

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Diotem 75 mg / 20 mg säädellysti vapauttava kapseli, kova

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Säädellysti vapauttava kapseli, kova.

Pitkänomainen 21,5 mm x 6,9 mm kova liivatekapseli, jossa on vaaleanpunainen läpinäkymätön kansiosa ja keltainen läpinäkymätön runko-osa, täytetty valkoisilla - vaaleankeltaisilla pelleteillä.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Aikuiset

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

Jos potilaiden lääkitystä vaihdetaan Diotem-valmisteeseen, heidän oireitaan on voitava hallita riittävästi erillisillä valmisteilla, jotka sisältävät saman annoksen kumpaakin vaikuttavaa ainetta kuin tässä yhdistelmävalmisteessa. Jos oireita ei saada hallintaan kerran päivässä otettavalla annostelulla, hoitoa on muutettava vaihtamalla valmiste yhteen tai useampaan vaihtoehtoiseen tuotteeseen. Potilaat eivät saa ottaa enempää kuin yhden Diotem 75 mg / 20 mg -kapselin päivässä, koska he saavat muuten liian suuren määrän omepratsolia.

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

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

#### Erytisryhmät

##### *Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

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

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

##### *Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

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

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

#### *lääkät potilaat (> 65-vuotiaat)*

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

#### *Pediatriset potilaat (≤ 18-vuotiaat)*

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

#### Antotapa

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

#### Hoidon seuranta

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

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

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

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

Raskauden viimeinen kolmannes (ks. kohta 4.6).

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

Aiemmin sairastettu ruoansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio tulehduskipulääkehoidon yhteydessä.

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

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

Olosuhteet, joille on ominaista lisääntynyt verenvuototaipumus.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Diklofenaakki (tulehduskipulääkkeet)

##### *Kaikilla potilailla:*

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

Kuten muidenkin steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden kanssa voi valmisteen käytön yhteydessä harvoissa tapauksissa ilmetä allergisia reaktioita (myös anafylaktisia/anafylaktoidisia reaktioita) ilman aikaisempaa altistumista tälle lääkeaineelle. Diotem voi farmakodynaamisten ominaisuuksiensa vuoksi peittää infektion oireita.

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

#### *lääkät potilaat:*

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

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

#### *Hengitysteiden sairaudet*

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

Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön, munuaisiin ja maksaan

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

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

Kuten muitakin tulehduskipulääkkeitä käytettäessä, diklofenaakin käytön aikana maksan entsyymiarvoissa saattaa ilmetä nousua. Jos diklofenaakkia käytetään pitkään, maksan

toimintaa on varotoimena seurattava säännöllisesti. Diklofenaakin käyttö on keskeytettävä, jos epänormaalit arvot maksan toimintakokeissa säilyvät tai huononevat, tai jos ilmenee maksasairautteen viittaavia oireita kuten eosinofiliaa, ihottumaa tai muuta vastaavaa). Hepatiitti saattaa puhjeta ilman minkäänlaisia ennakoivia oireita. Jos potilaalla on hepaattinen porfyria, hoidossa on noudatettava varovaisuutta, sillä diklofenaakki saattaa laukaista kohtauksen.

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

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

#### *Vaikutukset sydämeen, verisuonistoon ja aivoverenkiertoon:*

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

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

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

#### *Ruuansulatuskanavan verenvuodot, haavaumat ja perforaatiot:*

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

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

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

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

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

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

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

#### *SLE-tauti ja sekamuotoinen sidekudossairaus:*

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

#### *Ihoreaktiot:*

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

#### *Hematologiset vaikutukset:*

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

Säädellysti vapauttavia Diatem 75 mg / 20 -kapseleita suositellaan käytettäväksi vain lyhytaikaiseen hoitoon. Verenkuva seuranta on suositeltavaa pitkäaikaisen diklofenaakkihoidon yhteydessä, kuten muidenkin tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä.

#### Omepratsolit

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

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

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

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

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

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

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

#### *Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (SCLE)*

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

#### *Interferenssi laboratoriotutkimuksissa*

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

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Diklofenaakki (tulehduskipulääkkeet)

#### *Muut kipulääkkeet mukaan lukien selektiiviset COX-2-estäjät:*

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

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

Tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta laskevaa vaikutusta.

