

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

Hartkapsel 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 ANGABEN

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 Ulzera, 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 abubrechen, 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, ist die niedrigste wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum anzuwenden. 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

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. Bronchospasmus, Asthma, Urtikaria, Angioödem oder Rhinitis) nach der Einnahme von Ibuprofen, Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR) in der Vergangenheit.

Schwere Leberinsuffizienz oder schwere Niereninsuffizienz.

Im letzten Trimester der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

Aktives Magen- oder Darmulcus, Blutung oder Perforation.

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 Klasse II–IV), ischämische Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskuläre Erkrankung.

Ungeklärte Blutbildungsstörungen.

Zerebrovaskuläre Blutungen oder andere aktive Blutungen.

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 Vorstellig werden des Patienten können unter anderem Brustkorbschmerzen sein, die im Zusammenhang mit einer allergischen Reaktion auf Diclofenac auftreten. Bei den ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach der Einnahme von Diclofenac/Omeprazol muss die Anwendung abgebrochen werden. Der Symptomatik entsprechende, medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

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 Haut-

reaktionen, 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, ob der Patient noch einer Symptomlinderung bedarf und wie er auf die Therapie anspricht.

Eine engmaschige medizinische Überwachung ist erforderlich, wenn Diclofenac bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen angewendet wird, da sich ihr Zustand unter der Therapie mit Diclofenac verschlechtern könnte.

Wie bei anderen NSAR, können sich die Werte von Leberenzymen bei der Behandlung mit Diclofenac erhöhen. Als Vorsichtsmaßnahme ist daher bei einer länger andauernden 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 entwickeln 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 Flüssigkeitsretention und Ödeme berichtet worden. Besondere Vorsicht ist angezeigt bei Patienten mit eingeschränkter Herz- oder Nierenfunktion, Hypertonie in der Anamnese, älteren Patienten, Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Diuretika oder Arzneimitteln, 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 Nierenfunktion wird als Vorsichtsmaßnahme empfohlen, wenn Diclofenac in solchen Fällen angewendet wird. Ein Abbruch der Therapie führt üblicherweise zu einer Wiederherstellung des Zustands vor Behandlungsbeginn.

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

Bei längerer Behandlung mit Diclofenac wird eine Überwachung der Nierenfunktion empfohlen.

Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung wurden unter der Behandlung mit Tenofovir-Disoproxilfumarat Fälle von akutem Nierenversagen nach Beginn der Anwendung von hochdosierten oder mehreren NSAR berichtet. Wenn Tenofovir-Disoproxilfumarat zusammen mit einem NSAR verabreicht wird, sollte die Nierenfunktion angemessen überwacht werden.

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter Herzinsuffizienz (NYHA Klasse I) in der Anamnese sind erforderlich, da Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme in Verbindung mit NSAR-Therapie berichtet wurden.

Klinische Studien und epidemiologische Daten weisen übereinstimmend auf ein erhöhtes Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse (z. B. Herzinfarkt oder Schlaganfall) hin, das mit der Anwendung von Diclofenac assoziiert ist, insbesondere bei einer hohen Dosis (150 mg täglich) und im Rahmen der Langzeitbehandlung (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Patienten mit signifikanten Risikofaktoren (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) für kardiovaskuläre Ereignisse 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 kürzesten möglichen Zeitraum angewendet werden. Es sollte regelmäßig überprüft werden, ob der Patient noch einer Symptomlinderung bedarf und wie er auf die Therapie anspricht.

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera und Perforation

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen NSAR berichtet. Sie traten mit oder ohne vorherige Warnsymptome oder schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese zu jedem Zeitpunkt der Therapie auf. Sie haben im Allgemeinen bei älteren Patienten schwerwiegendere Folgen. Wenn es bei Patienten, die Diclofenac erhalten, zu Magen-Darm-Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung abzubrechen.

Das Risiko gastrointestinaler Blutung, Ulzeration oder Perforation ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3) und bei älteren Patienten. Bei älteren Patienten treten häufiger unerwünschte Wirkungen von NSAR auf, insbesondere gastrointestinale Blutungen und Perforationen, die tödlich sein können.

Um das Risiko gastrointestinaler Toxizität bei Patienten mit Ulzera in der Vorgeschichte, insbesondere mit den Komplikationen Blu-

tung oder Perforation, und bei älteren Patienten zu reduzieren, sollte die Behandlung mit der niedrigsten wirksamen Dosis begonnen und aufrechterhalten werden.

Patienten mit gastrointestinaler Toxizität in der Anamnese, insbesondere im höheren Alter, sollten jegliche ungewöhnlichen Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen), insbesondere am Anfang 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 Kortikosteroide, Antikoagulantien wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Auch bei Patienten mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung in der Anamnese (Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn) ist eine sorgfältige Überwachung und Vorsicht angeraten, da sich ihr Zustand verschlechtern kann (siehe Abschnitt 4.8).

NSAR, einschließlich Diclofenac, können mit einem erhöhten Risiko für ein Anastomosenleck des Gastrointestinaltrakts assoziiert sein. Bei Anwendung von Diclofenac nach einem operativen Eingriff im Gastrointestinaltrakt werden eine engmaschige medizinische Überwachung sowie besondere Vorsicht empfohlen.

Wie bei allen NSAR einschließlich Diclofenac, ist eine engmaschige medizinische Überwachung zwingend erforderlich und bei der Anwendung von Diclofenac ist besondere Vorsicht geboten bei Patienten mit Symptomen, die auf gastrointestinale Erkrankungen hindeuten oder die eine Anamnese haben, die auf gastrale oder intestinale Ulzeration, Blutung oder Perforation hinweist (siehe Abschnitt 4.8).

Hautreaktionen

Unter NSAR-Therapie wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse berichtet (siehe Abschnitt 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 Behandlungsmonat auftraten. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte die Anwendung von Diclofenac/Omeprazol Aristo abgebrochen werden.

Hämatologische Wirkungen

Wie andere NSAR kann auch Diclofenac vorübergehend die Thrombozytenaggregation hemmen. Patienten mit Gerinnungsstörungen sollten sorgfältig überwacht werden.

Die Anwendung von Diclofenac/Omeprazol Aristo wird nur für kurzzeitige Behandlung empfohlen. Bei länger dauernder Behandlung mit Diclofenac wird eine Kontrolle des Blutbildes empfohlen.

Weitere Vorsichtsmaßnahmen

Bei Patienten mit den folgenden Erkrankungen sollte Diclofenac nur nach einer strengen Nutzen-Risiko-Analyse angewendet werden:

- angeborene Störung des Porphyrinstoffwechsels (z. B. akute intermittierende Porphyrie)
- systemischer Lupus erythematoses (SLE) und Mischkollagenose. Es kann ein erhöhtes Risiko für eine aseptische Meningitis bestehen (siehe Abschnitt 4.8).

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist in den folgenden Fällen erforderlich:

- Patienten unmittelbar nach größeren chirurgischen Eingriffen
- Patienten mit Atemwegs- und allergischen Erkrankungen
- Patienten, die allergisch auf andere Substanzen reagieren
- Patienten mit einem Infektionsrisiko

Sonstige Hinweise

Bei länger dauernder Anwendung von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht mit erhöhten Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen. Die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Arzneimittel, kann im Allgemeinen zu einer dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

Alkohol verstärkt die Nebenwirkungen von NSAR, insbesondere solche, die den Magen-Darm-Trakt und das zentrale Nervensystem betreffen.

Omeprazol

Sofern beunruhigende Symptome (z. B. signifikanter unbeabsichtigter Gewichtsverlust, wiederholtes Erbrechen, Schluckstörungen, Bluterbrechen oder Teerstuhl) auftreten und wenn der Verdacht auf ein Magengeschwür besteht oder ein Magengeschwür existiert, sollte eine Malignität ausgeschlossen werden, da die Behandlung Symptome mildern und die Diagnose verzögern kann.

Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir und Protonenpumpenhemmern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die Kombination von Atazanavir mit einem Protonenpumpenhemmer als unvermeidbar beurteilt wird, wird eine engmaschige, klinische Überwachung empfohlen (z. B. der Virusbelastung) 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 Patienten mit verringertem Speicherwert oder Risikofaktoren für eine reduzierte Resorption von Vitamin B₁₂ unter Langzeittherapie beachtet 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, Krampfanfällen, Schwindelgefühl und ventrikulärer 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.

Schwere Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) sowie akutes generalisiertes pustulöses Exanthem (AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden sehr selten bzw. selten im Zusammenhang mit einer Omeprazol-Behandlung berichtet.

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 Gastrinpiegel nach der ersten Messung nicht im Referenzbereich, sind die Messungen 14 Tage nach dem Absetzen des Protonenpumpenhemmers zu wiederholen.

Diclofenac/Omeprazol Aristo

Diclofenac/Omeprazol Aristo enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Hartkapsel, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Diclofenac (NSAR)

Mifamurtid

Mifamurtid und hochdosierte NSAR werden nicht gleichzeitig angewendet, da das Risiko eines Wirksamkeitsverlustes von Mifamurtid besteht.

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 erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Diuretika und Antihypertensiva

Die gleichzeitige Anwendung von Diclofenac mit Diuretika oder Antihypertensiva (z. B. Betablocker, Angiotensin-Converting-Enzym-(ACE)-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten) kann zu einer Verringerung ihrer blutdrucksenkenden Wirkung führen. Daher sollte die Kombination mit Vorsicht angewendet werden, und bei Patienten, insbesondere bei älteren Patienten, sollte der Blutdruck regelmäßig kontrolliert werden. Die Patienten sollten ausreichend hydriert sein, und eine Kontrolle der Nierenfunktion sollte nach Beginn einer Kombinationstherapie sowie anschließend in regelmäßigen Abständen in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei Diuretika und ACE-Hemmern aufgrund des erhöhten Risikos einer Nephrotoxizität. Die gleichzeitige Anwendung mit kaliumsparenden Diuretika kann zu erhöhten Serumkaliumspiegeln führen, daher sollte der Serumkaliumspiegel regelmäßig 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

Diclofenac kann das Risiko einer Nephrotoxizität von Ciclosporin aufgrund seiner Wirkung auf die renalen Prostaglandine erhöhen. 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).

Antikoagulantien 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 Antikoagulantien beeinflusst, gibt es Berichte über ein erhöhtes Risiko für Blutungen bei Patienten, die gleichzeitig Diclofenac und Antikoagulantien erhalten. Daher wird eine engmaschige Überwachung solcher Patienten empfohlen.

Thrombozytenaggregationshemmer, erhöhtes Risiko von Blutungen, insbesondere gastrointestinaler Art.

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 Hämatome 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. Sulfapyrazon und Voriconazol), da es dabei infolge der Hemmung des Diclofenac-Stoffwechsels zu einem ausgeprägten Anstieg der Spitzensplasmakonzentrationen und der Exposition gegenüber Diclofenac kommen könnte.

Probenecid

Probenecid-haltige Arzneimittel können die Ausscheidung von Diclofenac verzögern.

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.

OmeprazolWirkungen von Omeprazol auf die Pharmakokinetik anderer WirkstoffeWirkstoffe 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, Erlotinib, Ketoconazol und Itraconazol ist signifikant verringert und daher kann die klinische Wirksamkeit beeinträchtigt sein. Die gleichzeitige Anwendung von Posaconazol und Erlotinib 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 MechanismusSaquinavir

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 OmeprazolHemmer von CYP2C19 und/oder CYP3A4

Da Omeprazol durch CYP2C19 und CYP3A4 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

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 Absetzen 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.

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Diclofenac/Omeprazol Aristo ein durch eine fötale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat. Somit sollte Diclofenac während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons 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 Schwangerschaftstrimenons eingenommen wird, sollte die Dosis so gering wie möglich und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehrtägigen Einnahme von Diclofenac ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Diclofenac/Omeprazol Aristo sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthesehemmer

- den Fetus folgenden Risiken aussetzen:
 - kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie)
 - Nierenfunktionsstörung (siehe oben);
- die Mutter und das Neugeborene, am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken aussetzen:
 - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender 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 Schwangerschaftstrimenons kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Wie andere NSAR geht Diclofenac in geringen Mengen in die Muttermilch über. Daher sollte Diclofenac in der Stillzeit nicht angewendet werden, um Nebenwirkungen beim Säugling zu vermeiden.

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 Diclo-

fenac/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 und 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. Diese Wirkung wird in Verbindung mit Alkohol noch verstärkt.

4.8 Nebenwirkungen

Diclofenac

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

Bei den folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen muss berücksichtigt werden, dass sie überwiegend dosisabhängig sind und interindividuell variieren.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Peptische Ulzera, Perforation oder gastrointestinale Blutungen können auftreten, manchmal tödlich, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Blähungen, Verstopfung, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Melaena, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Verschlimmerung von Kolitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde eine Gastritis beobachtet.

Ödeme, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet.

Klinische Studien und epidemiologische Daten weisen übereinstimmend auf ein erhöhtes Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse (beispielsweise Myokardinfarkt oder Schlaganfall) hin, das 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).

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

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).

Omeprazol

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

Schwere Hautreaktionen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) sowie akutes generalisiertes pustulöses Exanthem (AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden sehr selten bzw. selten im Zusammenhang mit einer Omeprazol-Behandlung berichtet.

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 8

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 Überdosierung

Diclofenac

Symptome

Es gibt kein typisches klinisches Bild, das auf eine Überdosierung von Diclofenac zurückzuführen ist. Eine Überdosierung kann Symptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchschmerzen, gastrointestinale Blutungen, vereinzelt Durchfall, Desorientierung, Erregung, Koma, Benommenheit, Schwindel, Tinnitus, Bewusstlosigkeit und gelegentlich Krampfanfälle (bei Kindern myoklonische Anfälle) verursachen. In Fällen von schwerer Vergiftung sind auch akutes Nierenversagen und Leberschäden

Systemorganklassen	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasziiitis) im Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von NSAR ist beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der NSAR. Wenn während der Anwendung von Diclofenac Anzeichen einer Infektion neu auftreten oder sich verschlimmern, wird dem Patienten daher empfohlen, unverzüglich den Arzt aufzusuchen. Es ist zu prüfen, ob eine Indikation für eine antiinfektiöse/antibiotische Therapie besteht.	Sehr selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie, Neutropenie, Panzytopenie, Thrombozytopenie, Anämie (einschließlich hämolytischer und aplastischer Anämie), Agranulozytose, Myelosuppression. Erste Symptome können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeähnliche Symptome, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen.	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen (einschließlich Hypotonie, Tachykardie und Schock). Beim Auftreten einer dieser Reaktionen – die auch schon bei Erstanwendung des Arzneimittels vorkommen können – ist unverzügliche ärztliche Hilfe erforderlich.	Selten
	Angioödem (einschließlich Gesichtsoedem)	Sehr selten
Psychiatrische Erkrankungen	Depression, Desorientiertheit, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, psychotische Störung, Alpträume, Erregung	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	ZNS Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit	Häufig
	Somnolenz	Selten
	Gedächtnisstörungen, Parästhesien, aseptische Meningitis (insbesondere bei Patienten mit bestehenden Autoimmunerkrankungen wie Lupus erythematodes, Mischkollagenose) mit Symptomen wie Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Bewusstseinsstrübung. Verwirrtheit, Halluzinationen, Unwohlsein, Benommenheit, Störung der Geschmacksempfindung, Zittern, Krampfanfälle, Angstgefühl, Schlaganfall	Sehr selten
Augenerkrankungen	Sehstörung, Verschwommensehen, Doppelsehen	Sehr selten
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	Häufig
	Hörstörungen, Tinnitus	Sehr selten
Herzerkrankungen	Palpitationen, Brustschmerzen, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt	Sehr selten
	Kounis-Syndrom	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Hypertonie, Vaskulitis	Sehr selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Reaktivität der Atemwege mit Asthma, verschlimmertem Asthma, Bronchospasmus oder Dyspnoe	Selten
	Alveolitis, pulmonale Eosinophilie, Pneumonitis	Sehr selten

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklassen	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Blähungen, Inappetenz	Häufig
	Gastritis, Gastrointestinalblutung, Hämatemesis, blutiger Durchfall, Meläna, gastrointestinale Ulzera (mit oder ohne Blutung oder Durchbruch). Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten von stärkeren Schmerzen im Oberbauch, Meläna oder Hämatemesis die Anwendung des Arzneimittels abzubrechen und sofort einen Arzt aufzusuchen.	Selten
	Kolitis (einschließlich hämorrhagischer Kolitis und Verstärkung einer Kolitis oder Morbus Crohn), Obstipation, Stomatitits (einschließlich ulzerative Stomatitits), Glositis, Erkrankung der Speiseröhre, diaphragmaartige intestinale Strikturen, Pancreatitis	Sehr selten
	Ischämische Kolitis	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhung der Transaminasen	Häufig
	Gelbsucht, Lebererkrankung, Hepatitis	Selten
	Fulminante Hepatitis, Lebernekrose, Leberversagen	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	Häufig
	Urtikaria	Selten
	Bullöse Hautreaktionen, Ekzeme, Erythem, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Haarausfall, exfoliative Dermatitis, Lichtempfindlichkeitsreaktion, Purpura, allergische Purpura, Pruritus	Sehr selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nephrotoxizität in verschiedenen Ausprägungen, einschließlich interstitielle Nephritis, Proteinurie, Nierenpapillennekrose, nephrotisches Syndrom, akutes Nierenversagen, Veränderungen des Urins (z. B. Hämaturie)	Sehr selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ödeme, insbesondere bei Patienten mit Hypertonie oder eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.4)	Selten

möglich. Des Weiteren kann es zu Hypotonie, Atemdepression und Zyanose kommen.

Therapiemaßnahmen

Es gibt kein spezifisches Antidot.

Die Behandlung einer akuten Vergiftung mit NSAR, besteht im Wesentlichen aus unterstützenden Maßnahmen und einer symptomatischen Behandlung. Bei Komplikationen wie Hypotonie, Nierenversagen, Krämpfen, gastrointestinalen Störungen und Atemdepression sollten unterstützende Maßnahmen und eine symptomatische Behandlung durchgeführt werden.

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 können mit intravenösem Diazepam oder Phenobarbital behandelt werden.

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

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, Diclofenac, Kombinationen, ATC-Code: M01AB55

Diclofenac

Diclofenac ist ein nicht-steroidales Antirheumatikum (NSAR), das sich über die Prostaglandinsynthesehemmung in den üblichen tierexperimentellen Entzündungsmodellen als wirksam erwies. