

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ДИКЛОПРАМ 75 mg/20 mg твърди капсули с изменено освобождаване
DICLOPRAM 75 mg/20 mg modified-release capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула с изменено освобождаване съдържа 75 mg диклофенак натрий (25 mg като стомашно-устойчиви пелети и 50 mg като пелети с удължено освобождаване) и 20 mg омепразол (стомашно-устойчиви пелети).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула с изменено освобождаване.

Твърда желатинова капсула с размер 1, с розова непрозрачна горна част и жълта непрозрачна долна част, пълна с бели до светложълти пелети.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ДИКЛОПРАМ 75 mg/20 mg твърди капсули с изменено освобождаване са показани за лечение на ревматоиден артрит, остеоартрит и анкилозиращ спондилит при пациенти, които са с риск от развитие на свързани с НСПВС гастритни язви и/ или дуоденални язви.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Дозата е една капсула дневно (диклофенак 75 mg/омепразол 20 mg).

Ако симптомите не се повлияват от доза веднъж дневно, терапевтичният режим трябва да се промени, като се премине към един или повече алтернативни лекарствени продукти. Пациентите не трябва да приемат повече от една капсула ДИКЛОПРАМ дневно, тъй като това ще доведе до прекомерна експозиция на омепразол.

Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат намалени, като за контролиране на симптомите се употребява възможно най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък период от време (вж. точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Лечението продължава до постигане на индивидуалните терапевтични цели, като се преразглежда на равномерни интервали и трябва да се прекрати, ако липсва благоприятен резултат.

Начин на приложение

ДИКЛОПРАМ 75 mg/20 mg твърди капсули с изменено освобождаване трябва да се гълтат цели с много течност.

За предпочитане ДИКЛОПРАМ 75 mg/20 mg твърди капсули с изменено освобождаване да се приемат с храна.

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

Известно е, че диклофенак се екскретира в значителна степен от бъбреците, поради което рискът от токсични реакции към ДИКЛОПРАМ 75 mg/20 mg твърди капсули с изменено освобождаване може да бъде по-голям при пациенти с нарушена бъбречна функция. При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане ДИКЛОПРАМ 75 mg/20 mg твърди капсули с изменено освобождаване трябва да се използват внимателно и бъбречната функция трябва да се наблюдава редовно.

ДИКЛОПРАМ 75 mg/20 mg твърди капсули с изменено освобождаване са противопоказани при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.3 и 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане ДИКЛОПРАМ 75 mg/20 mg твърди капсули с изменено освобождаване трябва да се използват внимателно и чернодробната функция трябва да се наблюдава редовно.

ДИКЛОПРАМ 75 mg/20 mg твърди капсули с изменено освобождаване са противопоказани при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 4.4).

Пациенти в старческа възраст (> 65 години)

Пациентите в старческа възраст са с повишен риск от сериозни последици от нежеланите лекарствени реакции. Ако се счита, че е необходимо използването на НСПВС, трябва да се използва най-ниската ефективна доза за възможно най-краткия период от време. Пациентът трябва да се проследява внимателно за гастро-интестинален кръвоизлив по време на лечението с НСПВС (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация (≤ 18 години)

ДИКЛОПРАМ 75 mg/20 mg твърди капсули с изменено освобождаване не са препоръчителни за употреба при деца, поради липсата на данни за безопасността и ефикасността при тази популация.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества, субституираните бензимидазоли или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Предходни реакции на свръхчувствителност (като например астма, уртикария, ангиоедем или ринит) в отговор на ибупрофен, аспирин или други НСПВС.

Тежка чернодробна, бъбречна или сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.4).

По време на последния триместър на бременността (вж. точка 4.6).

Активни или анамнеза за повтарящи се пептични язви/кръвоизливи (два или повече отделни епизода на доказано перфориране или кървене).

Анамнеза за гастроинтестинален кръвоизлив или перфорация, свързани с предходно лечение с НСПВС.

Омепразол, подобно на други инхибитори на протонната помпа (ИПП), не трябва да се използва едновременно с нелфинавир (вж. точка 4.5).

Установена застойна сърдечна недостатъчност (NYHA II-IV), исхемична болест на сърцето, периферно артериално заболяване и/или мозъчно-съдово заболяване.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Диклофенак (НСПВС)

При всички пациенти:

Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат намалени, като за контролиране на симптомите се употребява най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък период от време (вж. точка 4.2. и гастроинтестинални и сърдечно-съдови рискове по-долу).

Както и при други НСПВС, в редки случаи е възможно да се появят алергични реакции, включително анафилактични/анафилактоидни реакции, без предшестваща експозиция към лекарствения продукт. ДИКЛОПРАМ 75 mg/20 mg твърди капсули с изменено освобождаване могат да маскират признаците и симптомите на инфекция поради фармакодинамичните си свойства.

Едновременният прием на ДИКЛОПРАМ 75 mg/20 mg твърди капсули с изменено освобождаване с НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа-2, трябва да се избягва поради липсата на доказателства за синергични ползи и потенциала за допълнителни нежелани лекарствени реакции (вж. точка 4.5).

Пациенти в старческа възраст:

Съгласно базовите медицински основания е необходимо повишено внимание. Нежеланите лекарствени реакции към НСПВС са по-често срещани при хора в старческа възраст, особено гастроинтестинален кръвоизлив и перфорация, които понякога могат да са фатални (вж. точка 4.2). При по-деликатни пациенти в старческа възраст и при такива с ниско телесно тегло се препоръчва да се използва най-ниската ефективна доза.

Респираторни нарушения:

При пациенти с астма, сезонен алергичен ринит, подуване на назалната лигавица (например назални полипи), хронична обструктивна белодробна болест или хронични инфекции на дихателните пътища (особено ако са свързани със симптоми, подобни на алергичен ринит), реакциите към НСПВС, като влошаване на астма (т.нар. непоносимост към аналгетици/аналгетична астма), оток на Квинке или уртикария, са наблюдавани по-често в сравнение с другите пациенти. Поради това при тези пациенти са препоръчителни специални предпазни мерки (готовност за спешна помощ). Това също така се отнася и за пациенти, за които е потвърдено, че са алергични към други субстанции, манифестирани в миналото с кожни реакции, пруритус или уртикария.

Сърдечно-съдови, бъбречни и чернодробни нарушения:

Пациентите с рискови фактори за сърдечно-съдови събития (като например хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене) трябва да бъдат лекувани с диклофенак единствено след внимателно обмисляне.

Тъй като сърдечно-съдовите рискове, свързвани с диклофенак, може да се увеличат с дозата и продължителността на използване, трябва да се използва най-ниската ефективна доза за възможно най-краткия период от време. Нуждата на пациента от облекчаване на симптомите и отговорът на терапията трябва да се оценяват периодично.

Необходимо е стриктно медицинско наблюдение при предписване на диклофенак на пациенти с нарушена чернодробна функция, тъй като състоянието им може да се влоши.

Както и при други НСПВС, лечението с диклофенак може да се свърже с повишаване на стойностите на един или повече чернодробни ензими. При продължително лечение с диклофенак се препоръчва като предпазна мярка да се извършва редовно мониториране на

чернодробната функция. Ако отклоненията в чернодробните функционални тестове продължат или се влошат, ако се развият клинични признаци и симптоми на чернодробно заболяване или ако възникнат други прояви (напр. еозинофилия, обрив), приемът на диклофенак трябва да се преустанови. Може да се развие хепатит без продромални симптоми. Повишено внимание е необходимо при пациенти с чернодробна порфирия, тъй като може да се отключи пристъп.

Тъй като са докладвани задържане на течности и оток, свързани с терапията с НСПВС, включително диклофенак, особено внимание е необходимо при пациенти с увредена сърдечна или бъбречна функция, анамнеза за хипертония, пациенти в старческа възраст, пациенти, подложени на съвместно лечение с диуретици или лекарствени продукти, които могат съществено да повлияят бъбречната функция, както и при пациенти със значително намаляване на екстрацелуларния обем, независимо от причината, например преди или след големи хирургически интервенции (вж. точка 4.3). В тези случаи като предпазна мярка при употребата на диклофенак се препоръчва проследяване на бъбречната функция. Спирането на терапията обикновено е последвано от възстановяване на изходното състояние.

Приемането на НСПВС може да причини дозо-зависимо намаляване на образуването на простагландини и да ускори бъбречна недостатъчност. Пациентите с най-голям риск от подобна реакция са тези с нарушена бъбречна функция, сърдечно нарушение, чернодробна дисфункция, приемащите диуретици и тези в старческа възраст. При тези пациенти трябва да се наблюдава бъбречната функция (вж. точка 4.3).

Сърдечно-съдови и мозъчно-съдови събития:

Необходимо е да се осигурят подходящо наблюдение и съвети за пациенти с анамнеза за хипертония и/или лека до умерена застойна сърдечна недостатъчност, тъй като има съобщения за задържане на течности и отоци, свързани с лечението с НСПВС.

Клинични изпитвания и епидемиологични данни показват, че употребата на диклофенак, особено във висока доза (150 mg дневно) и при продължително приложение, може да бъде свързана с леко повишен риск от артериални тромботични събития (като например, миокарден инфаркт или инсулт).

Пациенти с неконтролирана хипертония, застойна сърдечна недостатъчност, установена исхемична болест на сърцето, заболяване на периферните артерии и/или мозъчно-съдова болест трябва да се лекуват с диклофенак само след внимателно обмисляне. Подобна задълбочена оценка трябва да се прави и преди започване на дългосрочно лечение на пациенти с рискови фактори за сърдечно-съдови събития (като например, хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене).

Гастроинтестинални кръвоизливи, язви и перфорации:

При всички НСПВС са докладвани реакции като гастроинтестинални кръвоизливи, язви или перфорации, които могат да са фатални, по всяко време на лечението, със или без предшествващи предупредителни симптоми или наличие на анамнеза за сериозни гастроинтестинални събития.

Рискът от появата на гастроинтестинален кръвоизлив, язва или перфорация е по-висок при приемане на по-високи дози от НСПВС, при пациенти с анамнеза за язви, особено с усложнения, включващи кръвоизлив или перфорация (вж. точка 4.3) и при пациенти в старческа възраст. Такива пациенти трябва да започнат лечението с най-ниската ефективна доза.

Пациентите с анамнеза за гастроинтестинална токсичност, особено ако са в старческа възраст, трябва да съобщават за всички необичайни стомашни симптоми (най-вече гастроинтестинални кръвоизливи), особено в началните етапи на лечението.

Необходимо е повишено внимание, ако пациентите приемат едновременно лекарствени продукти, които могат да увеличат риска от язви и кръвоизливи, като например перорални кортикостероиди, антикоагуланти като варфарин, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина или анти-тромботични вещества, като аспирин (вж. точка 4.5).

Ако се появи гастроинтестинален кръвоизлив при пациенти, които приемат ДИКЛОПРАМ 75 mg/20 mg твърди капсули с изменено освобождаване, лечението трябва да се прекрати.

НСПВС трябва да се приемат с повишено внимание при пациенти с анамнеза за гастроинтестинално заболяване (улцерозен колит, болест на Крон), тъй като тези състояния могат да се влошат (вж. точка 4.8).

Системен еритематозен лупус или смесено съединителнотъканно заболяване:

При пациентите със системен еритематозен лупус или смесено съединителнотъканно заболяване може да има увеличен риск от асептичен менингит (вж. точка 4.8).

Дерматологични ефекти:

При лечение с НСПВС много рядко са докладвани сериозни кожни реакции, някои с фатален край, включително ексфолиативен дерматит, синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза (вж. точка 4.8). Изглежда, че най-високият риск от такива реакции е в началото на лечението: в повечето случаи тези реакции се наблюдават през първия месец от лечението. Приемът на ДИКЛОПРАМ 75 mg/20 mg твърди капсули с изменено освобождаване трябва да се прекрати при първите признаци на кожни обриви, мукозни лезии или други симптоми на реакции на свръхчувствителност.

Женски фертилитет:

Приемането на ДИКЛОПРАМ 75 mg/20 mg твърди капсули с изменено освобождаване може да наруши женския фертилитет и не се препоръчва при жени, които се опитват да забременеят.

При жени, които имат трудности със зачеването или които са подложени на изследване за безплодие, трябва да се обмисли прекратяване на лечението с ДИКЛОПРАМ 75 mg/20 mg твърди капсули с изменено освобождаване.

Хематологични ефекти:

Както други НСПВС, ДИКЛОПРАМ 75 mg/20 mg твърди капсули с изменено освобождаване може обратимо да потисне тромбоцитната агрегация.

Омепразол

В присъствието на алармиращи симптоми (напр. значителна непреднамерена загуба на тегло, рецидивиращо повръщане, дисфагия, хематемеза или мелена) и когато се подозира или е доказана стомашна язва, трябва да се изключи злокачествено новообразуване, тъй като лечението може да облекчи симптомите и да забави поставянето на диагноза.

Не се препоръчва едновременното приложение на атазанавир с инхибитори на протонната помпа (вж. точка 4.5). Ако се прецени, че не може да се избегне едновременното приложение на атазанавир с инхибитор на протонната помпа, при комбинации с повишаване на дозата на атазанавир до 400 mg със 100 mg ритонавир се препоръчва стриктен клиничен контрол (напр. на вирусния товар); дозата на омепразол не трябва да надвишава 20 mg.

Омепразол, както всички лекарства, потискащи киселинната секреция, може да предизвика намаляване на резорбцията на витамин В12 (цианокобаламин) поради хипо- или ахлорхидрия.

Това трябва да се има предвид при пациенти с намалени резерви или с рискови фактори за намалена резорбция на витамин В12, които са на дългосрочно лечение.

Омепразол е инхибитор на СYP2C19. При започване и прекратяване на лечението с омепразол трябва да се има предвид вероятността от взаимодействия с лекарства, метаболизирани от СYP2C19. Наблюдавано е взаимодействие между клопидогрел и омепразол (вж. точка 4.5). Клиничната значимост на това взаимодействие не е ясна. Като предпазна мярка едновременният прием на омепразол и клопидогрел трябва да се избягва.

Тежка хипомагнезиемия е докладвана при пациенти, лекувани с инхибитори на протонната помпа (ИПП), като омепразол, в продължение най-малко на три месеца, а в повечето случаи за една година. Могат да се появят сериозни прояви на хипомагнезиемия, като например умора, тетания, делириум, конвулсии, замаяност и камерни аритмии, но те могат да започнат неочаквано и да бъдат пропуснати. При най-засегнатите пациенти хипомагнезиемия се е подобрила след заместителна терапия с магнезий и прекратяване на приема на ИПП. При пациенти, за които се очаква да бъдат на продължително лечение или които приемат инхибитори на протонната помпа с дигоксин или лекарствени продукти, които могат да причинят хипомагнезиемия (например диуретици), медицинските специалисти следва да обмислят измерване на нивата на магнезий преди започване на лечение с ИПП и периодично по време на лечението.

Инхибитори на протонната помпа, особено ако се използват във високи дози и за по-дълго време (> 1 година), може слабо да увеличат риска от фрактура на тазобедрената става, китката и гръбначния стълб, предимно при хора в старческа възраст или в присъствието на други потвърдени рискови фактори. Наблюдателни проучвания показват, че инхибиторите на протонната помпа могат да увеличат общия риск от фрактура с 10-40 %. Част от това увеличение може да се дължи на други рискови фактори. Пациенти с повишен риск от остеопороза трябва да получават грижи в съответствие с актуалните клинични ръководства и трябва да поддържат адекватен прием на витамин D и калций.

Субакутен кожен лупус еритематодес (SCLE)

Инхибиторите на протонната помпа са свързани с много редки случаи на SCLE. Ако се появят лезии, особено в участъци от кожата, изложени на слънчеви лъчи, и ако те са съпроводени с болки в ставите, пациентът трябва незабавно да потърси медицинска помощ и медицинският специалист следва да обмисли спиране на приема на ДИКЛЮПРАМ 75 mg/20 mg твърди капсули с изменено освобождаване. SCLE, настъпил след предходно лечение с инхибитор на протонната помпа, може да увеличи риска от SCLE при употреба на други инхибитори на протонната помпа.

Лечението с инхибитори на протонната помпа може да доведе до леко повишаване на риска от инфекции на гастроинтестиналния тракт, напр. такива, причинени от *Salmonella* и *Campylobacter* (вж. точка 5.1).

Както при всяко дългосрочно лечение, особено ако продължава над 1 година, пациентите трябва да са под редовен контрол.

Повлияване на лабораторните резултати:

Повишеното ниво на хромогранин А (CgA) може да повлияе на изследванията за невроендокринни тумори. За да се избегне това взаимодействие, лечението с омепразол трябва да се спре най-малко за 5 дни преди определянето на CgA (вж. точка 5.1). Ако нивата на CgA и гастрин не са се възстановили в референтните си граници след началното определяне, измерването трябва да бъде повторено 14 дни след спиране на лечението с инхибитор на протонната помпа.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Диклофенак (НСПВС)

Други аналгетици, включително селективни инхибитори на цикло-оксигеназа-2:

Едновременното приложение на две или повече НСПВС (включително аспирин) трябва да се избягва, тъй като това може да увеличи риска от нежелани лекарствени реакции (вж. точка 4.4).

Диуретици и анти-хипертензивни средства: Може да се наблюдава намалено действие на диуретиците и анти-хипертензивните средства.

Комбинацията трябва да се приема с повишено внимание и трябва да се проследява кръвното налягане на пациентите, особено на тези в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и бъбречната им функция да бъде мониторирана след започване на едновременното приложение и периодично след това, особено за пациенти, които приемат диуретици и АСЕ-инхибитори, поради повишен риск от нефротоксичност.

Диуретиците могат да увеличат риска от нефротоксичност на НСПВС. Едновременното лечение с калий-съхраняващи лекарствени продукти може да се асоциира с повишени серумни концентрации на калий, поради което е необходимо често проследяване на стойностите му.

Дигоксин: Възможно е да се наблюдава повишаване на плазмените концентрации на дигоксин, поради което е препоръчително мониториране на серумните нива на дигоксин.

Сърдечни гликозиди: НСПВС могат да влошат сърдечната недостатъчност, да намалят степента на гломерулна филтрация и да увеличат плазмените нива на гликозиди.

Литий: Възможно е да се наблюдава понижена елиминация на литий и е препоръчително мониторирането на серумните нива на литий.

Метотрексат: Препоръчва се повишено внимание при едновременно приложение на НСПВС и метотрексат в рамките на 24 часа.

Диклофенак може да инхибира тубуларния бъбречен клирънс на метотрексат и по този начин да повиши нивата на метотрексат, което да доведе до токсичност.

Циклоспорин: Увеличен риск от нефротоксичността, поради което диклофенак трябва да се прилага в дози, по-ниски от тези, които биха били използвани при пациенти, които не приемат циклоспорин.

Мифепристон: НСПВС не трябва да бъдат прилагани в продължение на 8 – 12 дни след приложение на мифепристон, тъй като могат да намалят неговото действие.

Кортикостероиди: Увеличен риск от гастроинтестинални язви или кръвоизливи (вж. точка 4.4).

Антикоагуланти и антитромбоцитни средства: Препоръчва се повишено внимание, тъй като едновременното приложение може да повиши риска от кървене (вж. точка 4.4). Въпреки че клиничните изследвания не показват, че диклофенак повлиява действието на антикоагулантите, има съобщения за повишен риск от кървене при пациенти, които получават едновременно диклофенак и антикоагуланти. По тази причина се препоръчва внимателно наблюдение на такива пациенти.

Хинолонови антибиотици: Данните от проучвания при животни показват, че НСПВС могат да увеличат риска от гърчове, свързани с хинолонови антибиотици. При пациенти, приемащи НСПВС и хинолони, може да има увеличен риск от поява на гърчове.

Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs): Увеличен риск от гастроинтестинални кръвоизливи (вж. точка 4.4).

Такролимус: Вероятност за увеличен риск от нефротоксичност, когато НСПВС се приемат с такролимус.

Зидовудин: Увеличен риск от хематологична токсичност, когато НСПВС се приемат със зидовудин. Има данни за увеличен риск от хемартроза и хематом при HIV(+) хемофилици, които приемат едновременно зидовудин и ибупрофен.

Фенитоин: Препоръчително е мониторирането на плазмените концентрации на фенитоин, поради неочаквано увеличаване на нивата на фенитоин.

Колестипол и холестирамин: Тези лекарствени продукти могат да предизвикат забавяне или намаляване на абсорбцията, поради което е препоръчително приемането на диклофенак да е най-малко един час преди или 4 до 6 часа след приложение на колестипол/холестирамин.

Мощни CYP2C9 инхибитори: Препоръчва се повишено внимание при едновременно предписване на диклофенак с мощни CYP2C9 инхибитори (като сулфинпиразон и вориконазол), което може да доведе до значително увеличение на максималните плазмени концентрации и експозицията на диклофенак, поради инхибиране на неговия метаболизъм.

Антидиабетни лекарствени продукти: Клиничните изпитвания показват, че диклофенак може да се приема заедно с перорални антидиабетни лекарствени продукти без да повлиява техния клиничен ефект. В хода на лечение с диклофенак, обаче, се съобщава за изолирани случаи както на хипогликемични и хипергликемични ефекти, налагащи промяна на дозата на антидиабетните лекарствени продукти по време на лечение с диклофенак. По тази причина, като предпазна мярка се препоръчва проследяване на нивото на кръвната глюкоза по време на съвместна терапия.

Омепразол

Влияние на омепразол върху фармакокинетиката на други активни вещества

Активни вещества с рН-зависима резорбция

Понижената стомашна киселинност по време на лечението с омепразол може да повиши или понижи резорбцията на субстанции с рН-зависима стомашна резорбция.

Нелфинавир, атазанавир:

Плазмените нива на нелфинавир и атазанавир се понижават при едновременно приложение с омепразол.

Едновременното приложение на омепразол с нелфинавир е противопоказано (вж. точка 4.3). Едновременното приложение с омепразол (40 mg веднъж дневно) намалява средната експозиция на нелфинавир с приблизително 40 %, а средната експозиция на фармакологично активния му метаболит М8 – с приблизително 75-90 %. Взаимодействието може да включва и инхибиране на CYP2C19.

Едновременното приложение на омепразол с атазанавир не се препоръчва (вж. точка 4.4). При здрави доброволци едновременното приложение на омепразол (40 mg веднъж дневно) и атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg води до понижаване със 75 % на експозицията на атазанавир. Повишаването на дозата на атазанавир до 400 mg не компенсира ефекта на омепразол върху експозицията на атазанавир. При здрави доброволци едновременното приложение на омепразол (20 mg еднократно дневно) и атазанавир 400 mg/ритонавир 100 mg

води до понижаване с приблизително 30 % на експозицията на атазанавир в сравнение с приема на атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно.

Дигоксин:

При здрави доброволци едновременният прием на омепразол (20 mg дневно) и дигоксин води до увеличаване на бионаличността на дигоксин с 10 %. Рядко се съобщава дигоксинова токсичност. Въпреки това, когато омепразол се прилага във високи дози на възрастни пациенти, трябва да се подхожда с повишено внимание. В тези случаи терапевтичният лекарствен мониторинг на дигоксин трябва да е по-интензивен.

Клопидогрел:

В кръстосано клинично проучване клопидогрел (300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg/дневно) е прилаган самостоятелно или с омепразол (80 mg по същото време с клопидогрел) в продължение на 5 дни. При едновременен прием на клопидогрел и омепразол експозицията на активния метаболит на клопидогрел се понижава с 46 % (ден 1) и с 42 % (ден 5). При едновременен прием на клопидогрел и омепразол средното инхибиране на тромбоцитната агрегация (ИТА) се понижава с 47 % (на 24-ия час) и с 30 % (ден 5). Друго проучване показва, че приемът на клопидогрел и омепразол по различно време не предотвратява развитието на взаимодействие, което вероятно се дължи на инхибиращия ефект на омепразол по отношение на CYP2C19. От обсервационни и клинични проучвания има нееднозначни по отношение на значимите сърдечно-съдови инциденти данни за това фармакокинетично/фармакодинамично взаимодействие. Като предпазна мярка, едновременното приложение на омепразол и клопидогрел не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Други активни вещества:

Абсорбцията на позаконазол, ерлотиниб, кетоконазол и итраконазол намалява значително и по този начин може да се наруши клиничната им ефикасност. Трябва да се избягва едновременното приложение с позаконазол и ерлотиниб.

Активни вещества, които се метаболизират от CYP2C19:

Омепразол инхибира в умерена степен CYP2C19 - основният ензим, който го метаболизира. Поради това метаболизирането на приемани с него активни вещества, които също се метаболизират от CYP2C19, може да се потисне и системната експозиция на тези вещества да се увеличи. Примери за такива лекарствени продукти са R-варфарин и други антагонисти на витамин К, цилостазол, диазепам и фенитоин.

Цилостазол:

Омепразол, прилаган при здрави доброволци в кръстосано проучване в доза 40 mg, повишава C_{max} и AUC на цилостазол съответно с 18 % и 26 %, а на един от активните му метаболити – съответно с 29 % и 69 %.

Фенитоин:

По време на първите две седмици след започване на лечение с омепразол се препоръчва контрол на плазмената концентрация на фенитоин и, ако се прави корекция на дозата на фенитоин, след края на лечението с омепразол плазмената концентрация на фенитоин трябва да се проследи отново и дозата му да се коригира допълнително.

Неизвестен механизъм

Саквинавир:

Едновременното приложение на омепразол и саквинавир/ритонавир води до повишаване на плазмената концентрация на саквинавир с до приблизително 70 %, като при инфектирани с HIV пациенти това е свързано с добра поносимост.

Такролимус:

Има съобщения, че едновременният прием с омепразол повишава серумните нива на такролимус. Необходим е по-интензивен мониторинг на нивата на такролимус, като трябва да се следи и бъбречната функция (креатининов клирънс), а ако е необходимо, дозата на таркролимус трябва да се коригира.

Метотрексат:

Има съобщения, че едновременният прием с инхибитори на протонната помпа повишава нивата на метотрексат при някои пациенти. При приемане на високи дози метотрексат, може да е необходимо обмисляне на временно прекратяване на лечението с омепразол.

Влияние на други активни вещества върху фармакокинетиката на омепразол

Инхибитори на CYP2C19 и/или CYP3A4

Тъй като омепразол се метаболизира от CYP2C19 и CYP3A4, активни вещества, за които е известно, че инхибират CYP2C19 или CYP3A4 (като кларитромицин и вориконазол), могат да предизвикат повишаване на серумните нива на омепразол чрез потискане на метаболизма му. Едновременният прием с вориконазол увеличава експозицията към омепразол повече от два пъти. Понеже високите дози омепразол се понасят добре, като цяло не се налага корекция на дозата му. Все пак при пациенти с тежко чернодробно увреждане, както и ако е показано продължително лечение, трябва да се има предвид корекция на дозата.

Индуктори на CYP2C19 и/или CYP3A4:

Активните вещества, за които е известно, че са индуктори на CYP2C19 или CYP3A4 или и на двата ензима (като рифампицин и жълт кантарион), могат да предизвикат понижаване на серумните нива на омепразол чрез ускоряване на метаболизма му.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Диклофенак

Бременност:

Инхибирането на простагландиновия синтез може да има негативно влияние върху бременността и/или развитието на ембриона/фетуса. Данни от епидемиологични проучвания показват увеличен риск от помятане, както и от сърдечни малформации и гастросхизис след приложение на инхибитор на простагландиновия синтез през ранната бременност. Абсолютният риск за сърдечно-съдови малформации е бил увеличен от по-малко от 1 % до приблизително 1,5 %. Приема се, че рискът се увеличава с увеличаването на дозата и продължителността на лечението. При животни приложението на инхибитори на простагландиновия синтез води до увеличен брой загуби на плода преди и след имплантирането, както и до смърт на ембриона/фетуса.

В допълнение има доклади и за увеличен брой случаи на различни малформации, включително сърдечносъдови малформации, при животни, които са получавали инхибитор на простагландиновия синтез по време на фазата на органогенезата. Използването на диклофенак през първия и втория триместър на бременността трябва да се избягва, освен ако е абсолютно необходимо. Ако диклофенак се използва при жени, които се опитват да забременеят, или по

време на първия и втория триместър на бременността, той трябва да се приема във възможно най-ниската доза за възможно най-кратък период от време.

По време на третия триместър на бременността, всички инхибитори на простагландиновия синтез могат да изложат фетуса на следните рискове:

- кардиопулмонарна токсичност (с преждевременно затваряне на *ductus arteriosus* и пулмонална хипертония);
- нарушена бъбречна функция, която може да прогресира до бъбречна недостатъчност с олигохидрамнион;

В края на бременността могат да изложат майката и детето на следните рискове:

- ефект на анти-агрегация, който може да се прояви дори при много ниски дози и да доведе до възможно удължаване времето на кървене;
- потискане на маточните контракции, водещо до закъсняване на раждането или по-продължително раждане.

Следователно приемът на ДИКЛОПРАМ 75 mg/20 mg твърди капсули с изменено освобождаване е противопоказан по време на третия триместър от бременността.

Кърмене:

Съгласно ограничения брой проучвания, проведени до момента, НСПВС преминават в малки количества в кърмата. Ако е възможно, НСПВС трябва да се избягват при кърмене.

Фертилитет:

Вижте точка 4.4.

Омепразол

Бременност:

Резултатите от три проспективни епидемиологични проучвания (над 1 000 случая на експозиция) показват, че омепразол няма нежелани ефекти върху бременността или здравето на фетуса/новороденото дете. Омепразол може да се използва по време на бременност.

Кърмене:

Омепразол се екскретира в кърмата, но при приложението му в терапевтичните дози не се очаква да окаже влияние върху детето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

След приемането на НСПВС са възможни нежелани реакции, като например замаяване, сънливост, умора и зрителни нарушения, световъртеж или други нарушения на централната нервна система. Замаяване и зрителни нарушения могат да се появят и след прием на омепразол (вж. точка 4.8). Ако са засегнати от такива, пациентите не трябва да шофират или да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Диклофенак

Ако се появят сериозни нежелани лекарствени реакции, употребата на ДИКЛОПРАМ 75 mg/20 mg твърди капсули с изменено освобождаване трябва да се прекрати.

Най-често наблюдаваните нежелани реакции са стомашно-чревни по характер.

Нежеланите лекарствени реакции с диклофенак от клинични проучвания и епидемиологични данни са обобщени в таблицата по-долу.

Следната терминология е използвана, за да се класифицират според честотата нежеланите реакции:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Много редки ($< 1/10\ 000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

| MedDRA Системо-органен клас | Нежелани лекарствени реакции | Честота |
|--|--|-------------|
| Нарушения на кръвта и лимфната система | Левкопения, неутропения, тромбоцитопения, хемолитична анемия, апластична анемия, агранулоцитоза | Много редки |
| Нарушения на имунната система | Неспецифични алергични реакции, анафилактоидни реакции (включително хипотония и шок) и анафилаксис. Реактивност на дихателните пътища, включваща астма, влошаване на астма, бронхоспазъм или диспнея. | Редки |
| | Ангиедем, ангионевротичен едем (включително подуване на лицето). | Много редки |
| Психични нарушения | Депресия, дезориентация, безсъние, раздразнителност, психотични реакции, кошмари. | Много редки |
| Нарушения на нервната система | Главоболие, замаяване. | Чести |
| | Сънливост. | Редки |
| | Нарушение на паметта, парестезия, асептичен менингит (особено при пациенти със съществуващи аутоимунни разстройства, като например лупус еритематозус, смесено заболяване на съединителната тъкан) със симптоми като схванат врат, главоболие, гадене, повръщане, треска или дезориентация. Объркване, халюцинации, отпадналост, умора и сънливост, нарушения на вкуса, тремор, гърчове, тревожност, мозъчно-съдов инцидент. | Много редки |
| Нарушения на очите | Нарушения на зрението (замъглено виждане), диплопия, оптичен неврит. | Много редки |
| Нарушения на ухото и лабиринта | Световъртеж. | Чести |
| | Нарушение на слуха, тинитус | Много редки |
| Сърдечни нарушения | Едем. | Редки |
| | Хипертония, васкулит, палпитации, болка в гърдите, сърдечна недостатъчност. | Много редки |
| Съдови нарушения | Леко увеличен риск от артериални тромботични събития (например, миокарден инфаркт или инсулт). | Много редки |
| Респираторни, гърдни и | Астма (включително диспнея) | Редки |

| MedDRA Системо-органен клас | Нежелани лекарствени реакции | Честота |
|---|---|----------------------|
| медиастинални нарушения | Пневмонит. | Много редки |
| Стомашно-чревни нарушения | Гадене, повръщане, диария, диспепсия, коремна болка, флатуленция, анорексия. | Чести |
| | Гастрит, хематемезис, кървава диария, мелена, стомашно-чревна язва (със или без кървене или перфорация), пептични язви, перфорация или стомашно-чревен кръвоизлив, понякога с фатален край, особено при пациенти в старческа възраст. | Редки |
| | Влошаване на улцерозен колит или болест на Крон, констипация, улцерозен стоматит, глосит, езофагеални нарушения, диафрагмоподобни чревни структури, панкреатит. | Много редки |
| | Исхемичен колит | С неизвестна честота |
| Хепатобилиарни нарушения | Увеличаване на нивата на трансаминазите | Чести |
| | Жълтеница, абнормна чернодробна функция, хепатит (в изолирани случаи – фулминантен) | Редки |
| | Чернодробна некроза, чернодробна недостатъчност. | Много редки |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Обрив. | Чести |
| | Уртикария. | Редки |
| | Чувствителност към светлина, кожни обриви, булзни реакции на кожата, екзема, еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза (синдром на Лайъл), косопад, ексфолиативен дерматит, пурпура, алергична пурпура, пруритус | Много редки |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | Нефротоксичност в различни форми, включително интерстициален нефрит, протеинурия, бъбречна папиларна некроза, нефротичен синдром, остра бъбречна недостатъчност, пикочни аномалии (напр. хематурия). | Много редки |

Данните от клинични и епидемиологични проучвания последователно сочат към повишен риск от артериални тромботични събития (като например миокарден инфаркт или инсулт), свързани с използването на диклофенак, особено при висока доза (150 mg дневно) и при продължително лечение (вж. точка 4.3 Противопоказания и 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Омепразол

Най-честите нежелани реакции (при 1-10 % от пациентите) са главоболие, болка в корема, констипация, диария, флатуленция и гадене/повръщане.

Изброените по-долу нежелани лекарствени реакции са установени или подозирани в клиничните проучвания за омепразол и по време на пост-маркетинговия период. За нито една не е установено да е дозо-зависима. Изброените по-долу нежелани реакции са класифицирани според честотата и системено-органен клас (СОК). Категориите по честота се дефинират според следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

| MedDRA Системено-органен клас | Нежелани лекарствени реакции | Честота |
|---|---|----------------------|
| Нарушения на кръвта и лимфната система | Левкопения, тромбоцитопения | Редки |
| | Агранулоцитоза, панцитопения | Много редки |
| Нарушения на имунната система | Реакции на свръхчувствителност, напр. фебрилитет, ангиоедем и анафилактични реакции/шок | Редки |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Хипонатриемия | Редки |
| | Хипомагнезиемия, тежката хипомагнезиемия може да доведе до хипокалциемия. | С неизвестна честота |
| Психични нарушения | Безсъние | Нечести |
| | Тревожност, объркване, депресия | Редки |
| | Агресивност, халюцинации | Много редки |
| Нарушения на нервната система | Главоболие | Чести |
| | Замайване, парестезии, сънливост | Нечести |
| | Нарушения на вкуса | Редки |
| Нарушения на очите | Замъглено зрение | Редки |
| Нарушения на ухото и лабиринта | Световъртеж | Нечести |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Бронхоспазъм | Редки |
| Стомашно-чревни нарушения | Болки в корема, констипация, диария, флатуленция, гадене/повръщане, полипи на дъното (фундуса) на стомаха (доброкачествени) | Чести |
| | Сухота в устата, стоматит, стомашно-чревна кандидоза | Редки |
| | Микроскопичен колит | С неизвестна честота |
| Хепатобилиарни нарушения | Повишаване на нивата на чернодробните ензими | Нечести |
| | Хепатит със или без жълтеница | Редки |
| | Чернодробна недостатъчност, енцефалопатия при пациенти със съществуващо чернодробно заболяване | Много редки |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Дерматит, пруритус, обрив, уртикария | Нечести |
| | Алопеция, чувствителност към светлина | Редки |
| | Еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза (ТЕН) | Много редки |
| | Субакутен кожен лупус еритематодес (вж. точка 4.4). | С неизвестна честота |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | Интерстициален нефрит | Редки |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Фрактура на тазобедрената става, китката или гръбначния стълб | Нечести |
| | Артралгии, миалгии | Редки |

| MedDRA Системо-органен клас | Нежелани лекарствени реакции | Честота |
|--|---------------------------------|-------------|
| | Мускулна слабост | Много редки |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | Гинекомастия | Много редки |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Неразположение, периферни отоци | Нечести |
| | Повишено изпотяване | Редки |

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Диклофенак

Симптоми:

Симптомите включват главоболие, гадене, повръщане, епигастрична болка, стомашно-чревен кръвоизлив, рядко диария, дезориентация, възбудимост, кома, сънливост, замаяност, тинитус, припадане и понякога гърчове. В случай на значимо отравяне е възможно да настъпят остра бъбречна недостатъчност и чернодробно увреждане.

Лечение:

Лечението на острото отравяне с НСПВС се изразява главно в поддържащи мерки и симптоматично лечение. Може да се обмисли приложение на активен въглен в рамките на един час след поглъщане на потенциално токсично количество. Алтернативно при възрастни може да се обмисли стомашна промивка в рамките на един час след поглъщане на потенциално животозастрашаваща доза.

Трябва да се гарантира добро уриниране.

Необходимо е стриктно наблюдение на бъбречната и чернодробната функция.

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани в продължение на поне 4 часа след поглъщане на потенциално токсични количества.

Честите или продължителни гърчове трябва да се третират с диазепам интравенозно.

Може да са показани други мерки според състоянието на пациента. Специални мерки, като например форсирана диуреза, диализа или хемоперфузия, е вероятно да не подпомогнат елиминирането на НСПВС, тъй като степента на тяхното протеиново свързване е висока и метаболизмът им е екстензивен.

Поддържащи мерки и симптоматично лечение се прилагат при усложнения като хипотония, бъбречна недостатъчност, гърчове, стомашно-чревни нарушения и потискане на дишането.

Омепразол

Налична е ограничена информация за ефектите на предозирането на омепразол при хора. В литературата са описани дози до 560 mg, като има и единични съобщения за еднократни перорални дози до 2 400 mg омепразол (120 пъти по-високи от препоръчителната клинична доза). Докладвани са гадене, повръщане, замайване, болки в корема, диария и главоболие. Също така в отделни случаи са описани апатия, депресия и объркване.

Описаните симптоми са преходни и няма съобщения за сериозни последствия. С повишаване на дозата скоростта на елиминация остава непроменена (кинетика от първи порядък). Ако се налага лечение, то трябва да е симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: производни на оцетната киселина и сродни вещества
АТС код: M01AB55 (диклофенак, комбинации)

Диклофенак

Диклофенак е нестероидно средство с изразени аналгетични/противовъзпалителни свойства. То потиска простагландиновия синтез (циклооксигеназа).

Омепразол

Механизъм на действие

Омепразол – рацемична смес от два енантиомера, редуцира стомашната киселинна секреция посредством изключително специфично насочен механизъм. Той е специфичен инхибитор на протонната помпа в париеталните клетки. Той е бързодействащ и осигурява контрол чрез обратимо инхибиране на стомашната киселинна секреция при еднократен прием дневно. Омепразол е слаба основа, като се концентрира и превръща в активна форма в силно киселинните условия в интрацелуларните каналикули на париеталните клетки, където инхибира ензима $H^+ K^+$ -АТФ-аза – киселинната помпа. Този ефект върху последния етап от образуването на стомашната киселина е дозозависим и осигурява високо ефективно инхибиране както на базалната, така и на стимулираната киселинна секреция – без значение от това каква е стимулацията.

Фармакодинамични свойства

Всички наблюдавани фармакодинамични ефекти могат да се обяснят с ефекта на омепразол върху киселинната секреция.

Ефект върху стомашната киселинна секреция:

Пероралният прием на омепразол веднъж дневно осигурява бързо и ефективно инхибиране на дневната и нощната киселинна секреция, като максималният ефект се постига в рамките на 4 дни след началото на лечението. При прием на омепразол 20 mg от пациенти с дуоденална язва се установява средно понижаване на 24-часовата стомашна киселинност с поне 80 %, като понижената киселинност се задържа, а средното понижение на пиковата киселинна секреция след стимулация с пентагастрин 24 часа след приема е с около 70 %.

При пациенти с дуоденална язва пероралният прием на омепразол 20 mg води до поддържане на стомашното рН ≥ 3 за средно 17 часа в денонощието.

Като следствие от понижената киселинна секреция и стомашна киселинност, при пациенти с гастроэзофагеална рефлуксна болест омепразол редуцира/нормализира киселинността в хранопровода дозозависимо.

Инхибирането на киселинната секреция показва зависимост от площта под кривата на плазмената концентрация (AUC) на омепразол, а не от действителната плазмена концентрация в даден момент.

По време на лечение с омепразол не са наблюдавани случаи на тахифилаксия.

Други ефекти, свързани с инхибирането на киселинната секреция:

Има съобщение за леко повишаване на честотата на развитие на стомашни glandуларни кисти по време на дългосрочно лечение. Тези промени, които са физиологично следствие от изразеното инхибиране на киселинната секреция, са доброкачествени и изглеждат обратими.

Понижената стомашна киселинност, постигната по какъвто и да е начин – включително и чрез инхибитори на протонната помпа, води до повишаване на бактериалното число на нормално откриващи се в стомашно-чревния тракт бактерии. Лечението с намаляващи киселинността лекарствени средства може да доведе до леко повишаване на риска от развитие на стомашно-чревни инфекции, като например такива, причинени от *Salmonella* и *Campylobacter*.

По време на лечение с антисекреторни лекарствени продукти гастрин в серума се повишава в отговор на понижената киселинна секреция. В резултат на намалената стомашна киселинност се повишава и нивото на CgA. Повишеното ниво на CgA може да повлияе на изследванията за невроендокринни тумори.

Наличните публикувани данни показват, че прилагането на инхибитори на протонната помпа трябва да се преустанови между 5 дни и 2 седмици преди измерване на CgA. Това се прави с цел нивата на CgA, които могат да са лъжливо повишени след лечение с ИПП, да се възстановят до референтните си граници.

При някои пациенти (както деца, така и възрастни) по време на продължително лечение с омепразол са наблюдавани увеличен брой на ECL клетки, вероятно свързани с повишените серумни нива на гастрин. Счита се, че тези данни не са от клинично значение.

5.2 Фармакокинетични свойства

Диклофенак

Диклофенак натрий се абсорбира бързо от стомаха и е обект на метаболизма при първото преминаване. Терапевтични плазмени концентрации са достигат приблизително половин час след приема на диклофенак. Свързването на активното вещество с протеините е 99,7 %, а плазменият полуживот във фазата на терминалното елиминиране е 1 – 2 часа.

Приблизително 60 % от приетата доза се екскретира през бъбреците под формата на метаболити и по-малко от 1 % - в непроменена форма. Останалата част от дозата се екскретира чрез жлъчката в метаболизирана форма.

След бързото преминаване през стомаха, компонентът на стомашно-устойчивите пелети от диклофенак осигурява бърза наличност на активната съставка в кръвообращението. Пелетите с удължено освобождаване предизвикват забавено освобождаване на активното вещество, което означава, че една дневна доза обикновено е достатъчна.

Омепразол

Абсорбция

Омепразол и омепразол магнезий са нестабилни в кисела среда и поради това перорално се прилагат като обвити ентрални гранули в капсули или таблетки. Абсорбцията на омепразол е бърза, като пиковата плазмена концентрация се постига приблизително 1-2 часа след приема. Омепразол се абсорбира в тънкото черво, като пълната му абсорбция обикновено отнема 3-6 часа. Приемът му с храна не се отразява върху бионаличността. Системната наличност (бионаличност) след еднократен перорален прием на омепразол е приблизително 40 %. След неколкостепенен прием веднъж дневно бионаличността се повишава до около 60 %.

Разпределение

Привидният обем на разпределение при здрави доброволци е приблизително 0,3 l/kg телесно тегло. Свързването на омепразол с плазмените протеини е 97 %.

Биотрансформация

Омепразол се метаболизира изцяло от системата на цитохром P450 (CYP). Основната част от метаболизирането му зависи от полиморфно-експресирания CYP2C19, отговорен за образуването на хидроксиомепразол, който е основният плазмен метаболит. Останалата част от метаболизирането му зависи от друга специфична изоформа, CYP3A4, отговорна за образуването на омепразол сулфон. Като следствие от високия афинитет на омепразол към CYP2C19 съществува възможност за конкурентно инхибиране и метаболитни лекарствени взаимодействия с други субстрати на CYP2C19. Въпреки това, поради ниския афинитет към CYP3A4 омепразол не показва потенциал за инхибиране на метаболизма на други субстрати на CYP3A4. В допълнение омепразол няма инхибиращо действие върху основните ензими от системата на CYP.

Приблизително при 3 % от хората от европейската (кавказката) популация и 15-20 % от хората от азиатската популация липсва функционално активен ензим CYP2C19 и те са т.нар. „бавни метаболитатори“. При такива лица метаболизирането на омепразол вероятно се катализира главно от CYP3A4. След многократен прием на омепразол 20 mg веднъж дневно средната AUC при бавни метаболитатори е приблизително 5 до 10 пъти по-голяма, отколкото при хората с функционално активен CYP2C19 (бързи метаболитатори). Средната плазмена концентрация също е по-висока – около 3 до 5 пъти. Тези данни, обаче, нямат отношение към дозировката на омепразол.

Елиминиране

Плазменният елиминационен полуживот на омепразол обикновено е по-кратък от един час, както след еднократен перорален прием, така и след многократен прием веднъж дневно. При прием веднъж дневно омепразол се елиминира напълно от плазмата между приемите без тенденция за кумулиране. Почти 80 % от дозата перорално приет омепразол се екскретира като метаболити в урината, а останалата част – в изпражненията, главно в резултат на екскреция в жлъчката.

При многократен прием AUC на омепразол се увеличава. Повишаването е дозозависимо и води до нелинейна зависимост доза - AUC при многократен прием. Тази зависимост от времето и дозата се дължи на понижаване на метаболизма при първото преминаване и системния клирънс, причинени вероятно от инхибирането на CYP2C19 от омепразол и/или метаболитите му (напр. от сулфон).

Не е установено някой от метаболитите да оказва влияние върху стомашната киселинна секреция.

Специални популации

Нарушена чернодробна функция

При пациенти с нарушена чернодробна функция метаболизмът на омепразол е нарушен, което води до повишаване на AUC. При прием веднъж дневно омепразол не показва тенденция към кумулиране.

Нарушена бъбречна функция

При пациенти с нарушена бъбречна функция фармакокинетиката на омепразол, включително системната бионаличност и скоростта на елиминиране, остават непроменени.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст (75-79 години) скоростта на метаболизиране на омепразол е леко намалена.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Диклофенак

Няма предклинични данни, които да са от значение за лекаря, които да са в допълнение към вече включеното в други точки на КХП.

Омепразол

При проучвания на прием на омепразол през целия живот на плъхове са наблюдавани хиперплазия на ECL стомашни клетки и развитие на карциноидни тумори. Тези промени са резултат от продължителната хипергастринемия в резултат на инхибирането на киселинната секреция. Сходни резултати са получени и след приложение на H₂-рецепторни антагонисти, инхибитори на протонната помпа и частична фундектомия. Следователно тези промени не са резултат от директен ефект, оказван от която и да е отделна активна съставка.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата:

микрокристална целулоза
повидон К- 25
силициев диоксид, колоиден безводен
съполимер на метакрилова киселина-етилакрилат (1:1), тип А, неутрализиран с (6 mol %)
натриев хидроксид
пропиленгликол
амониев метакрилат, съполимер тип А
амониев метакрилат, съполимер тип Б
манитол
магнезиев карбонат, тежък
хидроксипропилцелулоза (75-150 mPas / 5 % разтвор)
натриев лаурилсулфат
хипромелоза (6mPas)
съполимер на метакрилова киселина- етилакрилат (1:1), 30 % дисперсия (сухо вещество)
полисорбат 80
триетилов цитрат
талк

Обвивка на капсулите:

титанов диоксид (E 171)

железен оксид, червен (E 172)

железен оксид, жълт (E 172)

желатин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

HDPE бутилка: 5 години

Блистер: 5 години

Срок на годност след първото отваряне

HDPE бутилка: 1 месец

6.4 Специални условия на съхранение

HDPE бутилка/Блистер: Да не се съхранява над 30 °C.

HDPE бутилка: Съхранявайте опаковката плътно затворена, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE), с полипропиленова капачка на винт със защита срещу отваряне, с вграден сушител.

Оригинални опаковки от 30 твърди капсули с изменено освобождаване.

oPA-алуминий-PVC / алуминиев блистер

Оригинални опаковки от 10, 20, 30, 50, 60, 100 твърди капсули с изменено освобождаване.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pharmaswiss Česká republika s.r.o.

Jankovcova 1569/2c

170 00 Praha 7

Чешка Република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20140294

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

02.10.2014

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2017