

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DicloDuo Combi, 75 mg + 20 mg, kapsułki twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 75 mg soli sodowej diklofenaku (25 mg w postaci peletek dojelitowych i 50 mg w postaci peletek o przedłużonym uwalnianiu) oraz 20 mg omeprazolu (w postaci peletek dojelitowych).

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Ten produkt zawiera 1,0 mg glikolu propylenowego w każdej kapsułce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Twarde kapsułki żelatynowe o rozmiarze 1, wydłużone, z różowym, matowym wieczkiem i żółtym matowym korpusem, napełnione granulkami o kolorze białym do jasno żółtego.

### 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

DicloDuo Combi jest wskazany do objawowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka występowania owrzodzeń żołądka i (lub) dwunastnicy po zastosowaniu produktów leczniczych z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Osoby dorosłe

Dawka wynosi jedną kapsułkę na dobę (diklofenak 75 mg / omeprazol 20 mg).

Jeżeli przyjmowanie produktu leczniczego raz na dobę nie zapewnia wyrównania objawów, schemat leczenia należy zmienić na jeden lub więcej produktów alternatywnych. Pacjenci nie powinni przyjmować więcej niż jednej kapsułki produktu leczniczego DicloDuo Combi na dobę, ponieważ może to prowadzić do nadmiernej ekspozycji na omeprazol.

Działania niepożądane można ograniczyć, stosując produkt leczniczy przez możliwie jak najkrótszy okres zapewniający wyrównanie objawów (patrz punkt 4.4).

Leczenie należy kontynuować do osiągnięcia indywidualnych celów leczenia, oceniać w regularnych odstępach czasu i przerwać w przypadku braku korzyści.

### Sposób podawania

DicloDuo Combi, kapsułki twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg / 20 mg należy połykać w całości, popijając płynem.

DicloDuo Combi najlepiej przyjmować podczas posiłku.

### Szczególne populacje

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Wiadomo, że diklofenak jest w znacznym stopniu wydalany przez nerki, w związku z czym ryzyko wystąpienia reakcji toksycznych na produkt leczniczy DicloDuo Combi może być większe u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek łagodnymi do umiarkowanych należy zachować ostrożność i uważnie monitorować czynność nerek podczas stosowania produktu leczniczego DicloDuo Combi.

Produkt leczniczy DicloDuo Combi jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność i uważnie monitorować czynność wątroby podczas stosowania produktu leczniczego DicloDuo Combi.

DicloDuo Combi jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### *Osoby w wieku podeszłym (>65 lat)*

U osób w wieku podeszłym występuje podwyższone ryzyko poważnych następstw działań niepożądanych. Jeżeli zastosowanie NLPZ zostanie uznane za konieczne, wówczas należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie jak najkrótszy czas. Podczas leczenia z zastosowaniem NLPZ pacjentów należy regularnie kontrolować pod kątem krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### *Dzieci i młodzież (≤18 lat)*

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego DicloDuo Combi u dzieci ze względu na brak danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne, podstawione benzoimidazole lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Występujące w przeszłości reakcje nadwrażliwości (np. astma, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy lub nieżyt nosa) po zastosowaniu ibuprofenu, kwasu acetylosalicylowego lub innych NLPZ.

Ciężka niewydolność wątroby, nerek i serca (patrz punkt 4.4).

Ostatni trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).

Aktywne lub występujące w wywiadzie nawrotowe owrzodzenie trawienne/krwawienie z przewodu pokarmowego (dwa lub więcej osobnych epizodów potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia).

Występujące w wywiadzie krwawienie lub perforacja przewodu pokarmowego związane z wcześniejszym stosowaniem NLPZ.

Omeprazolu, podobnie jak innych produktów leczniczych z grupy inhibitorów pompy protonowej (ang. proton pump inhibitor, PPI), nie należy podawać jednocześnie z nelfinawirem (patrz punkt 4.5).

Stwierdzona zastoinowa niewydolność serca (klasa II–IV wg NYHA), choroba niedokrwienna serca, choroba naczyń obwodowych i (lub) zaburzenia krążenia mózgowego.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Diklofenak (NLPZ)

*U wszystkich pacjentów:*

Działania niepożądane można ograniczyć do minimum, stosując najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy czas niezbędny do zwalczania objawów (patrz punkt 4.2, a także poniższe informacje na temat zagrożeń dotyczących przewodu pokarmowego i układu krążenia).

Podobnie jak w przypadku innych NLPZ, po podaniu diklofenaku, mogą wystąpić reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne, bez wcześniejszej ekspozycji na produkt leczniczy. Reakcje nadwrażliwości mogą także rozwinąć się w zespół Kounisa, ciężką reakcją alergiczną, która może prowadzić do zawału mięśnia sercowego. Objawy takich reakcji mogą obejmować ból w klatce piersiowej występujący w związku z reakcją alergiczną na diklofenak.

DicloDuo Combi może maskować objawy podmiotowe i przedmiotowe zakażenia, co wynika z jego właściwości farmakodynamicznych.

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego DicloDuo Combi kapsułki twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg / 20 mg jednocześnie z NLPZ, w tym z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy COX-2, ze względu na brak dowodów na synergiczne korzyści oraz ryzyko sumowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

*Osoby w wieku podeszłym*

Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku wskazań medycznych. U osób w podeszłym wieku częściej występują działania niepożądane wywołane przez NLPZ, zwłaszcza krwawienie z przewodu pokarmowego i perforacja, które mogą zakończyć się zgonem (patrz punkt 4.2). U osłabionych pacjentów w podeszłym wieku, a także u osób z małą masą ciała zaleca się stosowanie najmniejszej skutecznej dawki.

*Zaburzenia układu oddechowego*

U pacjentów z astmą oskrzelową, sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, obrzękiem błony śluzowej nosa (np. z powodu polipów nosa), przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub przewlekłymi zakażeniami dróg oddechowych (zwłaszcza jeśli występują u nich objawy przypominające alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa), częściej niż u innych pacjentów występują działania niepożądane związane ze stosowaniem NLPZ, takie jak zaostrzenie objawów astmy (tzw. nietolerancja na leki przeciwbólowe lub astma aspirynowa), obrzęk naczynioruchowy (obrzęk Quinckego) lub pokrzywka. Dlatego u tych pacjentów należy zachować szczególną ostrożność (gotowość do pilnej interwencji medycznej). Dotyczy to również pacjentów z uczuleniem (np. reakcjami skórnymi, świądem lub pokrzywką) na inne substancje.

*Zaburzenia układu krążenia, nerek i wątroby*

U pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (np. z nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, cukrzycą i u osób palących tytoń) leczenie diklofenakiem należy stosować jedynie po dokładnym rozważeniu zasadności takiego leczenia.

Ponieważ zagrożenia dotyczące układu krążenia podczas leczenia diklofenakiem mogą zwiększać się wraz z dawką i czasem ekspozycji, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę dobową przez możliwie jak najkrótszy czas. Należy okresowo ponownie oceniać zapotrzebowanie pacjenta na leczenie objawowe oraz odpowiedź na takie leczenie.

W przypadku przepisania diklofenaku pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby wymagany jest ścisły nadzór medyczny, ponieważ może to doprowadzić do zaostrzenia ich stanu.