Näin ollen tällaisten yhdistelmien käytössä on syytä erityiseen varovaisuuteen, ja potilaiden (etenkin jo vähän iäkkäämpien) verenpainetta on seurattava säännöllisin väliajoin hoidon aikana. Lisäksi on huolehdittava potilaiden riittävästä nesteytyksestä, ja munuaistoiminnan seuranta hoidon aloittamisen yhteydessä sekä määrävälein hoidon aikana on harkittava (etenkin diureettien tai ACE:n estäjien käytön yhteydessä, sillä tällöin on olemassa tavallista suurempi munuaistoksisuuden riski).

Diureetit voivat lisätä tulehduskipulääkkeiden munuaistoksisuuden riskiä. Samanaikaiseen hoitoon

kaliumia säästävillä diureeteilla saattaa liittyä kohonneita seerumin kaliumpitoisuuksia. Kaliumpitoisuuksia on siksi seurattava tarkoin.

*Sydänglykosidit:*

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

*Litium:*

Litiumin alentunut puhdistuma on mahdollista ja seerumin litiumtasoja on seurattava.

*Siklosporiini*

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

*Mifepristoni:*

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

*Kortikosteroidit:*

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

*Antikoagulantit ja verihutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet:*

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

*Kinoloniaantibiootit:*

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

*Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI):*

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

*Tsidovudiini:*

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

*Kolestipoli ja kolestyramiini:*

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

*Tehokkaat CYP2C9:n estäjät:*

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

*Diabeteslääkkeet:*

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

*Digoksiini:*

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

*Metotreksaatti:*

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

*Takrolimuusi:*

Munuaistoksisuuden mahdollisesti suurentunut riski.

*Fenytoiini:*

Fenytoiinin plasmapitoisuuksien valvonta on suositeltavaa fenytoiinitasojen odotettavissa olevan kohoamisen takia.

Omepratsolit

Omepratsolin vaikutukset muiden vaikuttavien aineiden farmakokinetiikkaan

Vaikuttavat aineet, joiden imeytyminen riippuu pH:sta

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

*Nelfinaviiri, atatsanaviiri:*

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

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

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

*Digoksiini:*

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

*Klopidogreeli:*

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

Ristiriitaisia tietoja omepratsolin farmakokineettisen/farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen kliinisestä osallisuudesta merkittäviin sydän- ja verisuonitapahtumiin on raportoitu sekä ei-kokeellisista että kliinisistä tutkimuksista. Varoitoimenpiteenä omepratsolin ja klopidogreelin samanaikaista käyttöä on syytä välttää (ks. kohta 4.4).

*Muut vaikuttavat aineet:*

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

CYP2C19:n kautta metaboloituvat vaikuttavat aineet:

Omepratsoli on keskiluokan CYP2C19:n estäjä. CYP2C19 on tärkein omepratsolia metaboloiva entsyymi. Näin ollen kun omepratsolia annetaan samanaikaisesti muiden CYP2C19:n vaikutuksesta metaboloituvien



lääkkeiden kanssa, näiden lääkkeiden metabolia saattaa hidastua ja systeeminen altistus lisääntyä. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi R-varfariini ja muut K-vitamiiniantagonistit, silostatsoli, diatsepaami ja fenytoiini.

#### *Silostatsoli:*

Kun omepratsolia annettiin 40 mg annoksella terveille vapaaehtoisille cross over -tutkimuksessa, silostatsolin C<sub>max</sub> kasvoi 18 % ja AUC 26 %, ja vastaavasti yhden aktiivisen metaboliitin vastaavasti 29 % ja 69 %.

#### *Fenytoiini:*

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

#### Tuntematon mekanismi

#### *Sakinaviiri:*

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

#### *Metotreksaatti:*

Metotreksaattipitoisuuksien on raportoitu suurentuneen osalla potilaista, jotka saivat samanaikaisesti protonipumpun estäjiä. Suuriannoksisen metotreksaattihoiton aikana omepratsolin käytön väliaikaista keskeyttämistä voi olla tarpeen harkita.

#### *Takrolimuusi:*

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

#### Muiden vaikuttavien aineiden vaikutus omepratsolin farmakokinetiikkaan

#### *CYP2C19- ja/tai CYP3A4-estäjät:*

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

#### *CYP2C19- ja/tai CYP3A4-induktorit:*

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

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus:

#### *Diklofenaakki*

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

Lisäksi eläinkokeiden perusteella erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän, kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria on annettu organogeneesin aikana. Raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana naprokseenia ei pitäisi käyttää, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää naprokseenia, tulisi käyttää mahdollisimman pientä annosta ja mahdollisimman lyhytkestoisesti.

Kaikkien prostaglandiinisynteesi-inhibiittorien käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana voi altistaa sikiön:

- sydän ja hengityselimistöön kohdistuvalle toksisuudelle (ennenaikainen valtimotiehyen sulkeutuminen ja keuhkovaltimopaineen nousu)
- munuaisten toimintahäiriölle, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden määrän vähenemiseen

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö raskauden loppuvaiheessa altistaa äidin ja vastasyntyneen:

- verihutaleiden aggregaation estoon ja mahdollisesti vuotoajan pitenemiseen, mikä voi liittyä pieniinkin annoksiin
- kohdun supistusten heikentymiseen, mikä voi johtaa viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen

Tämän vuoksi Diotem on vasta-aiheista raskauden viimeisen kolmanneksen aikana.

#### *Omepratsoli*

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

#### Imetys:

##### *Diklofenaakki*

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

##### *Omepratsoli*

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

#### Hedelmällisyys:

##### *Diklofenaakki*

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

##### *Omepratsoli*

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

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

## **4.8 Haittavaikutukset**

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

Diklofenaakin aiheuttamat haittavaikutukset ilmenevät lähinnä ruuansulatuskanavan alueella.

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

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyytensä mukaan seuraavasti:

Hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

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

Esiintyvyys	Diklofenaakki	Omepratsoli
<i>Veri ja immunestijärjestelmä</i>		
Harvinaiset		Leukopenia, trombosytopenia
Hyvin harvinaiset	Leukopenia, neutropenia, trombosytopenia, hemolyyttinen anemia, aplastinen anemia, agranulosytoosi.	Agranulosytoosi, pansytopenia
<i>Immuunijärjestelmä</i>		
Harvinaiset	Epäspesifiset yliherkkyysoireet, anafylaktoidiset reaktiot (mukaan lukien hypotensio ja sokki) ja anafylaksia. Hengitysteiden reaktiivisuus, kuten astma, pahentunut astma, bronkospasmit tai hengenahdistus	Yliherkkyysoireet, esim. kuume, angioedeema ja anafylaktinen reaktio/sokki
Hyvin harvinaiset	Angioedeema, angioneuroottinen edeema (mukaan lukien kasvojen turvotus)	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>		
Harvinaiset		Hyponatremia
Ei tiedossa		Hypomagnesemia, vakava hypomagnesemia voi johtaa hypokalsemiaan Hypomagnesemia voi liittyä myös hypokalemiaan.
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		
Melko harvinaiset		Unettomuus
Harvinaiset		Kiihtymys, sekavuus, masennus
Hyvin harvinaiset	Masennus, desorientaatio, unettomuus, ärtyneisyys, psykoottiset häiriöt, painajaisunet	Aggressiot, hallusinaatiot
<i>Hermosto</i>		
Yleiset	Päänsärky, huimaus	Päänsärky
Melko harvinaiset		Huimaus, tuntoaistimushäiriö, uneliaisuus
Harvinaiset	Uneliaisuus	Makuuain häiriöt

