

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diclofenac/Omeprazol Aristo 75 mg/20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 75 mg Diclofenac Natrium (25 mg Diclofenac-Natrium als magensaftresistente Pellets, 50 mg Diclofenac-Natrium als retardierte Pellets) und 20 mg Omeprazol (als magensaftresistente Pellets).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Hartgelatinekapselform der Größe 1, länglich mit opak rot rotbraunfarbigem Kapseloberteil und opak gelbem Kapselunterteil, gefüllt mit weißen bis gelblichen Pellets.

4. KLINISCHE ANWENDUNGEN

4.1 Anwendungsgebiete

Diclofenac/Omeprazol Aristo ist angezeigt zur symptomatischen Behandlung von rheumatoider Arthritis, Arthrose und Spondylitis ankylosans bei erwachsenen Patienten mit einem Risiko für die Entwicklung von NSAR-assoziierten gastrischen und/oder duodenalen Ulcera, die adäquat mit Diclofenac und Omeprazol kontrolliert sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Die Dosis beträgt eine Hartkapsel pro Tag (75 mg Diclofenac/20 mg Omeprazol).

Können die Symptome durch die einmal tägliche Anwendung nicht kontrolliert werden, muss die Therapie auf ein oder mehrere alternative Arzneimittel umgestellt werden. Patienten dürfen nicht mehr als eine Diclofenac/Omeprazol Aristo-Hartkapsel pro Tag einnehmen, da dies zu einer Überdosierung von Omeprazol führen würde.

Nebenwirkungen können minimiert werden, indem die Anwendung über den kürzesten zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum erfolgt.

Die Behandlung ist fortzusetzen, um individuelle Therapieziele zu erreichen, in regelmäßigen Abständen zu prüfen und abzubrechen, wenn kein Nutzen ersichtlich ist.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion sollte Diclofenac/Omeprazol Aristo mit Vorsicht angewendet werden und die Nierenfunktion sollte sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Diclofenac/Omeprazol Aristo ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion sollte Diclofenac/Omeprazol Aristo mit Vorsicht angewendet werden und die Leberfunktion sollte sorgfältig überwacht werden.

Diclofenac/Omeprazol Aristo ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Ältere Patienten haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerwiegender Folgen von Nebenwirkungen. Wenn die Anwendung eines NSAR für erforderlich erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum angewendet werden. Der Patient sollte während der NSAR-Therapie regelmäßig auf gastrointestinale (GI) Blutungen untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche (≤ 18 Jahre)

Aufgrund fehlender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit wird Diclofenac/Omeprazol Aristo zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Diclofenac/Omeprazol Aristo ist zum Einnehmen.

Die Kapsel ist unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit einzunehmen.

Es wird empfohlen Diclofenac/Omeprazol Aristo mit einer Mahlzeit einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, substituierte Benzimidazole oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Asthma, Urtikaria, Angioödem oder Rhinitis) nach der Einnahme von Ibuprofen, Acetylsalicylsäure oder anderen NSAR in der Vergangenheit.
- Schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörung oder schwere Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4).
- Im letzten Trimester der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).
- Bestehende oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene peptische Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung).
- Gastrointestinale Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit NSAR.
- Wie andere Protonenpumpenhemmer (PPIs) darf auch Diclofenac/Omeprazol Aristo nicht zusammen mit Nelfinavir angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).
- Bekannte Herzinsuffizienz (NYHA II–IV), ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskuläre Erkrankung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Diclofenac (NSAR)

Für alle Patienten

Nebenwirkungen können minimiert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen, Zeitraum angewendet wird (s. Abschnitt 4.2 und gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken weiter unten).

Wie bei anderen NSAR können allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer/anaphylaktoider Reaktionen, in seltenen Fällen auch ohne vorherigen Kontakt mit dem Arzneimittel auftreten.

Überempfindlichkeitsreaktionen können auch zum Kounis-Syndrom fortschreiten, einer schwerwiegenden allergischen Reaktion, die zum Herzinfarkt führen kann. Die Symptome solcher Reaktionen beim Vorstellwerden des Patienten können unter anderem Brustkorbschmerzen sein, die im Zusammenhang mit einer allergischen Reaktion auf Diclofenac auftreten.

Diclofenac/Omeprazol Aristo kann aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften die Anzeichen und Symptome einer Infektion maskieren.

Die Anwendung von Diclofenac/Omeprazol Aristo mit in Kombination mit NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer, sollte vermieden werden, da es keine Hinweise für einen synergistischen Nutzen gibt und sich Nebenwirkungen möglicherweise verstärken können (siehe Abschnitt 4.5).

Ältere Patienten

Vorsicht ist angebracht aus grundsätzlichen medizinischen Gründen. Bei älteren Patienten kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 4.2). Es wird empfohlen, dass bei älteren Patienten, die gebrechlich sind oder ein geringes Körpergewicht haben, die niedrigste wirksame Dosis angewendet wird.

Erkrankungen der Atemwege

Bei Patienten, die an Asthma, Heuschnupfen, geschwollener Nasenschleimhaut (z. B. Nasenpolypen), chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen oder chronischen Infekten des Atemtrakts (insbesondere im Zusammenhang mit Symptomen wie sie bei einer allergischen Rhinitis auftreten) leiden, treten unerwünschte Reaktionen auf NSAR wie Verschlimmerung von Asthma (so genannte Analgetika-Intoleranz/Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria häufiger auf als bei anderen Patienten. Daher wird empfohlen, bei solchen Patienten besondere Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen (Notfallbereitschaft). Dies gilt auch für Patienten mit bekannten Allergien gegen andere Substanzen, die schon einmal Hautreaktionen, Juckreiz oder Urtikaria entwickelt haben.

Kardiovaskuläre, renale und hepatische Funktionsstörungen

Patienten mit signifikanten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) sollten nur nach sorgfältiger Abwägung mit Diclofenac behandelt werden.

Da die kardiovaskulären Risiken von Diclofenac mit der Dosis und der Dauer der Anwendung steigen können, sollte die niedrigste wirksame tägliche Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum angewendet werden. Es sollte regelmäßig überprüft werden.

den, ob der Patient noch einer Symptomlin-
derung bedarf und wie er auf die Therapie
anspricht.

Eine engmaschige medizinische Überwa-
chung ist erforderlich, wenn Diclofenac bei
Patienten mit Leberfunktionsstörungen an-
gewendet wird, da sich ihr Zustand unter
der Therapie mit Diclofenac verschlechtern
könnte.