Podobnie jak w przypadku innych NLPZ, leczenie diklofenakiem może być związane ze zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych. Podczas długotrwałego leczenia diklofenakiem wskazane jest regularne monitorowanie czynności wątroby, w ramach środków ostrożności. Jeżeli nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby utrzymują się lub nasilają, a także w przypadku wystąpienia klinicznych objawów podmiotowych lub przedmiotowych choroby wątroby bądź innych zaburzeń (np. eozynofilia, wysypka), diklofenak należy odstawić. Zapalenie wątroby może wystąpić bez objawów prodromalnych. Wymagana jest ostrożność u pacjentów z porfirią wątrobową, ponieważ leczenie może wyzwoić rzut choroby.

Z powodu zgłaszanych przypadków zatrzymania płynów lub obrzęków towarzyszących stosowaniu NLPZ, w tym diklofenaku, wskazana jest szczególna ostrożność w przypadku stosowania produktu u pacjentów z zaburzeniami czynności serca lub nerek, nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie, u osób w podeszłym wieku, a także podczas jednoczesnego stosowania leków moczopędnych lub leków, które mogą mieć istotny niekorzystny wpływ na czynność nerek, jak również u pacjentów ze znacznym zmniejszeniem objętości pozakomórkowej z jakiegokolwiek powodu, np. przed lub po większym zabiegu chirurgicznym (patrz punkt 4.3). W tych przypadkach jako środek ostrożności podczas stosowania diklofenaku zaleca się monitorowanie czynności nerek. Przerwanie leczenia zazwyczaj prowadzi do powrotu do stanu zdrowia sprzed leczenia.

Podawanie NLPZ może powodować zależne od dawki obniżenie wytwarzania prostaglandyn i może wywoływać niewydolność nerek. Największe ryzyko takiej reakcji występuje u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, serca, wątroby, u osób przyjmujących diuretyki oraz u pacjentów w wieku podeszłym. U pacjentów tych należy monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.3).

#### *Zaburzenia dotyczące układu krążenia i naczyń mózgowych*

Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) łagodną lub umiarkowaną zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie należy odpowiednio monitorować i udzielać im porad, gdyż w związku ze stosowaniem NLPZ obserwowano zatrzymanie płynów i obrzęki.

Wyniki badań klinicznych i dane epidemiologiczne wskazują, że stosowanie diklofenaku, zwłaszcza w dużych dawkach (150 mg na dobę) i przez dłuższy czas, może być związane z nieznacznym podwyższeniem ryzyka wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych naczyń tętniczych (np. zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu).

U pacjentów ze źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, utrwaloną chorobą niedokrwinną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) innymi chorobami układu krążenia diklofenak należy stosować tylko po dokładnym rozważeniu zasadności takiego leczenia. Podobne kwestie należy rozważyć przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia u pacjentów z czynnikami ryzyka zaburzeń dotyczących układu krążenia (np. nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, cukrzycą, paleniem tytoniu).

#### *Wpływ na przewód pokarmowy*

W związku ze stosowaniem wszystkich NLPZ opisywano przypadki krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia i perforacji, które mogą potencjalnie prowadzić do zgonu. Mogą one wystąpić w dowolnym czasie w trakcie leczenia i mogą, choć nie muszą być poprzedzone niepokojącymi objawami lub poważnymi zaburzeniami dotyczącymi przewodu pokarmowego w wywiadzie.

Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji wzrasta wraz z dawkami NLPZ oraz u pacjentów, u których wcześniej występowały owrzodzenia, w szczególności z powikłaniami w postaci krwotoków lub perforacji (patrz punkt 4.3) a także u osób w wieku podeszłym. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać od możliwie jak najmniejszej dawki.

Pacjenci z toksycznymi działaniami na przewód pokarmowy w wywiadzie, a w szczególności osoby w wieku podeszłym, powinni zgłaszać lekarzowi wszystkie nietypowe objawy dotyczące jamy brzusznej (w szczególności krwawienia z układu pokarmowego), zwłaszcza na wstępnych etapach leczenia.

Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności u pacjentów stosujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą zwiększać ryzyko owrzodzenia lub krwawienia, takich jak podawane doustnie kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny lub leki przeciwplatekcyjne, takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

W przypadku wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego lub owrzodzenia u pacjentów stosujących produkt leczniczy DicloDuo Combi terapię tę należy przerwać.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania NLPZ u pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego -Crohna), gdyż choroby te mogą ulec zaostrzeniu (patrz punkt 4.8).

Stosowanie NLPZ, w tym diklofenaku, może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka nieszczelności zespolenia żołądkowo-jelitowego. Zaleca się ścisły nadzór medyczny i zachowanie ostrożności podczas stosowania diklofenaku po operacjach przewodu pokarmowego.

#### *Toczeń rumieniowaty układowy i mieszana choroba tkanki łącznej*

U pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym (ang. systemic lupus erythematosus, SLE) oraz mieszaną chorobą tkanki łącznej może występować podwyższone ryzyko aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (patrz punkt 4.8).

#### *Zaburzenia dermatologiczne*

Z związku ze stosowaniem NLPZ, bardzo rzadko, odnotowywano występowanie poważnych reakcji skórnych, w tym śmiertelnych, takich jak złuszczące zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczna nekroliza naskórki (patrz punkt 4.8). Wydaje się, że największe ryzyko wystąpienia tych reakcji występuje na wczesnym etapie terapii: w większości przypadków reakcje takie pojawiały się w pierwszym miesiącu terapii. W przypadku wystąpienia pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian w obrębie śluzówek lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego DicloDuo Combi.

#### *Zaburzenia płodności u kobiet*

Stosowanie produktu leczniczego DicloDuo Combi może powodować zaburzenia płodności u kobiet i w związku z tym nie zaleca się jego stosowania u kobiet, które starają się zajść w ciążę.

U kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub które są poddawane badaniom w związku z zaburzeniami płodności, zaleca się odstawienie produktu leczniczego DicloDuo Combi.

#### *Działania hematologiczne*

Podobnie jak inne NLPZ, DicloDuo Combi może przejściowo hamować agregację płytek krwi.

#### Omeprazol

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek niepokojących objawów (np. istotnego niezamierzonego zmniejszenia masy ciała, nawracających wymiotów, utrudnienia połykania, wymiotów krwistych lub smolistych stolców), a także w przypadku podejrzanego lub potwierdzonego owrzodzenia żołądka, należy wykluczyć obecność zmian nowotworowych, ponieważ leczenie może łagodzić objawy i opóźnić rozpoznanie.

Nie zaleca się jednoczesnego podawania atazanawiru z inhibitorami pompy protonowej (patrz punkt 4.5). W przypadku, gdy jednoczesne stosowanie atazanawiru oraz inhibitora pompy protonowej uznaje się za nieuniknione, zalecana jest dokładna kontrola stanu klinicznego (np. miano wirusa) w połączeniu ze zwiększeniem dawki atazanawiru do 400 mg z rytonawirem w dawce 100 mg; nie należy stosować dawki omeprazolu większej niż 20 mg.