Hyvin harvinaiset	Muistihäiriöt, tuntoaistimushäiriöt, aseptinen aivokalvotulehdus (erityisesti potilailla, joilla on autoimmuunisairauksia kuten esimerkiksi SLE-tauti, sekamuotoinen sidekudossairaus), johon liittyy oireina jäykkä niska, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, kuume tai desorientaatio. Sekavuus, hallusinaatiot, huonovointisuus, väsymys ja pyöritys, makuuain häiriöt, vapina, kouristukset, ahdistuneisuus, aivoverisuonitapahtuma.	
<i>Silmät</i>		
Harvinaiset		Hämärtynyt näkö
Hyvin harvinaiset	Näköhäiriö (hämärtynyt näkö), kahtena näkeminen, näköhermotulehdus	
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>		
Yleiset	Kiertohuimaus	
Melko harvinaiset		Kiertohuimaus
Hyvin harvinaiset	Huonokuuloisuus, tinnitus	
<i>Sydän</i>		
Harvinaiset	Edeema	
Hyvin harvinaiset	Hypertensio, vaskuliitti, palpitaatio, rintakipu, sydämen vajaatoiminta	
<i>Verisuonisto</i>		
Hyvin harvinaiset	Valtimotukosten (esimerkiksi sydäninfarkti tai aivohalvaus) hieman kohonnut riski	
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		
Harvinaiset	Astma (mukaan lukien hengenahdistus)	Bronkospasmi
Hyvin harvinaiset	Pneumoniitti	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		
Yleiset	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ylävatsavaivat, mahakipu, ilmavaivat, anoreksia	Vatsakipu, ummetus, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi/oksentelu, mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)
Harvinaiset	Gastriitti, verioksentelu, verinen ripuli, mustat veriulosteet, ruoansulatuskanavan haavaumat (verenvuodon tai perforaation kanssa tai ilman näitä), peptiset haavaumat, perforaatio, ruoansulatuskanavan verenvuodot, joskus hengenvaarallisia, erityisesti iäkkäillä potilailla	Kuiva suu, stomatiitti, ruoansulatuskanavan hiivasieni-infektiot
Hyvin harvinaiset	Koliitit ja Crohnin taudin paheneminen, ummetus, haavainen suutulehdus, kielitulehdus, esofageaalinen sairaus, palleatyrän kaltaiset suolikourumat, pankreatiitti	
Ei tiedossa		Mikroskooppinen koliitti
<i>Maksa ja sappi</i>		
Yleiset	Transaminaasiarvojen nousu	
Melko harvinaiset		Maksaentsyymien kohoaminen
Harvinaiset	Keltatauti, epänormaali maksan toiminta, hepatiitti (joissakin tapauksissa äkillinen ja voimakasoireinen)	Hepatiitti, johon voi liittyä keltatauti

Hyvin harvinaiset	Maksakuolio, maksan vajaatoiminta	Maksan vajaatoiminta, enkefalopatia potilailla, joilla on vakava maksasairaus
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>		
Yleiset	Ihottuma	
Melko harvinaiset		Dermatiitti, kutina, ihottuma, urtikaria
Harvinaiset	Urtikaria	Hiustenlähtö, valoherkkyys
Hyvin harvinaiset	Valoherkkyys, äkillinen ihottuma, rakkulainen äkillinen ihottuma, ekseema, monimuotoinen punavihoittuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), hiustenlähtö, kesivä dermatiitti, ihon punatäpläisyys, allerginen ihon punatäpläisyys, kutina	Monimuotoinen punavihoittuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)
Ei tiedossa		Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (ks. kohta 4.4)
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>		
Harvinaiset		Interstitiaalinen nefriitti
Hyvin harvinaiset	Munuaistoksisuus eri muodoissa, mukaan lukien interstitiaalinen nefriitti, proteiinivirtsaisuus, munuaisnystykuolio, synnynnäinen nefroosi, akuutti munuaisen vajaatoiminta, virtsaamishäiriöt (esim. verivirtsaisuus)	
<i>Lihakset, luusto ja sidekudos</i>		
Melko harvinaiset		Lonkka-, ranne- tai selkärankamurtuma
Harvinaiset		Nivelsärky, lihassärky
Hyvin harvinaiset		Lihashäikkous
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>		
Hyvin harvinaiset		Gynekomastia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		
Melko harvinaiset		Huonovointisuus, perifeerinen ödeema
Harvinaiset		Lisääntynyt hikoilu

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

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA.

## 4.9 Yliannostus

### Diklofenaakki

#### *Oireet:*

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

#### *Hoito:*

Akuutin NSAID-myrkytyksen hoito tarkoittaa pääasiassa tukitoimenpiteitä ja oireenmukaista hoitoa. Lääkehiiltä on harkittava yhden tunnin sisällä mahdollisesti toksisen määrän nauttimisesta.

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

Riittävästä diureesista on huolehdittava.

Munuaisten ja maksan toimintaa tulee seurata huolellisesti.

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

Toistuvia tai pitkittyviä kouristuksia tulee hoitaa antamalla diatsepaamia laskimoon.

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

Tukitoimenpiteitä ja oireenmukaista hoitoa on annettava sellaisten komplikaatioiden kuin esim.

hypotension, munuaisten toiminnanvajausten, kouristusten, ruuansulatuskanavaan liittyvien häiriöiden ja hengitysdepression voittamiseksi.

### Omepratsoli

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

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Etikkahappojohdokset ja vastaavat aineet

ATC-koodi: M01AB55 (diklofenaakki, yhdistelmät)

### Diklofenaakki

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

### Omepratsoli

#### *Vaikutusmekanismi*

Omepratsoli, kahden aktiivisen enantiomeerin raseeminen yhdistelmä, vähentää mahahapon eritystä tarkasti kohdistetun vaikutusmekanisminsa avulla. Se on parietalisolujen happopumpun spesifinen estäjä. Se on nopeatehoinen ja kontrolloi palautuvasti mahahapon erittymistä kerran päivässä otettuna.

Omepratsoli on heikko emäs, joka konsentroituu ja muuttuu vaikuttavaan muotoonsa parietalisolun erityskanavien happamassa ympäristössä, missä se estää H<sup>+</sup> K<sup>+</sup>-ATPaasi - entsyymiä eli happopumppua. Tämä vaikutus mahahapon loppuvaiheen muodostumisprosessiin on annoksesta riippuvaista ja estää

erityisen tehokkaasti sekä basaalista että stimuloitua hapon eritystä riippumatta eritykseen vaikuttavista mekanismeista.

#### *Farmakodynaamiset vaikutukset*

Kaikki todetut farmakodynaamiset vaikutukset perustuvat omepratsolin kykyyn vaikuttaa hapon eritykseen.

Vaikutus mahahapon eritykseen:

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

Pohjukaissuolihaavapotilailla, joille annettiin 20 mg:n omepratsoliannos, mahalaukun sisäinen pH-arvo oli  $\geq 3$  keskimäärin 17 tuntia 24 tunnin hoitojakson aikana.

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

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

Takyfylaksiaa ei ole todettu omepratsolihoidon aikana.

Haponestoon liittyvät muut vaikutukset:

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

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

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

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

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Diklofenaakki

Suun kautta otettu diklofenaakkinatrium imeytyy ruoansulatuskanavasta täydellisesti ja diklofenaakilla esiintyy ensikierron metaboliaa. Hoitotasolla olevat plasman pitoisuudet saavutetaan noin ½ tunnin kuluttua diklofenaakin ottamisesta. Vaikuttava aine sitoutuu proteiineihin yli 99,7 %:sti ja puoliintumisaika plasmassa on 1-2 tuntia. Noin 60 % annoksesta erittyy munuaisten kautta metaboliitteina ja alle 1 % muuttumattomana. Loput annoksesta erittyy metaboliitteina ulosteisiin sapen kautta.

Diklofenaakin enteropellettikomponentti kulkee ruoansulatuskanavassa nopeasti ja vaikuttava aine siirtyy nopeasti verenkiertoon. Kapselit vapauttavat vaikuttavaa ainetta hidastetusti, jolloin yksi annos päivässä riittää.

### *Erityisryhmät*

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

## Omepratsoli

### *Imeytyminen*

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

### *Jakautuminen*

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

### *Metabolismi*

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

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

### *Eliminaatio*

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

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

Metaboliiteilla ei ole todettu olevan vaikutusta haponeritykseen.

### *Erytisryhmät*

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

#### *lääkkäät potilaat*

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



### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

#### Diklofenaakki

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

#### Omepratsoli

Tutkimuksissa rotilla, jotka saivat elinikäisesti omepratsolia, havaittiin mahan ECL-solujen liikakasvua ja karsinoideja. Muutokset johtuivat pitkäaikaisesta gastriinin liikatuotannosta reaktionä hapon tuotannon estymiselle. Samanlaisia tuloksia on saatu myös H<sub>2</sub>-antagonisteilla, protonipumpun estäjillä ja silloin, kun fundus oli osittain poistettu. Muutokset eivät siten ole minkään yksittäisen vaikuttavan aineen aiheuttamia suoria vaikutuksia.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Mikrokiteinen selluloosa

Provodoni

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1), tyyppi A

Propyleeniglykoli

Ammonium-metakrylaatti-kopolymeeri tyyppi A

Ammonium-metakrylaatti-kopolymeeri tyyppi B

Mannitoli

Magnesiumkarbonaatti, raskas

Hydroksiopropyyliselluloosa

Natriumlauryylisulfaatti

Hypromelloosi

Polysorbaatti 80

Trietyylisitraatti

Talkki

Kapselin kuori:

Titaanidioksidi (E171)

Punainen rautaoksidi E 172

Keltainen rautaoksidi E 172

Liivate

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

### 6.3 Kestoaika

HDPE-pullo/läpipainopakkaus: 5 vuotta

**Kestoaika ensimmäisen avaamisen jälkeen**

HDPE-pullo: 1 kuukausi

### 6.4 Säilytys

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

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

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Temmler Pharma GmbH  
Temmlerstraße 2  
35039 Marburg  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

35327

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

22.10.2018