

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diclopram, 75 mg/20 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad kõvakapslid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks toimeainet modifitseeritult vabastav kõvakapsel sisaldab 75 mg diklofenaknaatriumi (25 mg gastroresistentsete pelletitena ja 50 mg toimeainet prolungeeritult vabastavate pelletitena) ja 20 mg omeprasooli (gastroresistentsed pelletid).

INN. *Diclofenacum, omeprazolom.*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Toimeainet modifitseeritult vabastav kõvakapsel.

Želatiinist kõvakapslid, suurus 1, piklikud, roosa läbipaistmatu kapslikaane ja kollase läbipaistmatu kapslikehaga, täidetud valgete kuni kergelt kollakate pelletitega.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Reumatoidartriidi, osteoartroosi ja anküloseeriva spondüliidi sümptomaatiline ravi patsientidel, kellel on mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) kasutamisega seotud mao- ja/või kaksteistsõrmikuhaavandite tekkerisk.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

##### *Täiskasvanud*

Annus on üks kapsel ööpäevas (diklofenak 75 mg / omeprasool 20 mg).

Kui sümptomid ei allu ravile annustades üks kord ööpäevas, tuleb muuta ravirežiimi, minnes üle ühele või enamale alternatiivsele ravimile. Patsiendid ei tohi võtta üle ühe Dicloprami, sest see võib viia omeprasooli ülemäärase ekspositsioonini.

Kõrvaltoimeid saab minimeerida lühima raviajaga, mis on vajalik sümptomite kontrolli alla saamiseks (vt lõik 4.4).

Ravi tuleb jätkata, et saavutada individuaalsed ravieesmärgid, ravi tuleb regulaarsete intervallide järel üle vaadata ja katkestada, kui kasulikkust ei täheldata.

##### Manustamisviis

Diclopram tuleb alla neelata tervelt koos rohke vedelikuga.

Diclopram tuleb sisse võtta eelistatavalt koos toiduga.

### Patsientide erirühmad

#### *Neerukahjustusega patsiendid*

Teadaolevalt eritatakse diklofenak suures ulatuses neerude kaudu, mistõttu toksiliste reaktsioonide risk Diclopram kapslitega võib olla suurem neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel. Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel tuleb Dicloprami kasutada ettevaatlikult ja neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida.

Diclopram on vastunäidustatud raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### *Maksakahjustusega patsiendid*

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel tuleb Dicloprami kasutada ettevaatlikult ja maksatalitluse näitajaid tuleb hoolikalt jälgida.

Diclopram on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### *Eakad (> 65-aastased)*

Eakatel patsientidel esineb suurem risk kõrvaltoimete tõsiste tagajärgede tekkimiseks. Kui MSPVA-sid peetakse vajalikuks, tuleb kasutada kõige väiksemat efektiivset annust lühima võimaliku aja jooksul. Ravi ajal MSPVA-dega tuleb patsienti regulaarselt jälgida seedetrakti verejooksu suhtes (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

#### *Lapsed (≤ 18-aastased)*

Dicloprami ei soovitata lastel kasutada ohutus- ja efektiivsusandmete puudumise tõttu.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeainete, asendatud bensimidiasoolide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Varasemad ülitundlikkusreaktsioonid (nt astma, urtikaaria, angioödeem või riniit) vastusena ibuprofeenile, aspiriinile või teistele MSPVA-dele.

Raske maksa-, neeru- ja südamepuudulikkus (vt lõik 4.4).

Raseduse viimase trimestri ajal (vt lõik 4.6).

Äge või anamneesis korduv seedetrakti haavand/verejooks (kaks või enam kindlat haavandumise või verejooksu episoodi).

Anamneesis varasema MSPVA-raviga seotud seedetrakti verejooks või perforatsioon.

Nagu teisi prootonpumba inhibiitoreid (PPI-d), ei tohi ka omeprasooli kasutada koos nelfinaviiriga (vt lõik 4.5).

Kindlakstehtud südame paispuudulikkus (NYHA II...IV), südame isheemiatõbi, perifeersete arterite haigus ja/või tserebrovaskulaarne haigus.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Diklofenak (MSPVA)

#### *Kõigil patsientidel*

Kõrvaltoimeid saab vähendada, kui kasutada väikseimat efektiivset annust lühima aja kestel, mis on vajalik sümptomite kontrolli alla saamiseks (vt lõik 4.2 ning allpool toodud seedetrakti ja kardiovaskulaarseid riske).

Sarnaselt teiste MSPVA-dega võib ka diklofenakiga harva esineda allergilisi reaktsioone, sealhulgas

anafülaktilisi/anafülaktoidseid reaktsioone, mis võivad tekkida ka eelneva kokkupuuteta ravimiga. Ülitundlikkusreaktsioonid võivad progresseeruda ka Kounise sündroomiks, mis on raske allergiline reaktsioon, mis võib viia müokardiinfarkti tekkeni. Selle reaktsiooni sümptom võib muuhulgas olla rindkerevalu, mis tekib seoses allergilise reaktsiooniga diklofenakile.

Diclopram võib oma farmakodünaamiliste omaduste tõttu maskeerida infektsiooni nähte ja sümptomeid.

Dicloprami samaaegset kasutamist koos MSPVA-dega, sealhulgas tsüklooksügenaas-2 selektiivsete inhibiitoritega, tuleb vältida sünergistlikku kasu näitavate tõendite puudumise ja võimalike aditiivsete kõrvaltoimete tekkeriski tõttu (vt lõik 4.5).

#### *Eakad*

Meditsiinilistel põhjustel on vajalik ettevaatus. Eakatel patsientidel esineb MSPVA-de kõrvaltoimete, eriti gastrointestinaalse verejooksu ja perforatsiooni, suurenenud sagedus, mis võib olla fataalne (vt lõik 4.2). Nõrkadel eakatel patsientidel või väikese kehakaaluga patsientidel soovitatakse kasutada väikseimat efektiivset annust.

#### *Hingamisteede häired*

Astma, hooajalise allergilise riniidi, nina limaskestastursete (st ninapolüübid), kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse või hingamisteede krooniliste infektsioonidega (eriti juhul, kui need on seotud allergiliste riniiditaoliste sümptomitega) patsientidel esinevad reaktsioonid MSPVA-dele, nagu astma ägenemised (niinimetatud analgeetikumide talumatus / analgeetikumi astma), Quincke ödeem või urtikaaria, sagedamini kui teistel patsientidel. Seetõttu on selliste patsientide puhul vajalik eriline ettevaatus (valmisolek meditsiinilisteks hädaolukordadeks). Sama kehtib ka nende patsientide kohta, kes on teadaolevalt allergilised teiste ainete suhtes ja kellel on varem esinenud nahareaktsioone, sügelust või urtikaariat.

#### *Kardiovaskulaarne, neeru- ja maksakahjustus*

Oluliste kardiovaskulaarsete riskiteguritega (nt hüpertensioon, hüperlipideemia, suhkurtõbi, suitsetamine) patsiente tohib diklofenakiga ravida ainult pärast hoolikat kaalumist.

Kuna diklofenaki kardiovaskulaarsed riskid võivad suurenedada koos annuse ja kokkupuute kestusega, tuleb kasutada lühimat võimalikku kestust ja väikseimat efektiivset ööpäevast annust. Patsiendi vajadust sümptomaatilise ravi järele ja ravivastust tuleb perioodiliselt hinnata.

Hoolikas meditsiiniline jälgimine on vajalik, kui määrata diklofenakki maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele, sest nende seisund võib raskeneda.

Nagu muude MSPVA-de puhul, saab diklofenakki seostada maksaensüümide aktiivsuse tõusuga. Pikaajalisel ravil diklofenakiga on ettevaatusabinõuna näidustatud maksafunktsiooni regulaarne jälgimine. Kui maksafunktsiooni testide kõrvalekalded püsivad või süvenevad, kui tekivad maksahaigusega kokkusobivad kliinilised nähud või sümptomid või kui tekivad muud manifestatsioonid (nt eosinofiilia, lööve), tuleb ravi diklofenakiga katkestada. Hepatiit võib tekkida ilma prodromaalsümptomiteta. Maksaporfüüriaga patsientidel tuleb olla ettevaatlik, sest see võib vallandada ataki.

Ravi korral MSPVA-dega, sealhulgas diklofenakiga, on teatatud vedelikupeetusest ja tursetest; eriliselt ettevaatlik tuleb olla südame- või neerufunktsiooni kahjustusega, hüpertensiooni anamneesiga, eakatel, patsientidel, kes saavad samaaegset ravi diureetikumide või ravimitega, mis võivad oluliselt mõjutada neerutalitlust, ja patsientidel, kellel esineb oluline ekstratsellulaarse vedeliku mahu vähenemine mis tahes põhjusel, nt enne või pärast suurt operatsiooni (vt lõik 4.3). Sellistel juhtudel diklofenaki kasutamisel on ettevaatusabinõuna soovitatav neerufunktsiooni jälgimine. Ravi katkestamisele järgneb tavaliselt ravieelse seisundi taastumine.

MSPVA manustamine võib põhjustada annusest sõltuvat prostaglandiinide tekke vähenemist ja soodustada neerupuudulikkust. Sellise reaktsiooni suurim risk on patsientidel, kellel esineb

neerutalitluse kahjustus, südamekahjustus, maksatalitluse häire, kes võtavad diureetikume ja eakatel patsientidel. Nendel patsientidel tuleb jälgida neerutalitlust (vt lõik 4.3).

#### *Kardiovaskulaarsed ja tserebrovaskulaarsed toimed*

Hüpertensiooni ja/või kerge kuni mõõduka südame paispuudulikkuse anamneesiga patsiente peab jälgima ja nõustama, sest seoses MSPVA-raviga on kirjeldatud vedelikupeetust ja turseid.

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed näitavad, et diklofenaki kasutamine, eeskätt suurtes annustes (150 mg ööpäevas) ja pikka aega, võib olla seotud arteriaalsete trombootiliste sündmuste (nt müokardiinfarkt või insult) riski vähese suurenemisega.

Kontrollimatu hüpertensiooni, südame paispuudulikkuse, südame kindlakstehtud isheemiatõve, perifeersete arterite haiguse ja/või tserebrovaskulaarse haigusega patsiente tohib diklofenakiga ravida ainult pärast hoolikat kaalumist. Sarnaselt tuleb kaaluda enne pikaajalise ravi alustamist kardiovaskulaarsete riskiteguritega (sh hüpertensioon, hüperlipideemia, suhkurtõbi, suitsetamine) patsientidel.

#### *Seedetrakti toimed*

Seedetrakti verejooksust, haavandist või perforatsioonist, mis võivad olla fataalsed, on teatatud kõigi MSPVA-de kasutamisel mis tahes ajahetkel ravi jooksul, koos hoiatavate sümptomite või varem esinenud tõsiste seedetrakti häiretega või ilma nendeta.

Seedetrakti verejooksu, haavandumise või perforatsiooni risk on suurem suuremate MSPVA-de annuste korral, haavandi anamneesiga patsientidel, eriti kui see on tüsistunud verejooksu või perforatsiooniga (vt lõik 4.3), ja eakatel. Need patsiendid peavad alustama ravi väikseima olemasoleva annusega.

Seedetrakti toksilisuse anamneesiga patsiendid, eriti eakad, peavad teatama kõigist ebataavalisest abdominaalsetest sümptomitest (eriti seedetrakti verejooksust), iseäranis kui need ilmnevad ravi algul.

Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kes saavad samal ajal ravimeid, mis võivad suurendada haavandumise või verejooksu riski, nagu suukaudsed kortikosteroidid, antikoagulandid, nagu varfariin, selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid või antitrombotsütaarsed ravimid, nagu aspiriin (vt lõik 4.5).

Kui Dicloprami saavatel patsientidel tekib gastrointestinaalne verejooks või haavandumine, tuleb ravi katkestada.

MSPVA-sid tuleb manustada ettevaatusega patsientidele, kellel on anamneesis seedetrakti haigusi (haavandiline koliit, Crohni tõbi), sest need seisundid võivad ägeneda (vt lõik 4.8).

MSPVA-d, sealhulgas diklofenak, võivad olla seotud gastrointestinaalse anastomoosi lekke riski suurenemisega. Diklofenaki kasutamisel pärast gastrointestinaalseid operatsioone on soovitatav põhjalik meditsiiniline järelevalve ja ettevaatus.

#### *Süsteemne erütematoosluupus (SEL) ja segatüüpi sidekoehaigus*

Süsteemse erütematoosluupusega (SEL) ja segatüüpi sidekoehaigusega patsientidel võib esineda aseptilise meningiidi suurenenud tekkerisk (vt lõik 4.8).

#### *Dermatoloogiline toime*

Väga harva on seoses MSPVA-de kasutamisega teatatud tõsistest, mõnel juhul fataalsetest nahareaktsioonidest, sealhulgas eksfoliatiivsest dermatiidist, Stevensi-Johnsoni sündroomist ja epidermise toksilisest nekrolüüsist (vt lõik 4.8). Patsientide risk nimetatud reaktsioonide tekkeks on suurim ravi alguses: enamikul juhtudest tekib reaktsioon esimese ravikuu jooksul. Esimeste nahalööbe, limaskesta kahjustuste või muude ülitundlikkuse nähtude ilmnemisel tuleb Dicloprami manustamine katkestada.

### *Naiste viljakus*

Dicloprami kasutamine võib kahjustada naiste viljakust ega ole soovitatav rasestuda soovivatel naistel.

Naistel, kellel esinevad raskused rasestumisel või keda uuritakse viljatuse tõttu, tuleb mõelda Dicloprami kasutamise lõpetamisele.

### *Hematoloogilised toimed*

Nagu teised MSPVA-d, võib ka Diclopram pöördvalt inhibeerida trombotsüütide agregatsiooni.

### Omeprasool

Ükskõik milliste hoiatavate sümptomite (näiteks seletamatu märkimisväärne kehakaalu langus, korduv oksendamine, neelamishäire, veriokse või veriroe) ilmnemisel ja maohaavandi kahtlusel või olemasolul tuleb välistada pahaloomuline protsess, sest ravi võib sümptomeid leevendada ja diagnoosi edasi lükata.

Atasanaviiri manustamine koos prootonpumba inhibiitoritega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5). Kui atasanaviiri kombinatsiooni prootonpumba inhibiitoriga peetakse vältimatuks, on soovitatav patsiendi tähelepanelik kliiniline jälgimine (nt viiruskoormus) ja samal ajal atasanaviiri annuse suurendamine 400 milligrammini koos 100 mg ritonaviiriga; omeprasooli annust 20 mg ei tohi ületada.

Nagu teiste hapet blokeerivate ravimite puhul, võib ka omeprasool vähendada B<sub>12</sub>-vitamiini (tsüanokobalamiin) imendumist hüpo- või aklorhüüdrria tõttu. Seda tuleb pikaajalisel ravil arvestada patsientidel, kellel on varud organismis vähenenud või kui on risk B<sub>12</sub> vitamiini vähenenud imendumiseks.

Omeprasool on CYP2C19 inhibiitor. Omeprasooliga ravi alustamisel või lõpetamisel tuleb arvestada võimalikke koostoimeid CYP2C19 vahendusel metaboliseeruvate ravimitega. Klopidoogreeli ja omeprasooli vahel on täheldatud koostoimet (vt lõik 4.5). Selle koostoime kliiniline tähtsus ei ole teada. Ettevaatusabinõuna tuleb vältida omeprasooli ja klopidoogreeli samaaegset kasutamist.

Raskest hüpomagneesemiast on teatatud patsientidel, keda raviti prootonpumba inhibiitoritega (PPI-d), nagu omeprasool, vähemalt kolme kuu jooksul ja enamikul juhtudest aasta jooksul. Esineda võivad hüpomagneesemia tõsised ilmingud, nagu väsimus, tetaania, deliirium, krampid, peeringlus ja vatsakeste arütmia, kuid nähud võivad alata hiilivalt ning jääda tähelepanuta. Enamikul mõjutatud patsientidel paranes hüpomagneesemia pärast magneesiumi asendamist ja ravi lõpetamist PPI-dega. Eeldatavat pikaajalist ravi vajavatel patsientidel või neil, kes võtavad PPI-sid koos digoksiini või hüpomagneesemiat põhjustada võivate ravimitega (näiteks diureetikumid), peavad tervishoiutöötajad kaaluma magneesiumisisalduse mõõtmist veres enne ravi alustamist PPI-dega ja korrapäraselt ravi ajal.

Prootonpumba inhibiitorite kasutamisel, eriti suurtes annustes ja pikka aega (> 1 aasta), võib mõõdukalt suureneda puusa-, randmeluude ja lülisamba murdude risk, peamiselt eakatel või muude teadaolevate riskitegurite olemasolul. Vaatlusuuringud näitavad, et prootonpumba inhibiitorid võivad suurendada üldist luumurdude riski 10...40% võrra. Oma osa selles võib olla muudel riskiteguritel. Osteoporoosi riskiga patsientide ravi peab toimuma kehtivate kliiniliste ravijuhiste kohaselt ning nad peavad tarvitama piisavalt D-vitamiini ja kaltsiumi.

### *Naha subakuutne erütematoosne luupus*

Prootonpumba inhibiitoreid seostatakse väga harva naha subakuutse erütematoosse luupuse juhtudega. Kahjustuste ilmnemisel, eelkõige päikese eest katmata nahapiirkondadel, ja kui kaasneb artralgia, peab patsient pöörduma viivitamata tervishoiutöötaja poole, kes peab kaaluma Dicloprami kasutamise katkestamist. Naha subakuutse erütematoosse luupuse teke pärast varasemat ravi prootonpumba inhibiitoriga võib suurendada naha erütematoosse luupuse tekke riski teiste prootonpumba inhibiitorite kasutamisel.

Ravi prootonpumba inhibiitoritega võib vähesel määral suurendada riski seedetrakti infektsioonide tekkeks, nagu *Salmonella* ja *Campylobacter* (vt lõik 5.1).

Nagu iga pikaajalise ravi korral, peab patsiente regulaarselt jälgima, eriti kui ravi kestab üle 1 aasta.

#### *Mõju laboratoorsetele analüüsidele*

Suurenenud kromogranin A (CgA) sisaldus võib segada neuroendokriinsete kasvajat uurimist. Selle mõju vältimiseks tuleb ravi omeprasooliga lõpetada vähemalt 5 päeva enne CgA mõõtmisi (vt lõik 5.1). Kui CgA ja gastriini sisaldus ei ole pärast esmast mõõtmist referentsvahemikku langenud, tuleb mõõtmist korrata 14 päeva pärast ravi lõpetamist prootonpumba inhibiitoriga.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### Diklofenak (MSPVA)

*Muud analgeetikumid, sh tsüklooksügenaas-2 selektiivsed inhibiitorid:* vältige kahe või enama MSPVA (sealhulgas aspiriin) samaaegset kasutamist, sest see võib suurendada kõrvaltoimete riski (vt lõik 4.4).

*Diureetikumid ja antihüpertensiivsed ravimid:* võib esineda diureetilise ja antihüpertensiivse toime vähenemine.

Sellist kombinatsiooni tuleb manustada ettevaatlikult ja tuleb jälgida patsientide, eriti eakate, vererõhku. Patsiendid peavad olema piisavalt hüdreeritud ja nende neerutalitlust tuleb jälgida pärast kaasuva ravi alustamist ja seejärel perioodiliselt. Seda eriti patsientidel, kes saavad diureetikume ja AKE inhibiitoreid, nefrotoksilisuse suurenenud riski tõttu.

Diureetikumid võivad suurendada MSPVA-de nefrotoksilisust. Samaaegne ravi kaaliumi säästvate diureetikumidega võib olla seotud seerumi suurenenud kaaliumisisaldusega, mistõttu tuleb jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

*Digoksiin:* võib esineda digoksiini plasmakontsentratsiooni suurenemine, seetõttu on soovitatav seerumi digoksiinisisalduse jälgimine.

*Südameglükosiidid:* MSPVA-d võivad süvendada südamepuudulikkust, vähendada GFR-i (*Glomerular Filtration Rate*, glomerulaarfiltratsiooni kiirus) ja suurendada glükosiidide sisaldust plasmas.

*Liitium:* võib esineda liitiumi eritumise vähenemine ja soovatakse jälgida seerumi liitiumisisaldust.

*Metotreksaat:* tuleb olla ettevaatlik, kui MSPVA-sid ja metotreksaati manustatakse 24 tunni jooksul.

Diklofenak võib inhibeerida metotreksaadi tubulaarset renaalset kliirensit, suurendades seeläbi metotreksaadisisaldust, mis põhjustab toksilisust.

*Tsüklosporiin:* esineb suurenenud nefrotoksilisuse risk, mistõttu diklofenakki tuleb manustada väiksemates annustes kui need, mida oleks manustatud tsüklosporiini mittedaavate patsientidele.

*Mifepristoon:* MSPVA-sid ei tohi kasutada 8...12 päeva pärast mifepristooni manustamist, sest MSPVA-d võivad mifepristooni toimet nõrgendada.

*Kortikosteroidid:* suurenenud risk seedetrakti haavandi või verejooksu tekkeks (vt lõik 4.4).

*Antikoagulandid ja antitrombotsütaarsed ravimid:* tuleb olla ettevaatlik, sest samaaegne manustamine võib suurendada verejooksu riski (vt lõik 4.4). Kuigi kliinilised uuringud ei tundu viitavat sellele, et diklofenak mõjutaks antikoagulantide toimet, on teateid suurenenud verejooksu tekkeriski kohta patsientidel, kes said samal ajal diklofenakki ja antikoagulante. Seetõttu on soovitatav selliseid patsiente tähelepanelikult jälgida.

*Kinoloonantibiootikumid:* loomkatsete andmed viitavad sellele, et MSPVA-d võivad suurendada

kinoloonantibiootikumidega seotud krampide tekkeriski. MSPVA-sid ja kinoloone võtvatel patsientidel võib esineda suurenenud krampide tekkerisk.

*Selektiivsed serotonini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d):* suurenenud oht seedetrakti verejooksu tekkeks (vt lõik 4.4).

*Takroliimus:* MSPVA-de manustamisel koos takroliimusega on võimalik suurem nefrotoksilisuse risk.

*Zidovudiin:* MSPVA-de manustamisel koos zidovudiiniga on suurenenud hematoloogilise toksilisuse risk. On tõendeid hemartroosi ja hematoomi riski suurenemisest HIV(+) hemofiiliahaigetel, keda ravitakse samal ajal zidovudiini ja ibuprofeeniga.

*Fenütoiin:* fenütoiini plasmakontsentratsiooni jälgimine on soovitatav eeldatava fenütoiinisalduse suurenemise tõttu.

*Kolestipool ja kolestüramiin:* need ained võivad põhjustada imendumise viivitust või vähenemist ja seetõttu soovitatakse diklofenakki manustada vähemalt üks tund enne või 4...6 tundi pärast kolestipooli/kolestüramiini manustamist.

*Tugevad CYP2C9 inhibiitorid:* diklofenaki määramisel koos tugevate CYP2C9 inhibiitoritega (nagu sulfiinpüraasoon ja vorikonasool) soovitatakse olla ettevaatlik, sest see võib põhjustada diklofenaki plasmakontsentratsiooni ja ekspositsiooni olulist suurenemist diklofenaki ainevahetuse pärssimise tõttu.

*Diabeedivastased ravimid:* kliinilistes uuringutes on näidatud, et diklofenakki võib anda koos suukaudsete diabeedivastaste ravimitega, ilma et see mõjutaks nende kliinilist toimet. Siiski on olnud üksikuid teateid nii hüperglükeemilistest kui ka hüperglükeemilistest toimetest, mis nõudsid diabeedivastaste ravimite annuse muutmist ravi ajal diklofenakiga. Seetõttu on kaasuva ravi ajal ettevaatusabinõuna soovitatav vere glükoosisisalduse jälgimine.

## Omeprasool

### Omeprasooli toimed teiste toimeainete farmakokineetikale

#### Toimeained, mille imendumine sõltub pH-st

Maohappesuse vähenemine ravi ajal omeprasooliga võib suurendada või vähendada mao pH-st sõltuva imendumisega toimeainete imendumist.

#### *Nelfinaviir, atasanaviir*

Nelfinaviiri ja atasanaviiri sisaldus plasmas väheneb manustamisel koos omeprasooliga.

Omeprasooli ja nelfinaviiri samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Omeprasooli (40 mg üks kord ööpäevas) samaaegne manustamine vähendas keskmist nelfinaviiri ekspositsiooni ligikaudu 40% ja keskmise farmakoloogiliselt aktiivse metaboliidi M8 ekspositsioon vähenes ligikaudu 75...90%. Koostoimed võivad hõlmata ka CYP2C19 inhibeerimist.

Omeprasooli manustamine koos atasanaviiriga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Omeprasooli (40 mg üks kord ööpäevas) ja atasanaviiri 300 mg / ritonaviiri 100 mg koosmanustamine tervetele vabatahtlikele põhjustas atasanaviiri ekspositsiooni vähenemise 75%. Atasanaviiri annuse suurendamine 400 mg-ni ei kompenseerinud omeprasooli mõju atasanaviiri ekspositsioonile. Omeprasooli (20 mg üks kord ööpäevas) ja atasanaviiri 400 mg / ritonaviiri 100 mg koosmanustamine tervetele vabatahtlikele põhjustas atasanaviiri ekspositsiooni vähenemise ligikaudu 30% võrra, võrreldes atasanaviiri 300 mg / ritonaviiri 100 mg annustamisega üks kord ööpäevas.

#### *Digoksiin*

Samaaegne ravi omeprasooli (20 mg ööpäevas) ja digoksiiniga suurendas digoksiini biosaadavust tervetel isikutel 10% võrra. Digoksiini toksilisusest on teatatud harva. Siiski peab olema ettevaatlik,

kui eakatele patsientidele manustatakse omeprasooli suures annuses. Sel juhul tuleb digoksiini plasmakontsentratsiooni sagedamini jälgida.

#### *Klopidogreel*

Kliinilises ristuuringus manustati klopidogreeli (300 mg küllastusannus, millele järgnes 75 mg ööpäevas) üksi ja koos omeprasooliga (80 mg samal ajal klopidogreeliga) viie päeva jooksul. Kui klopidogreeli ja omeprasooli manustati koos, vähenes ekspositsioon klopidogreeli aktiivsele metaboliidile 46% (1. päeval) ja 42% (5. päeval). Kui klopidogreeli ja omeprasooli manustati koos, vähenes keskmine trombotsüütide agregatsiooni inhibeerimine 47% võrra (24 tunni järel) ja 30% võrra (5. päeval). Teises uuringus näidati, et klopidogreeli ja omeprasooli manustamine erinevatel aegadel ei hoidnud ära nende koostoimet, mille põhjuseks on tõenäoliselt omeprasooli inhibeeriv toime CYP2C19-le. Vaatlus- ja kliinilistest uuringutest on saadud vasturääkivaid andmeid sellise farmakokineetilise/farmakodünaamilise koostoime kliinilise tähtsuse kohta olulistele kardiovaskulaarsetele sündmustele. Ettevaatusabinõuna ei ole soovitatav omeprasooli koos klopidogreeliga kasutada (vt lõik 4.4).

#### *Teised toimeained*

Posakonasooli, erlotiniibi, ketokonasooli ja itrakonasooli imendumine väheneb oluliselt ning seega võib kliiniline efektiivsus väheneda. Omeprasooli kooskasutamist posakonasooli ja erlotiniibiga tuleb vältida.

#### CYP2C19 poolt metaboliseeritavad toimeained

Omeprasool on mõõdukas CYP2C19 inhibiitor, mis on peamine omeprasooli metaboliseeriv ensüüm. Seega võib samuti CYP2C19 poolt metaboliseeritavate samal ajal manustatavate toimeainete metabolism olla aeglustunud ja nende süsteemne ekspositsioon suurenenud. Sellised ravimid on näiteks R-varfariin ja teised K-vitamiini antagonistid, tsilostasool, diasepaam ja fenütoin.

#### *Tsilostasool*

40 mg omeprasooli manustamine ristuuringus tervetele isikutele suurendas tsilostasooli  $C_{max}$ -i ja AUC-d vastavalt 18% ja 26% võrra ning ühel selle aktiivsel metaboliidil vastavalt 29% ja 69%.

#### *Fenütoin*

Fenütoini plasmakontsentratsiooni jälgimine on soovitatav kahe esimese nädala jooksul pärast ravi alustamist omeprasooliga ning kui fenütoini annust kohandatakse, tuleb omeprasoolravi lõpetamisel jälgida fenütoinisisaldust ja annust kohandada.

#### Teadmata mehhanism

#### *Sakvinaaviir*

Omeprasooli koosmanustamine sakvinaaviiri/ritonaviiriga põhjustas sakvinaaviiri plasmakontsentratsiooni suurenemise ligikaudu 70% võrra, mida HIV infektsiooniga patsiendid talusid hästi.

#### *Takroliimus*

On teatatud, et omeprasooli samaaegne manustamine suurendab takroliimuse seerumisisaldust. Takroliimuse kontsentratsioone ja neerutalitlust (kreatiini kliirens) tuleb tähelepanelikumalt jälgida ning vajaduse korral takroliimuse annust kohandada.

#### *Metotreksaat*

Mõnedel patsientidel on teatatud metotreksaadisisalduse suurenemisest, kui metotreksaati manustati koos prootonpumba inhibiitoritega. Metotreksaadi suurte annuste manustamisel võib osutada vajalikuks kaaluda omeprasooli manustamise ajutist katkestamist.

#### Teiste toimeainete toimed omeprasooli farmakokineetikale

#### CYP2C19 ja/või CYP3A4 inhibiitorid

Et omeprasooli metaboliseerivad CYP2C19 ja CYP3A4, võivad toimeained, mis teadaolevalt



inhibeerivad CYP2C19 või CYP3A4 (nt klaritromütsiin ja vorikonasool), omeprasooli metabolismi kiirust vähendades põhjustada omeprasoolisisalduse suurenemist seerumis. Samaaegne ravi vorikonasooliga põhjustas omeprasooli ekspositsiooni suurenemise rohkem kui kaks korda. Et omeprasooli suured annused on hästi talutavad, ei ole omeprasooli annuse kohandamine tavaliselt vajalik. Siiski tuleb annuse kohandamist kaaluda raske maksakahjustusega patsientidel ja juhul, kui on näidustatud pikaajaline ravi.

#### CYP2C19 ja/või CYP3A4 indutseerijad

Toimeained, mis teadaolevalt indutseerivad CYP2C19 või CYP3A4 või mõlemat (nagu rifampitsiin ja naistepuna), võivad omeprasooli metabolismi kiirust suurendades põhjustada omeprasoolisisalduse vähenemist seerumis.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Diklofenak

#### *Rasedus*

Prostaglandiini sünteesi inhibeerimine võib ohustada rasedust ja/või embrüo/loote arengut. Epidemioloogiliste uuringute andmed viitavad, et prostaglandiini sünteesi inhibiitorite kasutamine raseduse varases perioodis suurendab raseduse katkemise ja südame väärarendite ning gastroksiisi ohtu. Kardiovaskulaarsete väärarendite absoluutne risk suurenes vähem kui 1%-lt kuni 1,5%-ni. Arvatakse, et risk suureneb annuse suurenedes ja ravi pikenedes. Loomadel on prostaglandiini sünteesi inhibiitori manustamine põhjustanud tiinuse katkemise suurenenud riski implantatsiooni eel ja selle järel, samuti loote/embrüo hukkumist.

Lisaks on teatatud erinevate väärarendite, sealhulgas kardiovaskulaarsete väärarendite, esinemissageduse suurenemisest loomadel, kellele prostaglandiini sünteesi inhibiitoreid manustati organogeneesi perioodil. Raseduse esimese ja teise trimestri ajal võib diklofenakki manustada ainult äärmise vajaduse korral. Kui diklofenakki kasutatakse naisel, kes soovib rasestuda, või raseduse esimesel ja teisel trimestril, tuleb kasutada võimalikult väikest annust ning võimalikult lühiajaliselt.

Raseduse kolmandal trimestril võivad kõik prostaglandiini sünteesi inhibiitorid põhjustada lootel:

- kardiopulmonaalset toksilisust (koos arterioosjuha enneaegse sulgumise ja pulmonaalhüpertensiooni kujunemisega);
- neerutalitluse häiret, mis võib viia neerupuudulikkuse ja oligohüdrarnioosi tekkele.

emal ja vastsündinul, raseduse lõpus:

- antiagregeerivat toimet, mis võib esineda isegi väga väikeste annuste puhul ja võib pikendada veritsusaega;
- emakakontraktsioonide pärssimist, mis võib viia sünnituse edasilükkumise või pikenedeni.

Seetõttu on Diclopram raseduse kolmanda trimestri ajal vastunäidustatud.

#### *Imetamine*

Seni olemasolevates piiratud uuringute kohaselt imenduvad MSPVA-d rinnapiima väga väikestes kogustes. Võimalusel tuleb MSPVA-de kasutamist imetamise ajal vältida.

#### *Fertiilsus*

Vt lõik 4.4.

### Omeprasool

#### *Rasedus*

Kolme prospektiivse epidemioloogilise uuringu tulemused (enam kui 1000 eksponeeritud lõpptulemusega) ei näidanud omeprasooli soovimatuid toimeid rasedusele ega loote/vastsündinu tervisele. Omeprasooli võib raseduse ajal kasutada.

#### *Imetamine*

Omeprasool eritub rinnapiima, kuid raviannuste kasutamisel ei mõjuta see tõenäoliselt last.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kõrvaltoimed, nagu pearinglus, unisus, väsimus ja nägemishäired, vertigo, uimasus või muud kesknärvisüsteemi häired on võimalikud pärast MSPVA-de võtmist. Pärast omeprasooli võtmist võivad esineda pearinglus ja nägemishäired (vt lõik 4.8). Kõrvaltoimete esinemisel ei tohi patsiendid juhtida autot ega töötada masinatega.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Diklofenak

Tõsiste kõrvaltoimete esinemisel tuleb ravi Diclopramiga katkestada.

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed on seotud seedetraktiga.

Allolevas tabelis on kokku võetud kõrvaltoimed diklofenaki kliinilistest uuringutest ja epidemioloogilistest andmetest.

Kõrvaltoimete esinemissageduse klassifitseerimiseks on kasutatud alljärgnevat termineid:

väga sage ( $\geq 1/10$ );

sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ );

aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ );

harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ );

väga harv ( $< 1/10\ 000$ );

teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Sagedus
Vere ja lümfisüsteemi häired	Leukopeenia, neutropeenia, trombotsütopeenia, hemolüütiline aneemia, aplastiline aneemia, agranulotsütoos.	Väga harv
Immuunsüsteemi häired	Mittespetsiifilised allergilised reaktsioonid, anafülaktoidsed reaktsioonid (sh hüpotensioon ja šokk) ja anafülaksia. Hingamisteede reaktiivsus, mis hõlmab astmat, astma süvenemist, bronhospasmi ja düspnoed.	Harv
	Angioödeem, angioneurotiline ödeem (sh näoturse).	Väga harv
Psühhiaatrilised häired	Depressioon, desorientatsioon, unetus, ärrituvus, psühhootilised reaktsioonid, luupainajad.	Väga harv
Närvisüsteemi häired	Peavalu, pearinglus.	Sage
	Unisus.	Harv
	Mäluhäire, paresteesia, aseptiline meningiit (eriti olemasolevate autoimmuunhäiretega, nagu erütematoosluupus, segatüüpi sidekoehaigus, patsientidel) sümptomitega, nagu kaela jäikus, peavalu, iiveldus, oksendamine, palavik või desorienteeritus. Segasus, hallutsinatsioonid, halb enesetunne, väsimus ja unisus, maitsehäired, treemor, krambid, ärevus, tserebrovaskulaarne sündmus.	Väga harv
Silma kahjustused	Nägemishäired (hägune nägemine), kahelinägemine, nägemisnärvide neuriit.	Väga harv
Kõrva ja labürindi kahjustused	Vertigo.	Sage
	Kuulmise halvenemine, tinnitus.	Väga harv
Südame häired	Turse.	Harv
	Hüpertensioon, vaskuliit, südamepekslemine, rinnavalgu, südamepuudulikkus.	Väga harv
	Kounise sündroom.	Teadmata

Vaskulaarsed häired	Arteriaalsete trombootiliste sündmuste (nt müokardi infarkt või insult) tekkeriski väike tõus.	Väga harv
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Astma (sh düspnoe).	Harv
	Pneumoniit.	Väga harv
Seedetrakti häired	Iiveldus, oksendamise, kõhulahtisus, düspepsia, kõhuvalu, kõhupuhitus, anoreksia.	Sage
	Gastriit, veriokse, hemorraagiline kõhulahtisus, veriroe, gastrointestinaalne haavand (koos verejooksu või perforatsiooniga või ilma), peptilised haavandid, perforatsioon või gastrointestinaalne verejooks, mõnikord fataalne, eriti eakatel.	Harv
	Koliidi ja Crohni tõve süvenemine, kõhukinnisus, haavandiline stomatiit, glossiit, söögitoru häire, membraanitaolised soolestriktuurid, pankreatiit.	Väga harv
	Isheemiline koliit.	Teadmata
Maksa ja sapiteede häired	Transaminaaside aktiivsuse tõus.	Sage
	Ikterus, normist erinev maksatalitus, hepatiit (isoleeritud juhtudel fulminantne).	Harv
	Maksanekroos, maksapuudulikkus.	Väga harv
Naha ja nahaaluskoehaigused	Lööve.	Sage
	Urtikaaria.	Harv
	Valgustundlikkus, nahalööbed, bulloossed lööbed, ekseem, multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, epidermise toksiline nekrolüüs (Lyelli sündroom), juuste väljalangemine, eksfoliatiivne dermatiit, purpura, allergiline purpura, sügelus.	Väga harv
Neerude ja kuseteede häired	Nefrotoksilisus erinevates vormides, sh interstitsiaalne nefriit, proteinuuria, neerude papillaarne nekroos, nefrootiline sündroom, äge neerupuudulikkus, muutused kuseteede analüüsides (nt hematuuria).	Väga harv

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed näitavad, et diklofenaki kasutamisega, eriti suurtes annustes (150 mg ööpäevas) ja pikka aega, on seotud arteriaalsete trombootiliste sündmuste (nt müokardiinfarkt või insult) suurenenud risk (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### Omeprasool

Kõige sagedamad kõrvaltoimed (1...10%-l patsientidest) on peavalu, kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõhupuhitus ja iiveldus/oksendamine.

Järgnevaid kõrvaltoimeid on täheldatud või on nende esinemist kahtlustatud omeprasooli kliiniliste uuringute programmis ja ravimi turuletulekujärgsel perioodil. Ükski kõrvaltoimetest ei olnud annusest sõltuv. Allpool toodud kõrvaltoimed on esitatud esinemissageduse ja organsüsteemi klassi alusel. Kõrvaltoimete sagedus on määratletud järgmiste kategooriate alusel: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ) väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Sagedus
Vere ja lümfisüsteemi häired	Leukopeenia, trombotsütopeenia.	Harv
	Agranulotsütoos, pantsütopeenia.	Väga harv
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkusreaktsioonid, nt palavik, angioödeem ja anafülaktiline reaktsioon/šokk.	Harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüponatreemia.	Harv
	Hüpomagneseemia, raske hüpomagneseemia võib põhjustada hüpokaltseemiat.	Teadmata

Psühhiaatrilised häired	Unetus.	Aeg-ajalt
	Agiteeritus, segasus, depressioon.	Harv
	Agressiivsus, hallutsinatsioonid.	Väga harv
Närvisüsteemi häired	Peavalu.	Sage
	Pearinglus, paresteesia, unisus.	Aeg-ajalt
	Maitsetundlikkuse häired.	Harv
Silma kahjustused	Hägustunud nägemine.	Harv
Kõrva ja labürindi kahjustused	Vertigo.	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Bronhospasm.	Harv
Seedetrakti häired	Kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõhupuhitus, iiveldus/oksendamine, maopõhja näärmete polüübid (healoomulised).	Sage
	Suukuivus, stomatiit, seedetrakti kandidiaas.	Harv
	Mikroskoopiline koliit.	Teadmata
Maksa ja sapiteede häired	Maksaensüümide aktiivsuse tõus.	Aeg-ajalt
	Hepatiit koos ikterusega või ilma.	Harv
	Maksapuudulikkus, entsefalopaatia eelnevalt olemasoleva maksahaigusega patsientidel.	Väga harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Dermatiit, sügelus, lööve, urtikaaria.	Aeg-ajalt
	Alopeetsia, valgustundlikkus.	Harv
	Multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, epidermise toksiline nekrolüüs.	Väga harv
	Naha subakuutne erütematoosne luupus (vt lõik 4.4).	Teadmata
Neerude ja kuseteede häired	Interstitsiaalne nefriit.	Harv
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Puusa-, randmeluu või lülisamba murd.	Aeg-ajalt
	Artralgia, müalgia.	Harv
	Lihasnõrkus.	Väga harv
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Günekomastia.	Väga harv
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Halb enesetunne, perifeerne turse.	Aeg-ajalt
	Suurenenud higistamine.	Harv

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### Diklofenak

#### *Sümptomid*

Sümptomite hulka kuuluvad peavalu, iiveldus, oksendamine, ülakõhu valu, gastrointestinaalne verejooks, harva kõhulahtisus, desorienteeritus, erutus, kooma, unisus, peeringlus, tinnitus, minestamine ja mõnikord krampid. Olulise mürgistuse korral on võimalikud äge neerupuudulikkus ja maksakahjustus.

#### *Ravi*

MSPVA-dest tingitud ägeda mürgistuse ravi koosneb toetavatest ja sümptomaatilistest meetmetest. Ühe tunni jooksul pärast potentsiaalselt toksilise koguse allaneelamist tuleb kaaluda aktiivsõe kasutamist. Alternatiivselt tuleb täiskasvanutel ühe tunni jooksul pärast potentsiaalselt toksilise koguse allaneelamist kaaluda maoloputust.

Tuleb tagada hea uriinieritus.

Hoolikalt tuleb jälgida maksa- ja neerutalitlust.

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida vähemalt neli tundi pärast potentsiaalselt toksiliste koguste allaneelamist.

Sagedasi või kauakestvaid krampe tuleb ravida intravenoosse diasepaamiga.

Muud meetmed võivad olla näidustatud vastavalt patsiendi kliinilisele seisundile. Spetsiifilised ravimeetodid, nagu forsseeritud diurees, dialüüs või hemoperfusioon ei aita tõenäoliselt MSPVA-sid eemaldada nende ulatusliku plasmavalkudega seondumise ja ulatusliku metabolismi tõttu.

Toetavaid meetmeid ja sümptomaatilist ravi tuleb kasutada tüsistuste korral, nagu hüpotensioon, neerupuudulikkus, krambid, gastrointestinaalsed häired ja hingamise pärssumine.

### Omeprasool

Teave omeprasooli üleannustamise mõju kohta inimesel on piiratud. Kirjanduses on kirjeldatud annuseid kuni 560 mg ja on üksikjuhtudel teatatud suukaudsetest üksikannustest kuni 2400 mg omeprasooli (120 korda suurem tavapärasest soovitatavast kliinilisest annusest). Sümptomitena on kirjeldatud iiveldust, oksendamist, pearinglust, kõhuvalu, kõhulahtisust ja peavalu. Üksikjuhtudel on esinenud ka apaatiat, depressiooni ja segasusseisundit.

Kirjeldatud sümptomid on olnud mööduvad ja tõsistest tagajärgedest ei ole teatatud. Eliminatsiooni kiirus oli suurenenud annustega muutumatu (esimest järku kineetika). Ravi on vajadusel sümptomaatiline.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: äädikhappe derivaadid ja sarnased ained  
ATC-kood: M01AB55 (diklofenak, kombinatsioonid)

#### Diklofenak

Diklofenak on väljendunud analgeetiliste/põletikuvastaste omadustega mittesteroidne ravim. See on prostaglandiini süntetaasi (tsüklooksügenaasi) inhibiitor.

#### Omeprasool

##### Toimemehhanism

Omeprasool on kahe enantiomeeri ratseemiline segu, mis vähendab maohappe sekretsiooni täpselt sihitud toimemehhanismi kaudu. See on parietaalraku happepumba spetsiifiline inhibiitor. See toimib kiiresti ja manustamisel üks kord ööpäevas hoiab maohappe sekretsiooni pöörduva inhibeerimise kaudu kontrolli all.

Omeprasool on nõrk alus, mis kontsentreeritakse ja konverteeritakse aktiivsesse vormi parietaalraku intratsellulaarsete kanalikeste happelises keskkonnas, kus ravim inhibeerib ensüümi H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPaasi ehk happepumpa. Toime maohappe tekkimise viimasele etapile on annusest sõltuv ja pakub äärmiselt efektiivset nii basaalse happesekretsiooni kui ka stimuleeritud happesekretsiooni inhibeerimist sõltumata stiimulist.

##### Farmakodünaamilised toimed

Kõik täheldatud farmakodünaamilised toimed on seletatavad omeprasooli toimega happesekretsioonile.

##### Toime maohappe sekretsioonile

Omeprasooli suukaudne annustamine üks kord ööpäevas võimaldab kiiresti ja tõhusalt inhibeerida päevast ning öist maohappe sekretsiooni; maksimaalne toime saavutatakse nelja ravipäeva jooksul. 20 mg omeprasooli toimel saavutatakse kaksteistsõrmiksoole haavandiga patsientidel mao happesuse vähenemine keskmiselt 80% ulatuses 24 tunniks, kusjuures keskmine maksimaalse happesekretsiooni vähenemine pärast pentagastriini stimulatsiooni on 24 tundi pärast annustamist ligikaudu 70%.

Suukaudsel 20 mg omeprasooli manustamisel püsib kaksteistsõrmiksoole haavandiga patsientidel maosisene pH  $\geq 3$  keskmiselt 17 tundi 24-tunnisest perioodist.

Happesekretsiooni ja mao happelisuse vähenemise tulemusena vähendab/normaliseerib omeprasool gastroösofagealse reflukshaigusega patsientidel annusest sõltuvalt söögitoru kokkupuudet happega.

Happesekretsiooni pärssimine on seotud omeprasooli plasmakontsentratsiooni ja aja kõveraalse pindalaga (AUC), kuid mitte tegeliku plasmakontsentratsiooniga konkreetsel ajahetkel.

Ravi ajal omeprasooliga ei ole tahhüülaksiat kirjeldatud.

#### *Muud happe inhibeerimisega seotud toimed*

Pikaajalise ravi korral on mõnevõrra sagedamini kirjeldatud mao glandulaarseid tsüste. Need muutused on happesekretsiooni märkimisväärse inhibeerimise füsioloogiline tagajärg, tsüstid on healoomulised ja näivad olevat pöörduvad.

Mao happesuse vähendamine prootonpumba inhibiitorite või muude vahenditega põhjustab seedetraktis normaalselt elunevate bakterite hulga suurenemist maos. Ravi mao happesust vähendavate ravimitega võib vähesel määral suurendada riski seedetrakti infektsioonide tekkeks, nagu *Salmonella* ja *Campylobacter*.

Seerumi gastriinisisaldus suureneb vastusena happe sekretsiooni vähenemisele seda pärssivate ravimite kasutamise ajal. CgA sisaldus suureneb samuti mao happesuse vähenemise tõttu. Suurenenud CgA sisaldus võib segada neuroendokriinsete kasvajate uurimist. Saadaolevad avaldatud tõendid soovitavad ravi prootonpumba inhibiitoritega lõpetada 5 päeva kuni 2 nädalat enne CgA mõõtmisi. See võimaldab PPI-ravi järel suurenenud CgA sisaldusel langeda referentsvahemikku.

Pikaajalise ravi ajal omeprasooliga on mõnedel patsientidel (nii lastel kui ka täiskasvanutel) täheldatud ECL-rakkude arvu suurenemist, mis on tõenäoliselt seotud seerumi gastriinisisalduse suurenemisega. Neid leide ei peeta kliiniliselt oluliseks.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Diklofenak

Diklofenaknaatrium imendub soolest kiiresti ja metaboliseerub esmasel maksapassaažil. Terapeutiline plasmakontsentratsioon tekib ligikaudu 1/2 tundi pärast diklofenaki manustamist. Aktiivne toimeaine on 99,7% ulatuses valkudega seotud ja terminaalsete eliminatsioonifaasi plasma poolväärtusaeg on 1...2 tundi. Ligikaudu 60% manustatud annusest eritub uriiniga metaboliitidena ja vähem kui 1% muutumatult. Ülejäänud annus eritub sapi kaudu metaboliseeritud vormis.

Pärast kiiret maopassaaži tagab diklofenaki gastroresistentsete pelletite komponent toimeaine kiire saadavuse vereringes. Toimeainet prolongeeritult vabastavad pelletid põhjustavad toimeaine viivitunud vabanemist, mis tähendab, et üks annus ööpäevas on tavaliselt piisav.

### Omeprasool

#### Imendumine

Omeprasool ja omeprasoolmagneesium on happetundlikud ning seetõttu manustatakse neid suu kaudu gastroresistentsete graanulitena kapslites või tablettides. Omeprasooli imendumine on kiire, maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse ligikaudu 1...2 tundi pärast annustamist. Omeprasooli imendumine toimub peensooles ja kestab tavaliselt 3...6 tundi. Koosmanustamine toiduga ei mõjuta biosaadavust. Omeprasooli ühekordse suukaudse annuse süsteemne saadavus (biosaadavus) on ligikaudu 40%. Pärast korduvat üks kord ööpäevas manustamist suureneb biosaadavus ligikaudu 60%-ni.

#### Jaotumine

Tervetel inimestel on omeprasooli jaotusruumala ligikaudu 0,3 l/kg kehamassi kohta. Omeprasool

seondub 97% ulatuses plasmavalkudega.

#### Biotransformatsioon

Omeprasool metaboliseerub täielikult tsütokroom P450 süsteemi (CYP) vahendusel. Suurem osa selle metabolismist sõltub polümorfelt ekspresseeritud CYP2C19-st, mis vastutab plasmas leiduva peamise metaboliidi hüdroksüomeprasooli tekkimise eest. Ülejäänud osa sõltub teisest spetsiifilisest isovormist CYP3A4-st, mis vastutab omeprasoolsulfooni tekkimise eest. Et omeprasoolil on suur afiinsus CYP2C19 suhtes, võib esineda konkureerivat inhibeerimist ja metaboolseid ravimite koostoimeid teiste CYP2C19 substraatidega. Kuid tulenevalt väikesest afiinsusest CYP3A4 suhtes ei ole omeprasoolil potentsiaali teiste CYP3A4 substraatide metabolismi inhibeerimiseks. Peale selle puudub omeprasoolil inhibeeriv toime peamistele CYP ensüümidele.

Ligikaudu 3%-l euroopiidse ja 15...20%-l aasia rassi esindajatest puudub funktsionaalne CYP2C19 ensüüm ning neid nimetatakse aeglasteks metaboliseerijateks. Nendel isikutel katalüüsib omeprasooli metabolismi tõenäoliselt peamiselt CYP3A4. Pärast korduvat 20 mg omeprasooli manustamist üks kord ööpäevas oli aeglastel metaboliseerijatel keskmine AUC 5...10 korda suurem kui neil, kellel oli olemas talitlev CYP2C19 ensüüm (kiired metaboliseerijad). Ka keskmised maksimaalsed plasmakontsentratsioonid olid 3...5 korda suuremad. Nendel leidudel ei ole omeprasooli annustamise seisukohalt tähtsust.

#### Eritumine

Omeprasooli eritumise poolväärtusaeg plasmas on tavaliselt alla ühe tunni nii pärast ühekordset kui ka korduvat suukaudset annustamist üks kord ööpäevas. Omeprasool eritatakse plasmast annustamiste vahel täielikult ja üks kord ööpäevas annustamise korral ei ole akumulatsioonitendentsi täheldatud. Ligikaudu 80% omeprasooli suukaudsest annusest eritatakse metaboliitidena uriiniga, ülejäänud roojaga, peamiselt sapisekretsiooni vahendusel.

Omeprasooli AUC suureneb korduva manustamise korral. Suurenemine sõltub annusest ning pärast korduvat manustamist muutub annuse ja AUC suhe mittelineaarseks. Selle ajast ja annusest sõltuvuse põhjuseks on esmase passaaži metabolismi ning süsteemse kliirensi vähenemine, mida tõenäoliselt põhjustab CYP2C19 ensüümi inhibeerimine omeprasooli ja/või selle metaboliitide (nt sulfooni) poolt.

Ühelgi metaboliidil ei ole leitud mingit toimet maohappe sekretsioonile.

#### Patsientide erirühmad

##### *Maksafunktsiooni kahjustus*

Omeprasooli metabolism maksakahjustusega patsientidel on häiritud, põhjustades AUC suurenemise. Üks kord ööpäevas manustamisel ei ole omeprasoolil ilmnenud kalduvust akumuleeruda.

##### *Neerufunktsiooni kahjustus*

Omeprasooli farmakokineetika, sealhulgas süsteemne biosaadavus ja eritumiskiirus ei muutu vähenenud neerutalitlusega patsientidel.

##### *Eakad*

Omeprasooli metabolismi kiirus on eakatel patsientidel (vanuses 75...79 aastat) veidi aeglustunud.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### Diklofenak

Puuduvad olulised prekliinilised andmed, mida ei ole juba kirjeldatud teistes ravimi omaduste kokkuvõtte osades.

#### Omeprasool

Omeprasooliga ravitud rottide kogu elutsükli kestnud uuringutes on täheldatud mao enterokromatiinsete (ECL) rakkude hüperplasiat ja kartsinoide. Need muutused on happe pärssimisest põhjustatud püsiva hüpergastrineemia tulemus. Sarnaseid leide on täheldatud pärast ravi H<sub>2</sub>-retseptori

antagonistide ja teiste prootonpumba inhibiitoritega ning pärast osalist fundektoomiat. Seega ei ole neid muutusi põhjustanud ühegi üksiku toimeaine otsene toime.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Kapsli sisu:

Mikrokristalliline tselluloos

Povidoon K25

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Metakrüülhappe-etüülakrüülhappe kopolümeer (1:1), tüüp A, neutraliseeritud (6 mol%) naatriumhüdrosiidiga

Propüleenglükool

Ammooniummetakrülaadi kopolümeer, tüüp A

Ammooniummetakrülaadi kopolümeer, tüüp B

Mannitool

Raske magneesiumkarbonaat

Hüdrosüpropüültselluloos (75...150 mPas/5% sol.)

Naatriumlaaurüülsulfaat

Hüpromelloos (6mPas)

Metakrüülhappe-etüülakrüülhappe kopolümeeri (1:1) 30% dispersioon (kuivaine)

Polüsorbaat 80

Trietüültsitraat

Talk

#### Kapsli kest:

Titaandioksiid (E171)

Punane raudoksiid E172

Kollane raudoksiid E172

Želatiin

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

HDPE pudel: 5 aastat.

Blister: 5 aastat.

#### **Kõlblikkusaeg pärast esmakordset avamist:**

HDPE pudel: 1 kuu

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Blister: Hoida temperatuuril kuni 30°C.

HDPE pudel: Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Valge HDPE pudel polüpropüleenist keeratava turvakorgiga (sisaldab kuivatusainet).

Originaalpakendis on 30 toimeainet modifitseeritud vabastavat kõvakapslit.

oPA-alumiinium-PVC / alumiiniumblister



Pakendis on 10, 20, 30, 50, 60, 100 toimeainet modifitseeritult vabastavat kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

#### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

#### **8. MÜÜGILOA NUMBER**

862214

#### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06.01.2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30.12.2019

#### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

august 2020