Omeprazol, podobnie jak wszystkie leki hamujące wydzielanie kwasu solnego w żołądku, może zmniejszać wchłanianie witaminy B12 (cyjanokobalaminy) ze względu na niedokwaśność lub bezkwaśność (hipochlorhydrię lub achlorhydrię). Możliwość taką należy uwzględnić u pacjentów ze zmniejszonymi rezerwami w organizmie lub z obecnością czynników ryzyka zmniejszonego wchłaniania witaminy B12, u których stosowane jest leczenie długoterminowe.

Omeprazol jest inhibitorem CYP2C19. Podczas rozpoczynania oraz kończenia leczenia omeprazolem należy wziąć pod uwagę możliwość interakcji z lekami metabolizowanymi przez izoenzym CYP2C19. Obserwuje się interakcję pomiędzy kłopidogrelem i omeprazolem (patrz punkt 4.5). Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest pewne. Jednak nie zaleca się równoczesnego stosowania omeprazolu oraz kłopidogrelu.

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (PPI), takimi jak omeprazol, przez co najmniej trzy miesiące oraz u większości pacjentów przyjmujących PPI przez rok, odnotowano przypadki wstępowania ciężkiej hipomagnezemii. Mogą występować ciężkie objawy hipomagnezemii, takie jak uczucie zmęczenia, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy oraz arytmie komorowe, jednakże mogą one rozpocząć się niepostrzeżenie i pozostać niezauważone. U pacjentów najbardziej dotkniętych tymi zaburzeniami hipomagnezemia poprawiła się po uzupełnieniu niedoborów magnezu i odstawieniu inhibitorów pompy protonowej. U pacjentów, u których przypuszcza się, że leczenie będzie długotrwałe lub którzy przyjmują inhibitory pompy protonowej łącznie z digoksyną lub lekami mogącymi wywołać hipomagnezemię (np. diuretykami) należy rozważyć oznaczenie stężenia magnezu we krwi przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami pompy protonowej oraz okresowe oznaczanie tego parametru w trakcie leczenia.

Inhibitory pompy protonowej, szczególnie stosowane w dużych dawkach oraz w długotrwałej terapii (powyżej 1 roku), mogą nieznacznie zwiększać ryzyko występowania złamań okolicy biodrowej, kości nadgarstka i kręgosłupa, szczególnie u osób w podeszłym wieku lub u pacjentów z innymi rozpoznanymi czynnikami ryzyka. Wyniki przeprowadzonych badań obserwacyjnych wskazują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększać ogólne ryzyko złamań o 10%–40%. Wzrost ten może być też jednak do pewnego stopnia spowodowany przez inne czynniki ryzyka. Pacjentom z ryzykiem wystąpienia osteoporozy należy zapewnić opiekę zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi a także zalecić przyjmowanie odpowiedniej suplementacji witaminy D oraz wapnia.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów przyjmujących omeprazol zaobserwowano ostre zapalenie cewkowo-śródmiaższowe nerek (TIN, ang. *tubulointerstitial nephritis*), mogące wystąpić w dowolnym momencie w trakcie terapii omeprazolem (patrz punkt 4.8). Ostre zapalenie cewkowo-śródmiaższowe nerek może prowadzić do niewydolności nerek. Jeśli u pacjenta podejrzewa się TIN, należy przerwać stosowanie omeprazolu i niezwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie.

#### *Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (SCLE)*

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej jest związane ze sporadycznym występowaniem SCLE. Jeśli pojawią się zmiany skórne, zwłaszcza w miejscach narażonych na działanie promieni słonecznych, z jednoczesnym bólem stawów, pacjent powinien niezwłocznie poszukać pomocy medycznej, a lekarz powinien rozważyć możliwość przerywania stosowania produktu DicloDuo Combi. Wystąpienie SCLE w wyniku wcześniejszego leczenia inhibitorem pompy protonowej może zwiększyć ryzyko SCLE w wyniku leczenia innymi inhibitorami pompy protonowej.

Leczenie z zastosowaniem inhibitorów pompy protonowej może prowadzić do nieznacznego zwiększenia ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego wywołanych przez bakterie takie, jak *Salmonella* i *Campylobacter* (patrz punkt 5.1).

Tak jak w przypadku każdej długotrwałej terapii, zwłaszcza w przypadku leczenia trwającego dłużej niż 1 rok, należy zapewnić pacjentom regularne badania kontrolne.

#### *Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych*

Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynnych. Aby tego uniknąć, należy przerwać leczenie produktem Diclo Duo Combi na co najmniej 5 dni przed pomiarem stężenia CgA (patrz punkt 5.1). Jeżeli po pomiarze wstępnym wartości stężenia CgA i gastryny nadal wykraczają poza zakres referencyjny, pomiary należy powtórzyć po 14 dniach od zaprzestania leczenia inhibitorami pompy protonowej.

Ten produkt zawiera glikol propylenowy i sól

Lek zawiera 1 mg glikolu propylenowego w każdej kapsułce.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej kapsułce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

##### Diklofenak (NLPZ)

*Inne leki przeciwbólowe, w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2:* Należy unikać jednoczesnego stosowania dwóch lub więcej NLPZ (w tym kwasu acetylosalicylowego), ponieważ może to zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

##### *Diuretyki i leki przeciwnadciśnieniowe:*

Może wystąpić osłabienie działania moczopędnego i przeciwnadciśnieniowego.

Jednoczesne stosowanie leków wymaga zachowania ostrożności a u pacjentów, zwłaszcza w podeszłym wieku, należy monitorować ciśnienie krwi. Z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia nefrotoksyczności, szczególnie u osób przyjmujących diuretyki i inhibitory ACE, pacjentów należy odpowiednio nawadniać i kontrolować czynność nerek po rozpoczęciu jednoczesnego leczenia, a także okresowo w późniejszym okresie.

Diuretyki mogą zwiększać ryzyko toksycznego wpływu leków z grupy NLPZ na nerki. Jednoczesne stosowanie diklofenaku i diuretyków oszczędzających potas może spowodować zwiększenie stężenia potasu w surowicy, dlatego wskazane jest monitorowanie tego parametru.

##### *Digoksyna:*

Może wystąpić wzrost stężenia digoksyny w osoczu, w związku z czym zaleca się monitorowanie stężenia digoksyny w surowicy.

##### *Glikozydy nasercowe:*

Leki z grupy NLPZ mogą zaostrzać niewydolność serca, obniżać współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. glomerular filtration rate, GFR) oraz podwyższać stężenie glikozydów w osoczu.

##### *Lit:*

Może wystąpić zmniejszenie eliminacji litu, w związku z czym zaleca się monitorowanie stężenia litu w surowicy.

##### *Metotreksat:*

Należy zachować ostrożność podczas stosowania NLPZ w czasie krótszym niż 24 godziny przed zastosowaniem lub po zastosowaniu metotreksatu.

Diklofenak może hamować wydalanie metotreksatu przez kanaliki nerkowe, zwiększając tym samym jego stężenie we krwi, co może prowadzić do działań toksycznych.

##### *Cyklosporyna:*

W związku z podwyższonym ryzykiem działań nefrotoksycznych diklofenak należy stosować w dawkach mniejszych niż takie, które stosowałoby się u pacjentów, którzy nie otrzymują cyklosporyny.

##### *Mifepriston:*

Leków z grupy NLPZ nie należy stosować przez 8–12 dni po podaniu mifepristonu, ponieważ mogą one osłabiać działanie mifepristonu.

##### *Kortykosteroidy:*

Podwyższone ryzyko owrzodzenia przewodu pokarmowego lub krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

##### *Leki przeciwzakrzepowe i przeciwplytkowe:*

Należy zachować ostrożność ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia. Wprawdzie badania kliniczne nie świadczą o tym, aby diklofenak wpływał na działanie leków przeciwzakrzepowych, jednak donoszono o zwiększonym ryzyku krwotoku u pacjentów przyjmujących jednocześnie diklofenak i leki przeciwzakrzepowe. Pacjentów takich należy uważnie kontrolować.

*Antybiotyki z grupy chinolonów:*

Dane uzyskane z badań na zwierzętach wskazują, że leki z grupy NLPZ mogą zwiększać ryzyko występowania drgawek związanych ze stosowaniem antybiotyków chinolonowych. U pacjentów stosujących leki z grupy NLPZ oraz chinolony może występować zwiększone ryzyko wystąpienia drgawek.

*Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI):* Podwyższone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

*Takrolimus:*

Leki z grupy NLPZ podawane jednocześnie z takrolimusem mogą nasilać działanie nefrotoksyczne tego leku.

*Zydowudyna:*

Leki z grupy NLPZ podawane jednocześnie z zydowudyną zwiększają toksyczność hematologiczną tego leku. Istnieją dowody na zwiększone ryzyko wylewów krwi do stawów oraz krwiałków u HIV-dodatnich pacjentów chorych na hemofilię, leczonych jednocześnie zydowudyną i ibuprofenem.

*Fenytoina:*

Zaleca się monitorowanie stężenia fenytoiny w osoczu ze względu na możliwość zwiększenia ekspozycji na fenytoinę.

*Kolestypol i cholestyramina:*

Związki te mogą spowalniać lub zmniejszać wchłanianie diklofenaku; dlatego zaleca się przyjmowanie tego leku co najmniej godzinę przed lub 4–6 godzin po podaniu kolestypolu/cholestyraminy.

*Silne inhibitory CYP2C9:*

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego podawania diklofenaku z silnymi inhibitorami CYP2C9 (takimi jak sulfinpirazon i worykonazol) ze względu na możliwość znacznego zwiększenia stężenia w osoczu oraz ekspozycji na diklofenak w wyniku hamowania metabolizmu diklofenaku.

*Leki przeciwcukrzycowe:*

Badania kliniczne wykazały, że diklofenak można podawać jednocześnie z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi bez wpływu na ich działanie kliniczne. Odnotowano jednak pojedyncze przypadki zarówno działania hipoglikemizującego, jak i hiperglikemizującego, które wymagały zmiany dawkowania leków przeciwcukrzycowych podczas leczenia diklofenakiem. Z tego względu podczas jednoczesnego stosowania leków, w ramach środków ostrożności, zaleca się monitorowanie stężenia glukozy we krwi.

Omeprazol

Wpływ omeprazolu na farmakokinetykę innych substancji czynnych:

Substancje czynne, których wchłanianie zależy od pH

Zmniejszona kwasowość soku żołądkowego podczas leczenia omeprazolem może zwiększać lub zmniejszać wchłanianie substancji czynnych, których wchłanianie zależy od pH treści żołądkowej.



#### *Nelfinawir, atazanawir:*

W przypadku podawania nelfinawiru i atazanawiru w skojarzeniu z omeprazolem stężenia tych leków w osoczu są zmniejszone.

Jednoczesne podawanie omeprazolu z nelfinawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie omeprazolu (w dawce 40 mg raz na dobę) powoduje zmniejszenie średniej ekspozycji na nelfinawir o około 40% oraz zmniejszenie średniej ekspozycji na farmakologicznie czynny metabolit M8 o około 75%–90%. Interakcja ta może również obejmować hamowanie aktywności izoenzymu CYP2C19.

Nie zaleca się jednoczesnego podawania omeprazolu z atazanawirem (patrz punkt 4.4). Jednoczesne stosowanie omeprazolu (w dawce 40 mg raz na dobę) oraz atazanawiru w dawce 300 mg/rytonawiru w dawce 100 mg u zdrowych ochotników powodowało zmniejszenie ekspozycji na atazanawir o 75%. Zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg nie kompensuje wpływu omeprazolu na ekspozycję na atazanawir. Jednoczesne stosowanie omeprazolu (w dawce 20 mg raz na dobę) oraz atazanawiru w dawce 400 mg/rytonawiru w dawce 100 mg u zdrowych ochotników powodowało zmniejszenie ekspozycji na atazanawir o około 30% w porównaniu ze stosowaniem atazanawiru 300 mg/rytonawiru 100 mg raz na dobę.

#### *Digoksyna:*

Jednoczesne stosowanie omeprazolu (w dawce 20 mg na dobę) i digoksyny u zdrowych ochotników powodowało zwiększenie biodostępności digoksyny o 10%. Objawy toksyczności digoksyny obserwowano rzadko. Należy jednak zachować ostrożność podczas stosowania omeprazolu w dużych dawkach u osób w podeszłym wieku. W takich przypadkach należy prowadzić terapię monitorowania stężenia digoksyny we krwi.

#### *Klopidogrel:*

W badaniu klinicznym w układzie naprzemiennym (ang. cross-over study) przez 5 dni stosowano leczenie klopidogrelem (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg na dobę), stosowanym zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z omeprazolem (dawka 80 mg podawana w tym samym czasie co klopidogrel). Ekspozycja na aktywny metabolit klopidogrelu była zmniejszona o 46% (w dniu 1) oraz o 42% (w dniu 5), gdy klopidogrel oraz omeprazol były podawane jednocześnie. Przy jednoczesnym podawaniu klopidogrelu i omeprazolu średnie hamowanie agregacji płytek (ang. inhibition of platelet aggregation, IPA) było zmniejszone o 47% (po 24 godzinach) oraz o 30% (w dniu 5). W innym badaniu wykazano, że podawanie klopidogrelu i omeprazolu o różnych porach nie zapobiega ich interakcji, co prawdopodobnie wynika z hamującego działania omeprazolu na aktywność izoenzymu CYP2C19. Z badań obserwacyjnych oraz badań klinicznych uzyskano niespójne dane dotyczące implikacji klinicznych tej interakcji PK/PD w zakresie poważnych zdarzeń ze strony układu krążenia. W ramach środków ostrożności nie zaleca się równoczesnego stosowania omeprazolu oraz klopidogrelu (patrz punkt 4.4).

#### *Inne substancje czynne:*

Wchłanianie pozakonazolu, erlotynibu, ketokonazolu oraz itrakonazolu jest istotnie zmniejszone i z tego względu ich skuteczność kliniczna może być zmniejszona. Należy unikać stosowania pozakonazolu oraz erlotynibu jednocześnie z omeprazolem.

#### *Substancje czynne metabolizowane przez CYP2C19:*

Omeprazol jest umiarkowanym inhibitorem CYP2C19, głównego enzymu metabolizującego omeprazol. Z tego względu metabolizm stosowanych jednocześnie substancji czynnych również metabolizowanych przez CYP2C19 może być zmniejszony, a ogólnoustrojowa ekspozycja na te leki może być zwiększona. Do substancji takich należą między innymi: R-warfaryna oraz inne leki z grupy antagonistów witaminy K, cylostazol, diazepam i fenytoina.

#### *Cylostazol:*

Omeprazol podawany zdrowym ochotnikom w dawkach 40 mg w badaniu prowadzonym w układzie naprzemiennym (ang. cross-over study) zwiększał C<sub>max</sub> oraz AUC cylostazolu odpowiednio o 18% oraz o 26%, a jednego z jego głównych metabolitów odpowiednio o 29% oraz 69%.

#### *Fenytoina:*

Zaleca się monitorowanie stężenia fenytoiny w osoczu w okresie pierwszych dwóch tygodni po rozpoczęciu leczenia omeprazolem, a także w przypadku zmiany dawki fenytoiny. Ponadto należy rozważyć dodatkowe dostosowanie dawki przy zakończeniu leczenia omeprazolem.

#### Mechanizm nieznan

#### *Sakwinawir:*

Jednoczesne podawanie omeprazolu z sakwinawirem/rytonawirem powodowało zwiększenie stężenia sakwinawiru w osoczu o około 70% i było dobrze tolerowane przez pacjentów z zakażeniem wirusem HIV.

#### *Takrolimus:*

Opisywano zwiększenie stężenia takrolimusu w surowicy podczas jego stosowania równocześnie z omeprazolem. Zaleca się uważne monitorowanie stężenia takrolimusu, a także czynności nerek (klirensu kreatyniny), a w razie potrzeby dostosowanie dawek takrolimusu.

#### *Metotreksat:*

Opisywano zwiększenie stężenia metotreksatu u niektórych pacjentów podczas stosowania tego leku równocześnie z inhibitorami pompy protonowej. W przypadku stosowania dużych dawek metotreksatu należy rozważyć tymczasowego przerwanie leczenia omeprazolem.

#### Wpływ innych substancji czynnych na farmakokinetykę omeprazolu

#### *Inhibitory CYP2C19 i (lub) CYP3A4:*

Ponieważ omeprazol jest metabolizowany przez CYP2C19 oraz CYP3A4, substancje czynne znane z hamującego wpływu na CYP2C19 lub CYP3A4 (takie jak klarytromycyna oraz worykonazol) mogą prowadzić do zwiększenia stężenia omeprazolu w surowicy w wyniku zmniejszenia tempa metabolizmu tego leku. Jednoczesne leczenie worykonazolem skutkowało ponad dwukrotnym zwiększeniem ekspozycji na omeprazol. Ze względu na to, że wysokie dawki omeprazolu są dobrze tolerowane, dostosowywanie dawkowania omeprazolu nie jest zazwyczaj konieczne. Dostosowanie dawki należy jednak rozważyć u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz w przypadkach, gdy wskazane jest stosowanie długotrwałego leczenia.

#### *Induktory CYP2C19 i (lub) CYP3A4:*

Substancje czynne o znanym wpływie indukującym aktywność CYP2C19 lub CYP3A4 bądź obu tych izoenzymów (takie jak ryfampicyna oraz dziurawiec) mogą prowadzić do zmniejszenia stężenia omeprazolu w surowicy poprzez zwiększenie tempa metabolizmu tego leku.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Diklofenak

#### *Ciąża*

Zahamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka i płodu. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronienia, wad rozwojowych serca i wytrzewienia po zastosowaniu inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży. Bezwzględne ryzyko wad rozwojowych układu krążenia uległo zwiększeniu z poniżej 1% do około 1,5%. Wydaje się, że ryzyko to wzrasta wraz z dawką i czasem trwania leczenia.

U zwierząt wykazano, że podanie inhibitora syntezy prostaglandyn powoduje zwiększoną liczbę poronień przed- i po implantacyjnych oraz śmierci zarodków/ płodów.

Ponadto u zwierząt otrzymujących inhibitor syntezy prostaglandyn w fazie organogenezy zaobserwowano zwiększoną częstość występowania różnych wad wrodzonych, w tym wad rozwojowych układu krążenia.

Od 20. tygodnia ciąży stosowanie DicloDuo Combi może powodować małowodzie wskutek zaburzeń czynności nerek płodu. Może ono wystąpić krótko po rozpoczęciu leczenia i jest

zwykle odwracalne po jego przerwaniu. Ponadto zgłaszano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze, z których większość ustąpiła po zaprzestaniu leczenia. Dlatego też, w pierwszym i drugim trymestrze ciąży nie należy podawać DicloDuo Combi, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli DicloDuo Combi jest stosowany przez kobietę starającą się o ciążę lub podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży, zastosowana dawka powinna być jak najmniejsza, a czas trwania leczenia jak najkrótszy. Należy rozważyć przedporodowe monitorowanie w kierunku małowodzia po ekspozycji na DicloDuo Combi przez kilka dni od 20. tygodnia ciąży. W przypadku stwierdzenia małowodzia należy zaprzestać stosowania DicloDuo Combi.

W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostoglandyn mogą działać na płód w następujący sposób:

- toksyczne działanie dotyczące płuc i serca (w tym przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne);
- zaburzenia czynności nerek (patrz powyżej);

U matki i noworodka pod koniec ciąży może prowadzić do:

- wydłużenia czasu krwawienia w wyniku działania antyagregacyjnego, które może wystąpić nawet po zastosowaniu bardzo małych dawek;
- hamowanie czynności skurczowej macicy powodującego opóźnienie lub przedłużenie się porodu.

W związku z tym DicloDuo Combi jest przeciwwskazany jest w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 5.3).

#### *Karmienie piersią:*

Na podstawie dostępnych ograniczonych wyników badań wydaje się, że leki z grupy NLPZ mogą przenikać do mleka matki w bardzo niewielkich ilościach. Dlatego w miarę możliwości należy unikać stosowania leków z grupy NLPZ podczas karmienia piersią.

#### *Płodność*

Patrz punkt 4.4.

#### Omeprazol

#### *Ciąża*

Wyniki trzech prospektywnych badań epidemiologicznych (obejmujących ponad 1000 przypadków ekspozycji) nie wykazały niepożądanych oddziaływań omeprazolu na ciążę lub na stan zdrowia płodu/novorodka. Omeprazol można stosować podczas ciąży.

#### *Karmienie piersią*

Omeprazol przenika do mleka matki, lecz nie ma zagrożenia niekorzystnym oddziaływaniem na dziecko podczas stosowania leku w dawkach terapeutycznych.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Po zastosowaniu leków z grupy NLPZ mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak zawroty głowy, senność, uczucie zmęczenia i zaburzenia widzenia, uczucie wirowania, ospałość lub inne zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Po przyjęciu omeprazolu mogą wystąpić zawroty głowy i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). W razie pojawienia się tego typu objawów nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Diklofenak

W przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych należy odstawić produkt leczniczy DicloDuo Combi.

Najczęściej występujące działania niepożądane dotyczyły przewodu pokarmowego.

Działania niepożądane diklofenaku zaobserwowane w badaniach klinicznych oraz dane epidemiologiczne są zestawione w poniższej tabeli.

Działania niepożądane sklasyfikowano na podstawie częstości występowania z zastosowaniem następującej terminologii:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ )

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ )

Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

Częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

MedDRA	Działania niepożądane	Częstość
<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza.	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieswoiste reakcje alergiczne, reakcje anafilaktoidalne (w tym niedociśnienie i wstrząs) i anafilaktyczne. Reakcje ze strony dróg oddechowych, w tym astma, nasilenie astmy, skurcz oskrzeli lub duszność.	Rzadko
	Obrzęk naczynioruchowy (w tym obrzęk twarzy).	Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne	Depresja, dezorientacja, bezsenność, drażliwość, reakcje psychotyczne, koszmary senne.	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy, zawroty głowy.	Często
	Senność.	Rzadko
	Zaburzenia pamięci, zaburzenia czucia, aseptyczne zapalenie opon mózgowych (w szczególności u pacjentów z istniejącymi zaburzeniami autoimmunologicznymi, takimi jak toczeń rumieniowaty układowy, mieszana choroba tkanki łącznej) z objawami takimi jak sztywność karku, bóle głowy, nudności, wymioty, gorączka lub dezorientacja. Splątanie, omamy, złe samopoczucie, uczucie zmęczenia i senność, zaburzenia smaku, drżenia, drgawki, niepokój, zaburzenia krążenia mózgowego	Bardzo rzadko
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia (nieostre widzenie), podwójne widzenie, zapalenie nerwu wzrokowego.	Bardzo rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy.	Często
	Zaburzenia słuchu, szumy uszne.	Bardzo rzadko
Zaburzenia serca	Obrzęki.	Rzadko
	Nadciśnienie tętnicze, zapalenie naczyń, kołatanie serca, ból w klatce piersiowej, niewydolność serca.	Bardzo rzadko
	Zespół Kounisa	Nieznana

<b>MedDRA</b>	<b>Działania niepożądane</b>	<b>Częstość</b>
<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>		
Zaburzenia naczyniowe	Niewielkie podwyższenie ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych naczyń tętniczych (na przykład zawału serca lub udaru mózgu).	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Astma (w tym duszność).	Rzadko
	Zapalenie płuc.	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, bóle brzucha, wzdęcia, utrata apetytu.	Często
	Zapalenie błony śluzowej żołądka, wymioty krwawe, krwotoczna biegunka, smoliste stolce, owrzodzenie przewodu pokarmowego (z krwawieniem lub perforacją bądź bez takich powikłań), wrzody trawienne, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego, które mogą mieć następstwa śmiertelne, szczególnie u osób w podeszłym wieku.	Rzadko
	Nasilenie zapalenia okrężnicy i choroby Leśniowskiego i Crohna, zaparcia, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, zapalenie języka, zaburzenia dotyczące przełyku, struktury błoniaste w jelitach, zapalenie trzustki.	Bardzo rzadko
	Niedokrwienne zapalenie okrężnicy.	Nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferaz.	Często
	Żółtaczka, zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby (w izolowanych przypadkach piorunujące).	Rzadko
	Martwica wątroby, niewydolność wątroby.	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka.	Często
	Pokrzywka.	Rzadko
	Nadwrażliwość na światło, wykwity skórne, zmiany pęcherzowe, wyprysk, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa i Johnsona, martwica toksyczna naskórka (zespół Lyella), wypadanie włosów, złuszczone zapalenie skóry, plamica, plamica alergiczna, świąd.	Bardzo rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nefrotoksyczność o różnych postaciach, w tym śródmiąższowe zapalenie nerek, białkomocz, martwica brodawek nerkowych, zespół nerczycowy, ostra niewydolność nerek, zaburzenia układu moczowego (np. krwiomocz).	Bardzo rzadko

Wyniki badań klinicznych i dane epidemiologiczne jednoznacznie wskazują, że stosowanie diklofenaku, zwłaszcza w dużych dawkach (150 mg na dobę) i przez dłuższy czas, może być związane z nieznacznym podwyższeniem ryzyka wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych naczyń tętniczych (np. zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu) (patrz punkt 4.3 Przeciwwskazania i punkt 4.4).

## Omeprazol

Najczęstsze działania niepożądane (występujące u 1%–10% pacjentów) obejmują bóle głowy, bóle brzucha, zaparcia, biegunkę, wzdęcia i nudności/wymioty.

Działania niepożądane wymienione poniżej zidentyfikowano lub podejrzewano w programie badań klinicznych dotyczących omeprazolu oraz po dopuszczeniu tego produktu leczniczego do obrotu. Żadne z tych działań nie było zależne od dawki. Działania niepożądane wymienione poniżej sklasyfikowano według klasyfikacji układów i narządów.

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ )

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ )

Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

MedDRA	Działania niepożądane	Częstość
<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia, małopłytkowość	Rzadko
	Agranulocytoza, pancytopenia	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, np. gorączka, obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna/wstrząs	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiponatremia	Rzadko
	Hipomagnezemia, ciężka hipomagnezemia, która może prowadzić do hipokalcemii	Częstość nieznana
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	Niezbyt często
	Pobudzenie, splątanie, depresja	Rzadko
	Agresja, omamy	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Często
	Zawroty głowy, parestezje, senność	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	Rzadko
Zaburzenia oka	Nieostre widzenie	Rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Skurcz oskrzeli	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Bóle brzucha, zaparcia, biegunka, wzdęcia, nudności/wymioty, polipy dna żołądka (łagodne)	Często
	Suchość w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej, kandydoza przewodu pokarmowego	Rzadko
	Mikroskopowe zapalenie jelita grubego	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych	Niezbyt często
	Zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki	Rzadko
	Niewydolność wątroby, encefalopatia u pacjentów z wcześniej istniejącą chorobą wątroby	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zapalenie skóry, świąd, wysypka, pokrzywka	Niezbyt często
	Łysienie, nadwrażliwość na światło	Rzadko

MedDRA	Działania niepożądane	Częstość
<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>		
	Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN) Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4).	Bardzo rzadko  Nieznana
Zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych	Zapalenie cewkowo-śródmiąższowe (mogące postępować do niewydolności nerek)	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Złamanie w okolicy biodrowej, nadgarstka lub kręgosłupa	Niezbyt często
	Bóle stawów, bóle mięśni	Rzadko
	Oslabienie mięśni	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ginekomastia	Bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Złe samopoczucie, obrzęki obwodowe	Niezbyt często
	Zwiększona potliwość	Rzadko

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,  
Al. Jerozolimskie 181C  
02 222 Warszawa  
Tel.: + 48 22 49 21 301  
Faks: + 48 22 49 21 309  
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

### Diklofenak

#### *Objawy:*

Objawy obejmują bóle głowy, nudności, wymioty, bóle w nadbrzuszu, krwawienie z przewodu pokarmowego, rzadko biegunkę, dezorientację, pobudzenie, śpiączkę, senność, zawroty głowy, szumy uszne, omdlenie, a niekiedy drgawki. W przypadkach ciężkiego zatrucia może rozwinąć się ostra niewydolność nerek i uszkodzenie wątroby.

#### *Leczenie:*

Leczenie ostrego zatrucia produktami leczniczymi z grupy NLPZ zasadniczo obejmuje stosowanie leczenia podtrzymującego i objawowego. W ciągu jednej godziny od przyjęcia leku w ilości potencjalnie toksycznej należy rozważyć podanie węgla aktywowanego. Alternatywnie, u osób dorosłych, należy rozważyć płukanie żołądka w ciągu jednej godziny od momentu potencjalnie zagrażającego życiu przedawkowania leku.

Należy zapewnić odpowiednią diurezę.

Należy też dokładnie monitorować czynność nerek i wątroby.

Pacjentów należy uważnie monitorować przez co najmniej cztery godziny po przyjęciu potencjalnie toksycznej ilości leku.

W przypadku wystąpienia częstych lub przedłużających się drgawek należy włączyć leczenie diazepamem podawanym dożylnie.

Mogą też być wskazane inne działania w zależności od stanu klinicznego pacjenta. Specjalne środki, takie jak wymuszona diureza, dializa lub hemoperfuzja prawdopodobnie są nieskuteczne w eliminowaniu NLPZ, ze względu na dużą zdolność wiązania z białkami i rozległy metabolizm tych produktów leczniczych.

Należy zastosować leczenie podtrzymujące i objawowe w przypadku powikłań takich, jak spadek ciśnienia krwi, niewydolność nerek, drgawki, zaburzenia żołądka i jelit oraz depresja oddechowa.

### Omeprazol

Dostępne są ograniczone dane na temat skutków przedawkowania omeprazolu u ludzi. W piśmiennictwie opisywano przypadki przyjęcia dawek do 560 mg, a pojedyncze doniesienia dotyczyły przypadków zastosowania pojedynczej dawki doustnej do 2400 mg omeprazolu (dawki 120-krotnie większej od dawki zalecanej). Odnotowano następujące objawy przedawkowania omeprazolu: nudności, wymioty, zawroty głowy, bóle brzucha, biegunka i bóle głowy. W pojedynczych przypadkach opisywano również apatię, depresję i splątanie.

Opisane objawy miały charakter przemijający i nie odnotowano po ich ustąpieniu poważnych następstw klinicznych. Zwiększone dawki omeprazolu nie zmieniały szybkości eliminacji leku (kinetyka pierwszego rzędu). Leczenie, o ile jest potrzebne, powinno być wyłącznie objawowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: pochodne kwasu octowego i substancje pokrewne, kod ATC: M01AB55 (diklofenak w połączeniach)

#### Diklofenak

Diklofenak jest związkiem niesteroidowym o wyraźnym działaniu przeciwbólowym/przeciwzapalnym. Jest to inhibitor syntetazy prostaglandynowej (cyklooksygenazy).

#### Omeprazol

##### Mechanizm działania

Omeprazol, będący racemiczną mieszaniną dwóch enancjomerów, zmniejsza wydzielanie kwasu solnego w żołądku w wyniku wysoce specyficznego mechanizmu działania. Jest to swoisty inhibitor pompy protonowej w komórkach okładzinowych żołądka. Działanie leku jest szybkie i zapewnia zahamowanie objawów przez odwracalne hamowanie wydzielania kwasu żołądkowego przy podawaniu raz na dobę.

Omeprazol jest słabą zasadą; substancja ta osiąga duże stężenie w wysoce kwaśnym środowisku kanałków wydzielniczych komórek okładzinowych błony śluzowej żołądka, gdzie hamuje aktywność  $H^+ K^+$ -ATP-azy – pompy protonowej. Ten wpływ na ostatni etap powstawania kwasu solnego w żołądku jest zależny od dawki i zapewnia wysoce skuteczne hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku, zarówno podstawowego, jak i stymulowanego, niezależnie od czynnika pobudzającego to wydzielanie.

##### Działanie farmakodynamiczne

Wszystkie obserwowane działania farmakodynamiczne omeprazolu można wytłumaczyć jego wpływem na wydzielanie kwasu solnego.



*Wpływ na wydzielanie kwasu solnego w żołądku:*

Doustne podawanie omeprazolu raz na dobę zapewnia szybkie i skuteczne hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku zarówno w ciągu dnia, jak i w nocy, przy czym maksymalne działanie jest osiągnięte po 4 dniach podawania leku. Po tym czasie stosowania omeprazolu w dawce 20 mg na dobę u pacjentów z wrzodem dwunastnicy następuje utrzymujące się zmniejszenie 24-godzinnej (dobowej) kwaśności soku żołądkowego średnio o około 80%; średnie zmniejszenie maksymalnego wydzielania kwasu solnego po stymulacji pentagastryną wynosi około 70% po 24 godzinach od podania leku.

Doustne stosowanie omeprazolu w dawce 20 mg u pacjentów z chorobą wrzodową dwunastnicy powoduje utrzymanie wartości pH w żołądku na poziomie  $\geq 3$  przez średnio 17 godzin w ciągu doby. W następstwie zmniejszonego wydzielania kwasu solnego i zmniejszonej kwasoty soku żołądkowego omeprazol w sposób zależny od dawki zmniejsza/normalizuje ekspozycję przełyku na wpływ kwaśnej treści żołądkowej u pacjentów z chorobą refluksową przełyku.

Stopień zahamowania wydzielania kwasu solnego jest związany z wielkością pola pod krzywą stężenia omeprazolu w osoczu w czasie (ang. area under the curve, AUC); nie ma natomiast związku z faktycznym, chwilowym stężeniem leku w osoczu.

Podczas leczenia omeprazolem nie obserwowano tachyfilaksji.

*Wpływ na inne procesy związane ze zmniejszeniem wydzielania kwasu solnego:*

Podczas długotrwałego leczenia omeprazolem opisywano nieco zwiększoną częstość występowania torbieli gruczołowych żołądka. Stanowią one fizjologiczne następstwo znacznego hamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku, mają charakter łagodny i wydaje się, że ustępują samoistnie. Zmniejszona kwaśność soku żołądkowego z dowolnej przyczyny, w tym także w wyniku stosowania inhibitorów pompy protonowej, zwiększa liczebność bakterii w żołądku, które występują normalnie w przewodzie pokarmowym. Leczenie produktami leczniczymi zmniejszającymi wydzielanie kwasu może prowadzić do nieco większego ryzyka występowania zakażeń przewodu pokarmowego wywołanych przez bakterie takie jak *Salmonella* oraz *Campylobacter*.

Podczas leczenia przeciwwydzielniczymi produktami leczniczymi stężenie gastryny w surowicy ulega zwiększeniu w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu solnego. Stężenie CgA również zwiększa się z powodu zmniejszenia kwaśności wewnątrzżołądkowej. Zwiększenie stężenia CgA może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynych.

Dostępne opublikowane dowody wskazują, że leczenie inhibitorami pompy protonowej należy przerwać w okresie od 5 dni do 2 tygodni przed pomiarem stężenia CgA. Ma to na celu umożliwienie powrotu stężenia CgA, mylnie zwiększonego w wyniku leczenia inhibitorami pompy protonowej, do zakresu referencyjnego

U niektórych pacjentów (zarówno u dorosłych jak i dzieci) w trakcie długotrwałego leczenia omeprazolem odnotowano zwiększenie liczby komórek enterochromafinopodobnych (ang. enterochromafin like, ECL), co prawdopodobnie związane jest ze zwiększonym stężeniem gastryny w surowicy. Uważa się, że obserwacja ta jest nieistotna klinicznie.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Diklofenak

Sól sodowa diklofenaku jest szybko wchłaniana z jelita i podlega efektowi pierwszego przejścia. Terapeutyczne stężenie w osoczu występuje około ½ godziny po podaniu diklofenaku. Substancja czynna wiąże się z białkami w 99,7%, a okres półtrwania w osoczu w końcowej fazie eliminacji wynosi 1–2 godziny. Około 60% podanej dawki jest wydalane przez nerki w postaci metabolitów, a mniej niż 1% w postaci niezmienionej. Pozostała część dawki jest wydalana z żółcią w postaci zmetabolizowanej.

Po szybkim przejściu przez żołądek składnik produktu leczniczego w postaci peletek dojelitowych zawierających diklofenak zapewnia szybką dostępność substancji czynnej w krwiobiegu. Peletki o przedłużonym uwalnianiu powodują opóźnione uwalnianie substancji czynnej, dzięki czemu zazwyczaj wystarczające jest przyjmowanie jednej dawki na dobę.

## Omeprazol

### Wchłanianie

Omeprazol oraz sól magnezowa omeprazolu nie są trwałe w środowisku kwaśnym i dlatego są podawane doustnie w postaci kapsułek lub tabletek wypełnionych granulkami dojelitowymi.

Wchłanianie omeprazolu jest szybkie, a maksymalne stężenie w osoczu występuje w przybliżeniu po 1–2 godzinach od podania. Omeprazol jest wchłaniany w jelicie cienkim w okresie 3–6 godzin. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie wywiera żadnego wpływu na biodostępność omeprazolu. Ogólnoustrojowa dostępność (biodostępność) omeprazolu po jednorazowym podaniu doustnym wynosi około 40%. Podawanie wielokrotne raz na dobę powoduje zwiększenie biodostępności do około 60%.

### Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji u zdrowych osób wynosi około 0,3 l/kg masy ciała. Omeprazol wiąże się z białkami osocza w około 97%.

### Metabolizm

Omeprazol jest całkowicie metabolizowany przez układ cytochromu P450 (CYP). Metabolizm ten zachodzi głównie przy udziale polimorficznej postaci izoenzymu CYP2C19, która powoduje powstawanie głównego metabolitu występującego w osoczu – hydroksyomeprazolu. Pozostała część procesu metabolizmu jest zależna od innego swoistego izoenzymu, CYP3A4, odpowiedzialnego za powstawanie sulfonu omeprazolu. W wyniku dużego powinowactwa omeprazolu do CYP2C19 istnieje możliwość hamowania kompetycyjnego oraz metabolicznych interakcji międzylekowych z innymi substancjami będącymi substratami dla CYP2C19. Jednak ze względu na niewielkie powinowactwo do CYP3A4, omeprazol nie wykazuje możliwości hamowania metabolizmu innych substratów CYP3A4. Ponadto, omeprazol nie wykazuje wpływu hamującego na główne enzymy cytochromu CYP.

W przybliżeniu u 3% osób rasy kaukaskiej oraz u 15%–20% populacji azjatyckich brakuje czynnego enzymu CYP2C19, a osoby takie określa się jako słabo metabolizujące. U takich osób metabolizm omeprazolu jest prawdopodobnie katalizowany głównie przez CYP3A4. Po wielokrotnym podawaniu pojedynczej dawki dobowej omeprazolu wynoszącej 20 mg, średnie pole pod krzywą stężenia w czasie (AUC) było od 5 do 10 razy większe u osób słabo metabolizujących niż u osób z czynną postacią enzymu CYP2C19 (osób szybko metabolizujących). Średnie wartości maksymalnego stężenia w osoczu również były większe od 3 do 5 razy. Jednakże z danych tych nie wynikają żadne konsekwencje odnośnie dawkowania omeprazolu.

### Eliminacja

Okres półtrwania omeprazolu w osoczu wynosi zwykle poniżej jednej godziny, zarówno po podaniu dawki pojedynczej, jak i po wielokrotnym podawaniu pojedynczej dawki dobowej. Omeprazol jest całkowicie eliminowany z osocza pomiędzy kolejnymi dawkami bez tendencji do kumulacji podczas podawania jeden raz na dobę. Prawie 80% podanej doustnie dawki jest wydalane w postaci metabolitów z moczem, a pozostała część wydalana jest w kale, głównie z żółcią.

Pole powierzchni pod krzywą stężenia w czasie dla omeprazolu zwiększa się podczas wielokrotnego podawania leku. Zwiększenie to jest zależne od dawki i skutkuje nieliniową zależnością dawka-AUC po podaniu dawek wielokrotnych. Ta zależność od czasu i dawki wynika ze zmniejszenia efektu pierwszego przejścia oraz klirensu ogólnoustrojowego, prawdopodobnie spowodowanych hamowaniem enzymu CYP2C19 przez omeprazol i (lub) jego metabolity (np. sulfon).

Nie stwierdzono jakiegokolwiek oddziaływania któregośkolwiek z metabolitów omeprazolu na wydzielanie kwasu solnego w żołądku.

### Szczególne populacje

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Metabolizm omeprazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby jest zaburzony, co skutkuje zwiększeniem AUC. Omeprazol nie wykazuje tendencji do kumulacji przy podawaniu leku raz na dobę.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Właściwości farmakokinetyczne omeprazolu, w tym biodostępność ogólnoustrojowa oraz szybkość eliminacji, są niezmienione u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Szybkość metabolizmu omeprazolu jest nieco zmniejszona u pacjentów w podeszłym wieku (75–79 lat).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### Diklofenak

Nie są dostępne dane z badań przedklinicznych istotne dla lekarza przepisującego lek, które nie byłyby już przedstawione w innych punktach ChPL.

#### Omeprazol

W badaniach na szczurach otrzymujących omeprazol, które były prowadzone przez całe życie badanych zwierząt, obserwowano występowanie hiperplazji komórek ECL żołądka oraz rakowiaków. Zmiany te są wynikiem utrzymującej się hipergastrynemii wtórnej do hamowania wydzielania kwasu w żołądku. Podobne obserwacje poczyniono po leczeniu antagonistami receptorów H<sub>2</sub>, inhibitorami pompy protonowej oraz po częściowym wycięciu dna żołądka. A zatem zmiany te nie są wynikiem bezpośredniego działania jakiegokolwiek pojedynczej substancji czynnej.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Zawartość kapsułek:

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon K 25

Krzemionka koloidalna bezwodna

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1) typ A zobojętniony sodu wodorotlenkiem (6 mol%)

Glikol propylenowy

Amonowego metakrylanu kopolimer (typ B)

Amonowego metakrylanu kopolimer (typ A)

Mannitol

Magnezu węglan ciężki

Hydroksypropyloceluloza (75–150 mPas/roztwór 5%).

Sodu laurylosiarczan

Hypromeloza (6 mPas)

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1) dyspersja 30 %

Polisorbat 80

Trietylu cytrynian

Talk

Oślonka kapsułki:

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelatyna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Butelka HDPE: 4 lat

Blister: 4 lat

### **Okres ważności po pierwszym otwarciu**

Butelka HDPE: 1 miesiąc

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Butelka HDPE/blister: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Butelka HDPE: Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Biała butelka HDPE z zakrętką polipropylenową zawierająca środek pochłaniający wilgoć, z zabezpieczeniem gwarancyjnym

Oryginalne opakowania po 30 kapsułek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium

Oryginalne opakowania po 10, 20, 30, 50, 60, 100 kapsułek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Bausch Health Ireland Limited  
3013 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, D24PPT3  
Irlandia

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 22439

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 18/05/2015

Data przedłużenia pozwolenia: 23/10/2019

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10.04.2023