Wie bei anderen NSAR, können sich die
Werte von Leberenzymen bei der Behand-
lung mit Diclofenac erhöhen. Als Vorsichts-
maßnahme ist daher bei einer länger an-
dauernden Behandlung mit Diclofenac eine
regelmäßige Bestimmung der Leberfunktion
angezeigt. Wenn abnorme Leberfunktions-
tests anhalten oder sich verschlechtern,
oder wenn sich klinische Anzeichen oder
Symptome einer Lebererkrankung entwik-
keln oder wenn andere Manifestationen
auftreten (z. B. Eosinophilie, Hautausschlag),
sollte die Anwendung von Diclofenac sofort
abgebrochen werden. Hepatitis kann ohne
prodromale Symptome auftreten. Vorsicht
ist bei Patienten mit hepatischer Porphyrie
angebracht, da dies einen Anfall auslösen
kann.

In Verbindung mit einer NSAR-Therapie,
einschließlich Diclofenac, sind Flüssigkeits-
retention und Ödeme berichtet worden. Be-
sondere Vorsicht ist angezeigt bei Patien-
ten mit eingeschränkter Herz- oder Nieren-
funktion, Hypertonie in der Anamnese, äl-
teren Patienten, Patienten unter gleichzeitiger
Behandlung mit Diuretika oder Arzneimit-
teln, die eine erhebliche Auswirkung auf
die Nierenfunktion haben können und bei
Patienten mit erheblichem extrazellulärem
Volumenmangel jeglicher Ursache, z. B. vor
oder nach einer größeren Operation (siehe
Abschnitt 4.3). Eine Überwachung der Nie-
renfunktion wird als Vorsichtsmaßnahme
empfohlen, wenn Diclofenac in solchen Fäl-
len angewendet wird. Ein Abbruch der The-
rapie führt üblicherweise zu einer Wieder-
herstellung des Zustands vor Behandlungs-
beginn.

Die Anwendung von NSAR kann zu einer
dosisabhängigen Reduktion der Prostaglan-
dinbildung führen und ein Nierenversagen
herbeiführen. Das höchste Risiko besteht
bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen,
Herzinsuffizienz oder Leberfunktionsstö-
rungen, bei Einnahme von Diuretika sowie bei
älteren Patienten. Die Nierenfunktion sollte
bei diesen Patienten überwacht werden
(siehe Abschnitt 4.3).

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

Eine angemessene Überwachung und Be-
ratung von Patienten mit Hypertonie und/
oder leichter bis mittelschwerer dekompen-
sierter Herzinsuffizienz in der Anamnese
sind erforderlich, da Flüssigkeitseinlagerun-
gen und Ödeme in Verbindung mit NSAR-
Therapie berichtet wurden.

Klinische Studien und epidemiologische Da-
ten legen nahe, dass die Anwendung von
Diclofenac, insbesondere bei einer hohen
Dosis (150 mg täglich) und im Rahmen der
Langzeitbehandlung, möglicherweise mit
einem geringfügig erhöhten Risiko von arte-
riellen thrombotischen Ereignissen (zum

Beispiel Herzinfarkt und Schlaganfall) ver-
bunden ist.

Patienten mit unkontrollierter Hypertonie,
Herzinsuffizienz, bestehender ischämischer
Herzkrankheit, peripherer arterieller Ver-
schlusskrankheit und/oder zerebrovaskulä-
rer Erkrankung sollten nur nach sorgfältiger
Abwägung mit Diclofenac behandelt wer-
den. Gleiches gilt vor Beginn einer Langzeit-
behandlung von Patienten mit Risikofakto-
ren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Hy-
pertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus,
Rauchen).

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera und Perforation

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder
Perforationen, auch mit letalem Ausgang,
wurden unter allen NSAR berichtet. Sie tra-
ten mit oder ohne vorherige Warnsymptome
oder schwerwiegende gastrointestinale Er-
eignisse in der Anamnese zu jedem Zeit-
punkt der Therapie auf.

Das Risiko gastrointestinaler Blutung, Ulze-
ration oder Perforation ist höher mit steigen-
der NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulzera in
der Anamnese, insbesondere mit den Kom-
plikationen Blutung oder Perforation (siehe
Abschnitt 4.3) und bei älteren Patienten. Um
das Risiko gastrointestinaler Toxizität bei
diesen Patienten zu reduzieren, sollte die
Behandlung mit der niedrigsten wirksamen
Dosis begonnen und aufrechterhalten wer-
den.

Patienten mit gastrointestinaler Toxizität in
der Anamnese, insbesondere im höheren
Alter, sollten jegliche ungewöhnlichen Sym-
ptome im Bauchraum (vor allem gastroin-
testinale Blutungen), insbesondere am An-
fang der Therapie, melden.

Vorsicht ist angeraten, wenn die Patienten
gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das
Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen
können, wie z. B. systemische Kortikoste-
roide, Antikoagulanzen wie Warfarin, sele-
ktive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
oder Thrombozytenaggregationshemmer
wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn es bei Patienten unter Diclofenac/
Omeprazol Aristo zu gastrointestinalen Blu-
tungen oder Ulzera kommt, ist die Behand-
lung abzubrechen.

Auch bei Patienten mit einer chronisch-
entzündlichen Darmerkrankung in der Ana-
mnese (Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn)
ist eine sorgfältige Überwachung und Vorsicht
angeraten, da sich ihr Zu-
stand verschlechtern kann (siehe Ab-
schnitt 4.8).

NSAR, einschließlich Diclofenac, können mit
einem erhöhten Risiko für ein Anastomo-
senleck des Gastrointestinaltrakts assoziiert
sein. Bei Anwendung von Diclofenac nach
einem operativen Eingriff im Gastrointesti-
naltrakt werden eine engmaschige medizi-
nische Überwachung sowie besondere Vor-
sicht empfohlen.

Wie bei allen NSAR einschließlich Diclofe-
nac, ist eine engmaschige medizinische
Überwachung zwingend erforderlich und
bei der Anwendung von Diclofenac ist be-
sondere Vorsicht geboten bei Patienten mit
Symptomen, die auf gastrointestinale Er-

krankungen hindeuten oder die eine Ana-
mnese haben, die auf gastrale oder intesti-
nale Ulzeration, Blutung oder Perforation
hinweist (siehe Abschnitt 4.8).

SLE und Mischkollagenose

Bei Patienten mit systemischem Lupus ery-
thematodes (SLE) und Mischkollagenose
besteht möglicherweise ein erhöhtes Risi-
ko von aseptischer Meningitis (siehe Ab-
schnitt 4.8).

Hautreaktionen

Unter NSAR-Therapie wurde sehr selten
über schwerwiegende Hautreaktionen, eini-
ge mit letalem Ausgang, einschließlich exfo-
liativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syn-
drom und toxischer epidermaler Nekroly-
se (Lyell-Syndrom) berichtet (siehe Ab-
schnitt 4.8). Das höchste Risiko für derartige
Reaktionen scheint zu Beginn der Therapie
zu bestehen, wobei diese Reaktionen in der
Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungs-
monat auftraten. Beim ersten Anzeichen
von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen
oder sonstigen Anzeichen einer Überemp-
findlichkeitsreaktion sollte die Anwendung
von Diclofenac/Omeprazol Aristo abgebro-
chen werden.

Hämatologische Wirkungen

Wie andere NSAR kann auch Diclofenac
vorübergehend die Thrombozytenaggre-
gation hemmen. Patienten mit Gerinnungs-
störungen sollten sorgfältig überwacht wer-
den.

Die Anwendung von Diclofenac/Omeprazol
Aristo wird nur für kurzzeitige Behandlung
empfohlen. Bei länger dauernder Behand-
lung mit Diclofenac wird, wie auch bei an-
deren NSAR, eine Kontrolle des Blutbildes
empfohlen.

Omeprazol

Sofern beunruhigende Symptome (z. B. si-
gnifikanter unbeabsichtigter Gewichtsver-
lust, wiederholtes Erbrechen, Schluckstö-
rungen, Bluterbrechen oder Teerstuhl) auf-
treten und wenn der Verdacht auf ein Ma-
gengeschwür besteht oder ein Magenge-
schwür existiert, sollte eine Malignität aus-
geschlossen werden, da die Behandlung
Symptome mildern und die Diagnose ver-
zögern kann.

Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir
und Protonenpumpenhemmern wird nicht
empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die
Kombination von Atazanavir mit einem Pro-
tonenpumpenhemmer als unvermeidbar be-
urteilt wird, wird eine engmaschige, klinische
Überwachung empfohlen (z. B. der Virusbe-
lastung) in Kombination mit einer Erhöhung
der Atazanavir-Dosis auf 400 mg mit 100 mg
Ritonavir; 20 mg Omeprazol sollten nicht
überschritten werden.

Wie alle säurehemmenden Arzneimittel kann
Omeprazol die Resorption von Vitamin B₁₂
(Cyanocobalamin) aufgrund von Hypo- oder
Achlorhydrie verringern. Dies sollte bei Pa-
tienten mit verringertem Speicherwert oder
Risikofaktoren für eine reduzierte Resorption
von Vitamin B₁₂ unter Langzeittherapie be-
achtet werden.

Omeprazol ist ein CYP2C19-Hemmer. Zu
Beginn oder Ende der Behandlung mit
Omeprazol sollte die Möglichkeit von Wech-

selwirkungen mit Substanzen, die durch CYP2C19 metabolisiert werden, berücksichtigt werden. Eine Wechselwirkung wurde zwischen Clopidogrel und Omeprazol beobachtet (siehe Abschnitt 4.5). Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung ist ungewiss. Sicherheitshalber sollte von einer gleichzeitigen Anwendung von Omeprazol und Clopidogrel abgeraten werden.

Schwere Hypomagnesiämie wurde bei Patienten berichtet, die für mindestens drei Monate, jedoch in den meisten Fällen für ein Jahr, mit PPIs wie Omeprazol behandelt wurden. Schwerwiegende Manifestationen von Hypomagnesiämie mit Erschöpfung, Tetanie, Delirium, Krampfanfälle, Schwindelgefühl und ventrikuläre Arrhythmie können auftreten. Diese können sich schleichend entwickeln und dadurch übersehen werden. Bei den meisten betroffenen Patienten verbesserte sich die Hypomagnesiämie nach Gabe von Magnesium und Absetzen des PPIs. Bei Patienten, für die eine längere Behandlungsdauer vorgesehen ist oder die PPIs mit Digoxin oder anderen Arzneistoffen einnehmen, welche Hypomagnesiämie hervorrufen können (z. B. Diuretika), sollte der Arzt vor und periodisch während der Behandlung mit PPI eine Überwachung der Magnesiumwerte in Betracht ziehen.

Protonenpumpeninhibitoren, insbesondere, wenn sie in einer hohen Dosis und über einen längeren Zeitraum (>1 Jahr) angewendet werden, können das Risiko von Hüft-, Handgelenks- und Wirbelsäulenfrakturen, insbesondere bei älteren Patienten oder bei Vorliegen anderer bekannter Risikofaktoren, mäßig erhöhen. Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass Protonenpumpeninhibitoren das Gesamtrisiko von Frakturen möglicherweise um 10–40 % erhöhen können, wobei diese Erhöhung des Risikos teilweise auch durch andere Risikofaktoren bedingt sein kann. Patienten mit Osteoporoserisiko sollten entsprechend der gültigen klinischen Leitlinien behandelt werden und Vitamin D und Kalzium in ausreichendem Maße erhalten.

Subakuter kutaner Lupus erythematoses (SCLE)

Protonenpumpenhemmer sind mit sehr seltenen Fällen von SCLE assoziiert. Falls Läsionen, insbesondere in den der Sonne ausgesetzten Hautbereichen, auftreten, und falls dies von einer Arthralgie begleitet ist, sollte der Patient umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen und das medizinische Fachpersonal sollte erwägen, Diclofenac/Omeprazol Aristo abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLE unter der Einnahme anderer Protonenpumpen-Inhibitoren erhöhen.

Eine Behandlung mit Protonenpumpenhemmern kann zu einem leicht erhöhten Risiko für Infektionen des Magen-Darm-Trakts führen, z. B. durch Salmonella und Campylobacter (siehe Abschnitt 5.1). Wie bei allen Langzeitbehandlungen, insbesondere wenn ein Behandlungszeitraum von 1 Jahr überschritten wird, sollten die Patienten regelmäßig überwacht werden.

Beeinflussung von Laboruntersuchungen

Erhöhte Chromogranin-A(CgA)-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen. Um diese Beeinflussung zu vermeiden, sollte die Behandlung mit Omeprazol mindestens fünf Tage vor den CgA-Messungen vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1). Liegen die CgA- und Gastrin Spiegel nach der ersten Messung nicht im Referenzbereich, sind die Messungen 14 Tage nach dem Absetzen des Protonenpumpenhemmers zu wiederholen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Diclofenac (NSAR)

Andere NSAR einschließlich Cyclooxygenase-2-selektive Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von zwei oder mehreren NSAR (einschließlich Acetylsalicylsäure) sollte vermieden werden, da hierdurch das Risiko von Nebenwirkungen erhöht werden kann (siehe Abschnitt 4.4).

Diuretika, ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Antagonisten

Die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva kann abgeschwächt werden.

Die Kombination sollte mit Vorsicht angewendet werden und bei den Patienten, insbesondere bei älteren Patienten, sollte der Blutdruck kontrolliert werden.

