra. Den förhöjda CgA-nivån kan störa undersökningar för neuroendokrina tumörer.

Tillgängliga publicerade bevis tyder på att protonpumpshämmare bör avbrytas mellan fem dagar och två veckor före CgA-mätningar. Detta för att möjliggöra att CgA-nivåer som kan vara falskt förhöjda efter PPI-behandling återgår till referensintervallet.

Ett ökat antal ECL-celler, möjligen relaterat till ökade gastrinnivåer i serum, har observerats hos vissa patienter (både barn och vuxna) under långtidsbehandling med omeprazol. Fynden anses inte ha någon klinisk betydelse.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Diklofenak

Diklofenaknatrium absorberas snabbt från tarmen och är föremål för first-pass-metabolism. Terapeutiska plasmakoncentrationer uppstår ungefär 30 minuter efter administrering av diklofenak. Den aktiva substansen är till 99,7 % proteinbunden och plasmahalveringstiden för den terminala elimineringsfasen är 1-2 timmar. Cirka 60 % av den administrerade dosen utsöndras via njurarna i form av metaboliter och mindre än 1 % i oförändrad form. Resten av dosen utsöndras via gallan i metaboliserad form. Efter snabb magpassage säkerställer den magresistenta pelletskomponenten i diklofenak att den aktiva komponenten snabbt blir tillgänglig i blodomloppet. Pellets med förlängd frisättning orsakar en fördröjd frisättning av den aktiva komponenten, vilket innebär att en enda daglig dos vanligtvis är tillräcklig.

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion

Det är känt att diklofenak i stor utsträckning utsöndras via njurarna, varför risken för toxiska reaktioner på Diotem kan vara större hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Omeprazol

Absorption

Omeprazol och omeprazolmagnesium är syra-labila och administreras därför oralt som enteriskt belagda granulat i kapslar eller tableter. Absorptionen av omeprazol är snabb, med högsta plasmanivåer cirka 1-2 timmar efter dosering. Absorptionen av omeprazol sker i tunntarmen och är vanligtvis klar inom 3-6 timmar. Samtidigt intag av mat har ingen inverkan på biotillgängligheten. Den systemiska tillgängligheten (biotillgängligheten) från en oral engångsdos omeprazol är cirka 40 %. Efter upprepad administrering en gång dagligen ökar biotillgängligheten till cirka 60 %.

Distribution

Den skenbara distributionsvolymen hos friska personer är cirka 0,3 l/kg kroppsvikt. Omeprazol är 97 % plasmaproteinbundet.

Metabolism

Omeprazol metaboliseras fullständigt av cytokrom P450-systemet (CYP). Huvuddelen av metaboliseringen är beroende av den polymorft uttryckta CYP2C19, som ansvarar för bildandet av hydroxyomeprazol, den viktigaste metaboliten i plasma. Den återstående delen är beroende av en annan specifik isoform, CYP3A4, som ansvarar för bildandet av omeprazol-sulfon. Som en följd av omeprazols höga affinitet till CYP2C19 finns det en potential för kompetitiv hämning och metaboliska läkemedelsinteraktioner med andra substrat för CYP2C19. På grund av den låga affiniteten till CYP3A4 har omeprazol dock ingen potential att hämma metaboliseringen av andra CYP3A4-substrat. Dessutom saknar omeprazol en hämmande effekt på de viktigaste CYP-enzymerna.

Cirka 3 % av den kaukasiska befolkningen och 15-20 % av den asiatiska befolkningen saknar ett fungerande CYP2C19-enzym och kallas dåliga metabolisörer. Hos sådana personer katalyseras metaboliseringen av omeprazol troligen huvudsakligen av CYP3A4. Efter upprepad administrering av 20 mg omeprazol en gång dagligen var den genomsnittliga AUC 5 till 10 gånger högre hos personer med dålig metabolism än hos personer med ett fungerande CYP2C19-enzym (extensiva metabolisörer). De genomsnittliga högsta plasmakoncentrationerna var också högre, tre till fem gånger högre. Dessa resultat har ingen betydelse för posologin för omeprazol.

Eliminering

Plasmaelimineringshalveringstiden för omeprazol är vanligtvis kortare än en timme både efter enstaka och upprepad oral dosering en gång dagligen. Omeprazol elimineras fullständigt från plasma mellan doserna utan tendens till ackumulering vid administrering en gång dagligen. Nästan 80 % av en oral dos omeprazol utsöndras som metaboliter i urinen, resten i faeces, främst från gallutsöndring. AUC för omeprazol ökar vid upprepad administrering. Denna ökning är dosberoende och resulterar i ett icke-linjärt dos-AUC-förhållande efter upprepad administrering. Detta tids- och dosberoende beror på en

minskning av förstapassmetabolismen och det systemiska clearance som troligen orsakas av en hämning av CYP2C19-enzymet av omeprazol och/eller dess metaboliter (t.ex. sulfon). Ingen metabolit har visat sig ha någon effekt på magsyrasekretionen.

Särskilda patientgrupper

Försämrad leverfunktion

Metabolismen av omeprazol hos patienter med leverdysfunktion är nedsatt, vilket resulterar i en ökad AUC. Omeprazol har inte visat någon tendens till ackumulering vid dosering en gång dagligen.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för omeprazol, inklusive systemisk biotillgänglighet och elimineringshastighet, är oförändrad hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Äldre

Metabolismen av omeprazol är något reducerad hos äldre personer (75-79 år).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Diklofenak

Det finns inga prekliniska data av relevans för förskrivaren som är ytterligare än de som redan ingår i andra avsnitt i produktresumén.

Omeprazol

Hyperplasi av ECL-celler i magsäcken och karcinoider har observerats i livslånga studier på råttor som behandlats med omeprazol. Dessa förändringar är resultatet av en ihållande hypergastrinemi till följd av syrahämning. Liknande fynd har gjorts efter behandling med H₂-receptorantagonister, protonpumpshämmare och efter partiell fundektomi. Dessa förändringar beror alltså inte på en direkt effekt av någon enskild aktiv substans.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapslarnas innehåll:

Mikrokristallin cellulosa

Povidon

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Sampolymer av metakrylsyra och etylakrylat (1:1), typ A

Propylenglykol

Ammonio metakrylat sampolymer av typ A

Ammonio metakrylat sampolymer av typ B

Mannitol

Magnesiumkarbonat tungt

Hydroxipropylcellulosa

Natriumlaurilsulfat

Hypromellos

Polysorbat 80

Trietylцитrat

Talk

Kapslarnas skal:

Titandioxid (E171)

Järnoxid röd E 172

Järnoxid gul E 172

Gelatin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej tillämpligt

6.3 Hållbarhet

HDPE-flaska/Blisters: 4 år

Hållbarhet efter första öppnandet

HDPE-flaska: 1 månad

Se avsnitt 6.4 för förvaringsförhållanden efter första öppnandet av läkemedlet.

6.4 Särskilda försiktighetsåtgärder för lagring

HDPE-flaska/blister: Förvaras vid högst 30 °C.

HDPE-flaska: Förvara behållaren tätt stängd för att skydda mot fukt.

6.5 Förpackningstyp art och innehåll

Vit HDPE-flaska med ett manipulationsskyddande skruvlock av polypropen med integrerat torkmedel.
Originalförpackningar med 30 kapslar med modifierad frisättning, hårda

oPA-Aluminium-PVC/Blisters i aluminium

Originalförpackningar med 10, 20, 30, 50, 60, 100 kapslar med modifierad frisättning, hårda

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Alla oanvända läkemedel eller avfallsmaterial ska bortskaffas i enlighet med lokala krav.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Aenova IP GmbH
Temmlerstrasse 2
35039 Marburg
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

35327

9. DATUM FÖR DET FÖRSTA GODKÄNNANDET/FÖRNYELSE AV GODKÄNNANDET

09.11.2018 / 17.07.2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

06.12.2023