Die Patienten sollten zu einer adäquaten Flüssigkeitseinnahme aufgefordert werden und eine regelmäßige Kontrolle der Nierenwerte sollte nach Beginn einer Kombinationstherapie in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei Patienten, die aufgrund der Einnahme von Diuretika und ACE-Hemmern ein erhöhtes Risiko für Nierentoxizität haben.

Diuretika können die Nierentoxizität von NSAR erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung mit kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen. Daher sollte der Serumkaliumspiegel kontrolliert werden.

Herzwirksame Glykoside

NSAR können eine Herzinsuffizienz verschlechtern, die GFR (glomeruläre Filtrationsrate) verringern und den Glykosid-Plasmaspiegel erhöhen.

Lithium

Es kann zu einer verminderten Elimination von Lithium kommen. Die Kontrolle des Serumlithiumspiegels ist erforderlich.

Ciclosporin

Erhöhtes Risiko von Nierentoxizität. Die Dosis von Diclofenac sollte daher niedriger sein als bei Patienten, die kein Ciclosporin anwenden.

Mifepriston

NSAR sollten nach einer Mifepriston Anwendung 8–12 Tage lang nicht angewendet werden, da NSAR die Wirkung von Mifepriston verringern können.

Kortikosteroide

Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Ulzera oder Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer

Vorsicht ist geboten, da die gleichzeitige Anwendung das Blutungsrisiko erhöhen könnte (siehe Abschnitt 4.4). Obwohl klinische Untersuchungen nicht darauf hinzuweisen scheinen, dass Diclofenac die Wirkung von Antikoagulanzen beeinflusst, gibt es Berichte über ein erhöhtes Risiko für Blutungen bei Patienten, die gleichzeitig Diclofenac und Antikoagulanzen erhalten. Daher wird eine engmaschige Überwachung solcher Patienten empfohlen.

Chinolon-Antibiotika

Tierexperimentelle Daten deuten darauf hin, dass NSAR das Risiko für Krampfanfälle durch Chinolon-Antibiotika erhöhen können. Patienten, die Chinolon-Antibiotika und NSAR einnehmen, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

Zidovudin

Gleichzeitige Einnahme von Zidovudin und NSAR erhöht das Risiko für hämatologische Toxizität. Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Hämarthrosen und Hämatoeme bei HIV-positiven Hämophilie-Patienten, die gleichzeitig Zidovudin und Ibuprofen einnehmen.

Colestipol und Colestyramin

Diese Wirkstoffe können eine Verzögerung oder eine Abnahme der Diclofenac-Resorption herbeiführen. Daher wird empfohlen, Diclofenac mindestens 1 Stunde vor oder 4 bis 6 Stunden nach Anwendung von Colestipol/Colestyramin anzuwenden.

Starke CYP2C9-Inhibitoren

Vorsicht wird empfohlen bei gleichzeitiger Anwendung von Diclofenac und starken CYP2C9-Inhibitoren (z. B. Sulfinpyrazon und Voriconazol), da es dabei infolge der Hemmung des Diclofenac-Stoffwechsels zu einem ausgeprägten Anstieg der Spitzenplasmakonzentrationen und der Exposition gegenüber Diclofenac kommen könnte.

Antidiabetika

Klinische Studien haben gezeigt, dass Diclofenac gleichzeitig mit oralen Antidiabetika angewendet werden kann, ohne deren klinische Wirkung zu beeinflussen. Vereinzelt wurde jedoch über hypo- und hyperglykämische Effekte während der Anwendung von Diclofenac berichtet, die eine Anpassung der Antidiabetika-Dosierung nötig machten. Daher wird bei gleichzeitiger Therapie als Vorsichtsmaßnahme eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

Omeprazol

Wirkungen von Omeprazol auf die Pharmakokinetik anderer Wirkstoffe

Wirkstoffe mit pH-Wert-abhängiger Resorption

Die während der Behandlung mit Omeprazol verminderte intragastrische Azidität kann die Resorption von Wirkstoffen mit einer Magen-pH-Wert-abhängigen Resorption herauf- oder herabsetzen.

Nelfinavir, Atazanavir

Bei gleichzeitiger Anwendung von Omeprazol sind die Plasmaspiegel von Nelfinavir und Atazanavir verringert.

Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol und Nelfinavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (40 mg einmal täglich) verringerte die mittlere Nelfinavir-Exposition um ca. 40 %, und die mittlere Exposition des pharmakologisch aktiven Metaboliten M8 war um ca. 75–90 % verringert. An dieser Interaktion ist möglicherweise auch eine Hemmung von CYP2C19 beteiligt.

Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol und Atazanavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (40 mg einmal täglich) und Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg führte bei gesunden Probanden zu einer Verringerung der Atazanavir Exposition um 75 %. Eine Erhöhung der Atazanavir-Dosis auf 400 mg konnte die Auswirkung von Omeprazol auf die Atazanavir-Exposition nicht kompensieren. Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (20 mg einmal täglich) und Atazanavir 400 mg/Ritonavir 100 mg führte bei gesunden Probanden zu einer Verringerung der Atazanavir-Exposition um ca. 30 % im Vergleich zu Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich.

Clopidogrel

In einer klinischen Cross-Over Studie wurde Clopidogrel (300 mg Initialdosis gefolgt von 75 mg/Tag) allein und mit Omeprazol (80 mg zur selben Zeit wie Clopidogrel) über 5 Tage angewendet. Die Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten von Clopidogrel wurde um 46 % (Tag 1) und 42 % (Tag 5) verringert, wenn Clopidogrel und Omeprazol zusammen angewendet wurden. Die mittlere Hemmung der Plättchenaggregation (inhibition of platelet aggregation, IPA) wurde um 47 % (24 Stunden) und 30 % (Tag 5) vermindert, wenn Clopidogrel und Omeprazol zusammen angewendet wurden. In einer anderen Studie wurde gezeigt, dass die Anwendung von Clopidogrel und Omeprazol zu verschiedenen Zeitpunkten ihre Interaktion, die wahrscheinlich durch den hemmenden Effekt von Omeprazol auf CYP2C19 verursacht wird, nicht verhinderte. Widersprüchliche Daten bezüglich der klinischen Bedeutung dieser PK/PD-Interaktion in Bezug auf bedeutende kardiovaskuläre Ereignisse sind bei Beobachtungs- und klinischen Studien berichtet worden. Vorsichtshalber soll von der gleichzeitigen Anwendung von Omeprazol und Clopidogrel abgesehen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Andere Wirkstoffe

Die Resorption von Posaconazol, Eritinib, Ketoconazol und Itraconazol ist signifikant verringert und daher kann die klinische Wirksamkeit beeinträchtigt sein. Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol und Eritinib sollte vermieden werden.

Wirkstoffe, die durch CYP2C19 metabolisiert werden

Omeprazol ist ein moderater Hemmer von CYP2C19, des Enzyms, durch das Omeprazol hauptsächlich verstoffwechselt wird.

Folglich kann der Metabolismus von gleichzeitig angewendeten Wirkstoffen, die ebenfalls über CYP2C19 verstoffwechselt werden, verringert und die systemische Exposition dieser Substanzen erhöht sein. Beispiele für derartige Wirkstoffe sind R-Warfarin und andere Vitamin-K-Antagonisten, Cilostazol, Diazepam und Phenytoin.

Cilostazol

Omeprazol, das gesunden Probanden in einer Cross-Over-Studie in einer Dosis von 40 mg gegeben wurde, erhöhte C_{max} und AUC von Cilostazol um 18 % bzw. 26 % und die eines seiner aktiven Metaboliten um 29 % bzw. 69 %.

Unbekannter Mechanismus

Saquinavir

Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol und Saquinavir/Ritonavir führte bei Patienten mit einer HIV-Infektion zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel von Saquinavir um bis zu ca. 70 % bei guter Verträglichkeit.

Wirkungen anderer Wirkstoffe auf die Pharmakokinetik von Omeprazol

Hemmer von CYP2C19 und/oder CYP-3A4

Da Omeprazol durch CYP2C19 und CYP-3A4 metabolisiert wird, können Wirkstoffe, für die bekannt ist, dass sie CYP2C19 oder CYP3A4 hemmen (wie z. B. Clarithromycin und Voriconazol), durch Erniedrigung der Stoffwechselrate von Omeprazol zu erhöhten Serumspiegeln von Omeprazol führen. Die gleichzeitige Behandlung mit Voriconazol führte zu einer mehr als doppelt so hohen Omeprazol-Exposition. Da hohe Dosen von Omeprazol gut vertragen wurden, ist eine Anpassung der Omeprazol-Dosis nicht generell erforderlich. Dennoch sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung und wenn eine Langzeittherapie indiziert ist, eine Anpassung der Dosis in Erwägung gezogen werden.

Induktoren von CYP2C19 und/oder CYP-3A4

Wirkstoffe, für die bekannt ist, dass sie CYP2C19 oder CYP3A4 oder beide induzieren (wie z. B. Rifampicin und Johanniskraut) können durch Erhöhung der Stoffwechselrate von Omeprazol zu einer erniedrigten Omeprazol-Konzentration im Serum führen.

Diclofenac/Omeprazol Aristo 75 mg/20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Digoxin

Die gleichzeitige Behandlung mit Diclofenac/Omeprazol Aristo und Digoxin kann die Bioverfügbarkeit von Digoxin erhöhen. Über eine Digoxin-Toxizität wurde selten berichtet. Jedoch ist Vorsicht geboten, wenn Diclofenac und Omeprazol bei älteren Patienten angewendet werden. Die therapeutischen Blutspiegel von Digoxin sollten dann verstärkt überwacht werden.

Methotrexat

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Protonenpumpenhemmern und/oder NSAR wurde bei manchen Patienten von erhöhten Methotrexatspiegeln berichtet. Bei hochdosierter Anwendung von Methotrexat muss möglicherweise ein vorübergehendes Ab-

setzen von Diclofenac/Omeprazol Aristo in Betracht gezogen werden.

Tacrolimus

Die gleichzeitige Anwendung mit Diclofenac/Omeprazol Aristo kann die Serumspiegel von Tacrolimus erhöhen. Die Tacrolimus-Konzentrationen sowie die Nierenfunktion (Kreatinin Clearance) sollten verstärkt kontrolliert und die Tacrolimus-Dosis sollte gegebenenfalls angepasst werden.

Phenytoin

Es wird empfohlen, die Plasmakonzentration von Phenytoin während der ersten zwei Wochen nach Beginn der Behandlung zu kontrollieren, da mit einem Anstieg der Phenytoinspiegel zu rechnen ist. Wenn eine Dosisanpassung von Phenytoin vorgenommen wurde, sollte nach dem Ende der Behandlung eine Kontrolle sowie eine weitere Dosisanpassung erfolgen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Diclofenac

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für eine kardiovaskuläre Missbildung stieg von weniger als 1 % auf etwa 1,5 % an. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde gezeigt, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt.

Zusätzlich wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters darf Diclofenac nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Diclofenac von einer Frau eingenommen wird, die versucht schwanger zu werden, oder wenn es während des ersten oder zweiten Schwangerschaftstrimesters eingenommen wird, muss die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthesehemmer

- den Fetus folgenden Risiken aussetzen:
 - kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie)
 - Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramniose fortschreiten kann
- die Mutter und das Neugeborene, am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken aussetzen:
 - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregations-

hemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann

- Hemmung der Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges

Daher ist Diclofenac/Omeprazol Aristo während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert.

Stillzeit

Gemäß den begrenzten, bisher verfügbaren Studien können NSAR in geringen Mengen in die Muttermilch übergehen. Um unerwünschte Auswirkungen auf den Säugling auszuschließen, sollen NSAR in der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Die Anwendung von Diclofenac kann die weibliche Fertilität beeinträchtigen und wird bei Frauen, die schwanger werden möchten, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben schwanger zu werden oder bei denen Untersuchungen zur Infertilität durchgeführt werden, ist das Absetzen von Diclofenac/Omeprazol Aristo in Betracht zu ziehen.

Omeprazol

Schwangerschaft

Die Ergebnisse von drei prospektiven epidemiologischen Studien (mehr als 1000 Fälle, in denen es zu einer Exposition gekommen war) haben keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen von Omeprazol auf die Schwangerschaft oder auf die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen ergeben. Omeprazol kann während der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit

Omeprazol wird in die Muttermilch ausgeschieden, aber ein Einfluss auf das Kind ist bei Anwendung therapeutischer Dosen unwahrscheinlich.

Fertilität

Studien an Tieren mit einer racemischen Mischung von Omeprazol zeigen keine Auswirkungen im Hinblick auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nebenwirkungen wie Schwindel, Benommenheit, Erschöpfung, Sehstörungen, Vertigo, Schläfrigkeit oder andere zentralnervöse Störungen können nach der Einnahme von NSAR auftreten. Schwindel und Sehstörungen können nach der Einnahme von Omeprazol auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die hiervon betroffen sind, sollten kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Diclofenac

Wenn schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten sollte Diclofenac/Omeprazol Aristo abgesetzt werden.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt.

Nebenwirkungen von Diclofenac aus klinischen Studien und epidemiologischen Daten sind in nebenstehender Tabelle zusammengefasst.

MedDRA Systemorganklassen	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, hämolytische Anämie, aplastische Anämie, Agranulozytose	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	Unspezifische allergische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen (einschließlich Hypotonie und Schock) und Anaphylaxie. Reaktivität der Atemwege, einschließlich Asthma, aggraviertes Asthma, Bronchospasmus oder Dyspnoe	Selten
	Angioödem, angioneurotisches Ödem (einschließlich Gesichtsoedem)	Sehr selten
Psychiatrische Erkrankungen	Depression, Desorientiertheit, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, psychotische Reaktionen, Alpträume	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	Häufig
	Somnolenz	Selten
	Gedächtnisstörungen, Parästhesien, aseptische Meningitis (insbesondere bei Patienten mit bestehenden Autoimmunerkrankungen wie SLE, mixed connective tissue disease) mit Symptomen wie Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Desorientierung. Verwirrtheit, Halluzinationen, Unwohlsein, Erschöpfung und Benommenheit, Störung der Geschmacksempfindung, Zittern, Krampfanfälle, Angstgefühl, Schlaganfall	Sehr selten
Augenerkrankungen	Sehstörung (Verschwommensehen), Doppelsehen, Sehnerventzündung	Sehr selten
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	Häufig
	Hörstörungen, Tinnitus	Sehr selten
Herzkrankungen	Ödem	Selten
	Hypertonie, Vaskulitis, Palpitationen, Brustschmerzen, Herzinsuffizienz	Sehr selten
	Kounis-Syndrom	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Leicht erhöhtes Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse (beispielsweise Herzinfarkt oder Schlaganfall)	Sehr selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Asthma (einschließlich Atemnot)	Selten
	Pneumonitis	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Blähungen, Inappetenz	Häufig
	Gastritis, Hämatemesis, blutiger Durchfall, Meläna, gastrointestinale Ulzera (mit oder ohne Blutung oder Durchbruch), peptische Ulzera, Durchbruch oder gastrointestinale Blutung, manchmal mit tödlichem Ausgang, insbesondere bei älteren Patienten	Selten
	Verstärkung einer Colitis ulcerosa und eines Morbus Crohn, Obstipation, ulzerative Stomatitits, Glossitis, Ösophagusläsionen, diaphragmaartige intestinale Strikturen, Pankreatitis	Sehr selten
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhung der Transaminasen	Häufig
	Gelbsucht, Leberfunktionsstörungen, Hepatitis (sehr selten fulminant verlaufend)	Selten
	Lebernekrose, Leberversagen	Sehr selten

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

MedDRA Systemorganklassen	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	Häufig
	Urtikaria	Selten
	Photosensibilisierung, Exantheme, bullöse Hautreaktionen, Ekzeme, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Haarausfall, exfoliative Dermatitis, Purpura, allergische Purpura, Pruritus	Sehr selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nierentoxizität in verschiedenen Ausprägungen, einschließlich interstitielle Nephritis, Proteinurie, Papillennekrose, nephrotisches Syndrom, akutes Nierenversagen, Veränderungen des Urins (z. B. Hämaturie)	Sehr selten

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)
Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Sehr selten ($< 1/10.000$)

Klinische Studien und epidemiologische Daten weisen übereinstimmend auf ein erhöhtes Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse (beispielsweise Herzinfarkt oder Schlaganfall) hin, dass mit der Anwendung von Diclofenac assoziiert ist, insbesondere bei einer hohen Dosis (150 mg täglich) und bei Langzeitanwendung (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Omeprazol

Die häufigsten Nebenwirkungen (1 – 10 % der Patienten) sind Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Blähungen und Übelkeit/Erbrechen.

Die folgenden Arzneimittelnebenwirkungen sind im klinischen Studienprogramm zu Omeprazol und nach der Markteinführung festgestellt oder vermutet worden. Keine dieser Nebenwirkungen war dosisbezogen. Die nachfolgend aufgelisteten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklassen angegeben. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 7

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3,

D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 ÜberdosierungDiclofenacSymptome

Symptome schließen Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchschmerzen, gastrointestinale Blutungen, vereinzelt Durchfall, Desorientierung, Erregung, Koma, Benommenheit, Schwindel, Tinnitus, Bewusstlosigkeit und gelegentlich Krampfanfälle ein. In Fällen von schwerer Vergiftung sind auch akutes Nierenversagen und Leberschäden möglich.

Therapiemaßnahmen

Die Behandlung einer akuten Vergiftung mit NSAR, einschließlich Diclofenac, besteht im Wesentlichen aus unterstützenden Maßnahmen und einer symptomatischen Behandlung. Innerhalb der ersten Stunde nach Einnahme einer potenziell toxischen Menge sollte die Therapie mit Aktivkohle in Erwägung gezogen werden. Alternativ sollte bei Erwachsenen eine Magenspülung innerhalb der ersten Stunde nach Einnahme einer potenziell lebensbedrohlichen Überdosis in Betracht gezogen werden.

Eine gute Urinabgabe sollte gewährleistet sein.

Die Nieren- und Leberfunktion ist engmaschig zu überwachen.

Patienten sind nach der Einnahme einer potenziell toxischen Menge für mindestens vier Stunden engmaschig zu überwachen.

Häufige oder anhaltende Krampfanfälle sollten mit intravenösem Diazepam behandelt werden.

Basierend auf dem klinischen Zustand des Patienten sind möglicherweise weitere Maßnahmen angezeigt. Spezifische Maßnahmen wie forcierte Diurese, Dialyse oder Hämotherapie sind für die Elimination von NSAR wegen ihrer hohen Proteinbindung und des extensiven Metabolismus wahrscheinlich nicht hilfreich.

Unterstützende Maßnahmen und eine symptomatische Behandlung sollten bei Komplikationen wie Hypotonie, Nierenversagen, Krampfanfälle, Magen-Darm-Störung und Atemdepression angewendet werden.

Omeprazol

Es liegen begrenzte Informationen zu den Wirkungen einer Überdosierung mit Omeprazol bei Menschen vor. In der Literatur sind Dosen von bis zu 560 mg beschrieben worden und es gibt gelegentliche Berichte, nach denen orale Einzeldosen von bis zu 2400 mg Omeprazol erreicht wurden (das 120-Fache der üblichen empfohlenen klinischen Dosierung). Es ist über Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Bauchschmerzen, Durchfall und Kopfschmerzen berichtet worden. Apathie, Depression und Verwirrung sind in Einzelfällen beschrieben worden.

Die im Zusammenhang mit einer Überdosierung mit Omeprazol beschriebenen Symptome waren vorübergehend und es wurde nicht über schwerwiegende Folgen berichtet. Die Eliminationsrate war bei erhöhten Dosen unverändert (Kinetik erster Ordnung). Falls eine Behandlung erforderlich ist, erfolgt diese symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Essigsäure-Derivate und verwandte Substanzen
ATC-Code: M01AB55

Diclofenac

Diclofenac ist ein nicht-steroidaler Wirkstoff mit ausgeprägten analgetischen/entzündungshemmenden Eigenschaften. Es handelt sich um einen Hemmer der Prostaglandin-Synthetase (Cyclo-Oxygenase).

OmeprazolWirkmechanismus

Omeprazol, ein racemisches Gemisch aus zwei Enantiomeren, vermindert die Sekretion von Magensäure über einen hochgradig zielgerichteten Wirkmechanismus. Es ist ein spezifischer Hemmer der Protonenpumpe in der Parietalzelle. Es wirkt schnell und kontrolliert bei einer einmal täglichen Gabe die Beschwerden durch reversible Hemmung der Sekretion von Magensäure.

Pharmakodynamische Wirkungen

Alle beobachteten pharmakodynamischen Wirkungen können mit der Wirkung von Omeprazol auf die Säuresekretion erklärt werden.

Wirkungen auf die Magensäuresekretion

Die orale Gabe von Omeprazol einmal täglich bewirkt eine schnelle und effektive Hemmung der Magensäuresekretion am Tag und in der Nacht, wobei die maximale Wirkung innerhalb von 4 Behandlungstagen erreicht wird. Mit 20 mg Omeprazol wird bei Patienten mit Ulcus duodeni eine mittlere Reduktion der intragastrischen Azidität von mindestens 80 % über 24 Stunden aufrechterhalten, wobei die durchschnittliche maximale Pentagastrin-stimulierte Säureproduktion 24 Stunden nach der Anwendung um 70 % vermindert ist.

Durch die orale Gabe von 20 mg Omeprazol wird bei Patienten mit Ulcus duodeni während eines Zeitraums von 24 Stunden für durchschnittlich 17 Stunden ein pH-Wert von ≥ 3 im Magen aufrechterhalten.

MedDRA Systemorganklassen	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie, Thrombozytopenie	Selten
	Agranulozytose, Panzytopenie	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Fieber, angioneurotisches Ödem und anaphylaktische Reaktion/Schock	Selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyponatriämie	Selten
	Hypomagnesiämie, schwere Hypomagnesiämie kann zu Hypokalzämie führen	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Gelegentlich
	Erregungszustände, Verwirrtheit, Depressionen	Selten
	Aggressivität, Halluzinationen	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
	Schwindel, Parästhesien, Schläfrigkeit	Gelegentlich
	Geschmacksveränderungen	Selten
Augenerkrankungen	Verschwommensehen	Selten
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Bronchospasmen	Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Blähungen, Übelkeit/Erbrechen, Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)	Häufig
	Mundtrockenheit, Mundschleimhautentzündung, gastrointestinale Candidiasis	Selten
	mikroskopische Kolitis	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhte Leberenzymwerte	Gelegentlich
	Hepatitis mit und ohne Gelbsucht	Selten
	Leberversagen, Enzephalopathie bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Dermatitis, Juckreiz, Hautausschlag, Urtikaria	Gelegentlich
	Haarausfall, Photosensibilität	Selten
	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Sehr selten
	Subakuter kutaner Lupus erythematoses (siehe Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Interstitielle Nephritis	Selten
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Frakturen der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule	Gelegentlich
	Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen	Selten
	Muskelschwäche	Sehr selten
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gynäkomastie	Sehr selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Unwohlsein, periphere Ödeme	Gelegentlich
	Vermehrtes Schwitzen	Selten

Als Folge der verringerten Säuresekretion und der intragastrischen Azidität reduziert/normalisiert Omeprazol dosisabhängig die Säure Exposition der Speiseröhre bei Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit.

Die Hemmung der Säuresekretion steht in Beziehung zur Fläche unter der Plasma

Konzentrationszeitkurve (AUC) von Omeprazol und nicht zur tatsächlichen Plasmakonzentration zu einem bestimmten Zeitpunkt.

Während der Therapie mit Omeprazol wurde keine Tachyphylaxie beobachtet.

Andere mit der Säurehemmung verbundene Wirkungen

Während der Langzeitbehandlung wurden Magendrüsensystemen mit etwas erhöhter Häufigkeit gemeldet. Diese Veränderungen sind eine physiologische Folge der ausgeprägten Hemmung der Säuresekretion; sie sind gutartig und scheinen reversibel zu sein.

Ein verringerter Säuregrad im Magen erhöht, unabhängig von den möglichen Ursachen (einschließlich Protonenpumpenhemmer), die Anzahl der Bakterien im Magen, die normalerweise den Magen-Darm-Trakt besiedeln. Eine Therapie mit säurereduzierenden Substanzen kann das Risiko für Magen-Darm-Infektionen, wie z. B. mit Salmonella und Campylobacter, leicht erhöhen.

Während der Behandlung mit sekretionshemmenden Arzneimitteln steigt das Serumgastrin als Reaktion auf die verminderte Säuresekretion an. CgA steigt aufgrund der erniedrigten gastrischen Azidität ebenfalls an. Die erhöhten CgA-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen.

Vorliegende veröffentlichte Daten legen den Schluss nahe, dass Protonenpumpenhemmer 5 Tage bis 2 Wochen vor einer CgA-Messung abgesetzt werden sollten. Hierdurch soll erreicht werden, dass die durch eine PPI-Behandlung möglicherweise erhöhten CgA-Spiegel wieder in den Referenzbereich absinken.

Bei einigen Patienten (sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen) ist während der Langzeitbehandlung mit Omeprazol eine erhöhte Zahl an ECL-Zellen beobachtet worden, die möglicherweise mit erhöhten Serumgastrinwerten in Zusammenhang steht. Es wird davon ausgegangen, dass dieser Befund keine klinische Signifikanz hat.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Diclofenac

Diclofenac-Natrium wird schnell vom Darm resorbiert und unterliegt einem First-pass-Effekt. Therapeutische Plasmakonzentrationen werden innerhalb von ½ Stunden nach Einnahme von Diclofenac erreicht. Die Plasmaproteinbindung des Wirkstoffs beträgt 99,7 % und die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 1–2 Stunden. Ungefähr 60 % der eingenommenen Dosis wird über die Nieren in Form von Metaboliten und weniger als 1 % in unveränderter Form ausgeschieden. Die Restmenge wird in metabolisierter Form über die Galle ausgeschieden.

Nach der zügigen Passage des Magens gewährleistet die magensaftresistente Pelletkomponente eine schnelle Verfügbarkeit des Wirkstoffs im Blutkreislauf. Die Retardpellets sorgen für eine verzögerte Freisetzung des Wirkstoffs, so dass eine einmal tägliche Gabe in der Regel ausreicht.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Von Diclofenac ist bekannt, dass die Ausscheidung im Wesentlichen über die Nieren erfolgt, demzufolge kann bei Patienten mit

eingeschränkter Nierenfunktion das Risiko von toxischen Reaktionen auf Diclofenac/Omeprazol Aristo erhöht sein.

Omeprazol

Resorption

Omeprazol und Omeprazol-Magnesium sind säureempfindlich und werden deshalb oral als magensaftresistentes Granulat in Kapseln oder Tabletten angewendet. Omeprazol wird schnell resorbiert, wobei maximale Plasmaspiegel 1–2 Stunden nach der Anwendung erreicht werden. Die Resorption findet im Dünndarm statt und ist normalerweise innerhalb von 3–6 Stunden abgeschlossen. Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit. Die systemische Verfügbarkeit (Bioverfügbarkeit) einer oralen Einzeldosis von Omeprazol beträgt ca. 40 %. Nach wiederholter, einmal täglicher Anwendung steigt die Bioverfügbarkeit auf ca. 60 % an.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt bei gesunden Probanden ca. 0,3 l/kg Körpergewicht. Omeprazol wird zu 97 % an Plasmaproteine gebunden.

Metabolismus

Omeprazol wird vollständig durch das Cytochrom P 450 System (CYP) metabolisiert. Der Großteil des Stoffwechsels von Omeprazol ist von dem polymorphen CYP2C19 abhängig, das für die Bildung von Hydroxyomeprazol, dem Hauptmetaboliten im Plasma, verantwortlich ist. Der verbleibende Teil ist abhängig von einer anderen spezifischen Isoform, CYP3A4, die für die Bildung von Omeprazolsulfon verantwortlich ist. Aufgrund der hohen Affinität von Omeprazol zu CYP2C19 besteht die Möglichkeit einer kompetitiven Hemmung und metabolischen Wirkstoff-Wirkstoff-Interaktion mit anderen Substraten von CYP2C19. Aufgrund der niedrigen Affinität zu CYP3A4 hat Omeprazol jedoch kein Potenzial zur Hemmung des Metabolismus anderer CYP-3A4 Substrate. Zusätzlich fehlt Omeprazol eine Hemmwirkung auf die Haupt-CYP-Enzyme.

Ungefähr 3 % der kaukasischen und 15–20 % der asiatischen Bevölkerung haben kein funktionstüchtiges CYP2C19 Enzym und sind daher so genannte poor metaboliser (langsame Verstoffwechsler). Bei diesen Personen wird der Metabolismus von Omeprazol wahrscheinlich hauptsächlich durch CYP3A4 katalysiert. Nach wiederholter einmal täglicher oraler Anwendung von 20 mg Omeprazol war die durchschnittliche AUC bei poor metaboliser ungefähr 5- bis 10-mal höher als bei Personen mit einem funktionstüchtigen CYP2C19 Enzym (extensive metaboliser). Die durchschnittlichen Peak-Plasmakonzentrationen waren ebenfalls 3- bis 5-mal höher. Diese Ergebnisse haben keine Auswirkungen auf die Dosierung von Omeprazol.

Elimination

Die Plasma-Eliminations-Halbwertszeit von Omeprazol beträgt normalerweise weniger als eine Stunde, sowohl nach Einmalgabe als auch nach wiederholter oraler täglicher Einmalgabe. Omeprazol wird ohne Tendenz zur Akkumulation bei einer einmal täglichen

Anwendung innerhalb des Dosierungsintervalls vollständig aus dem Plasma eliminiert. Fast 80 % der oralen Omeprazol-Dosis werden als Metabolite über den Urin ausgeschieden, der Rest mit dem Stuhl, vornehmlich bedingt durch Gallensekretion.

Die AUC von Omeprazol nimmt mit wiederholter Anwendung zu. Diese Zunahme ist dosisabhängig und führt nach wiederholter Anwendung zu einer nicht linearen Dosis-AUC-Beziehung. Diese Abhängigkeit von der Zeit und der Dosis beruht auf einer Reduzierung des First-pass-Metabolismus und der systemischen Clearance, was wahrscheinlich durch eine Hemmung des CYP2C19-Enzyms durch Omeprazol und/oder seine Metaboliten (z. B. das Sulfon) bewirkt wird.

Es wurde kein Metabolit gefunden, der eine Wirkung auf die Sekretion von Magensäure hat.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Der Metabolismus von Omeprazol ist bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung beeinträchtigt, was zu einer Erhöhung der AUC führt. Es gibt keinen Hinweis auf eine Akkumulation von Omeprazol bei einer einmal täglichen Gabe.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Pharmakokinetik von Omeprazol, einschließlich der systemischen Bioverfügbarkeit und der Eliminationsrate, unverändert.

Ältere Menschen

Die Stoffwechselrate von Omeprazol ist bei älteren Personen (75–79 Jahre) etwas verringert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Diclofenac

Es gibt keine relevanten präklinischen Daten für den verordnenden Arzt außer den in den anderen Abschnitten dieser Fachinformation bereits beschriebenen.

Omeprazol

In lebenslangen Studien an Ratten, die mit Omeprazol behandelt wurden, wurden gastrische ECL-Zell-Hyperplasien und Karzinoide beobachtet. Diese Veränderungen sind das Ergebnis einer andauernden ausgeprägten Hypergastrinämie infolge der Säurehemmung. Nach einer Therapie mit H₂-Rezeptor-Antagonisten, Protonenpumpenhemmern und nach einer teilweisen Fundektomie wurden vergleichbare Befunde erhoben. Somit sind diese Veränderungen nicht auf eine direkte Wirkung einzelner Wirkstoffe zurückzuführen.

5. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose
Povidon K 25
Hochdisperses Siliciumdioxid
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1 : 1) (Ph. Eur.) (Typ A)
Propylenglykol
Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ A) (Ph. Eur.)

Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B) (Ph. Eur.)
Mannitol (Ph. Eur.)
Schweres, basisches Magnesiumcarbonat
Hyprolose
Natriumdodecylsulfat
Hypromellose (6 mPas)
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1 : 1)-Dispersion 30 % (Ph. Eur.)
Polysorbat 80
Triethylcitrat
Talkum

Kapselhülle

Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)
Gelatine

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

HDPE Flasche/Blisterpackung: 4 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch

HDPE Flasche: 1 Monat

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

HDPE Flasche/Blisterpackung: Nicht über 30 °C lagern.

HDPE Flasche zusätzlich: Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weiße HDPE Flasche mit einem Originalitäts-Schraubverschluss aus Polypropylen mit integriertem Trockenmittel.

Packung mit 30 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

OPA/Al/PVC//Al Blisterpackung
Packung mit 10, 20, 30, 50, 60, 100 Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8–10
13435 Berlin
Deutschland
Tel.: + 49 30 71094-4200
Fax: + 49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2201890.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

09.04.2019

10. STAND DER INFORMATION

07/2022

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig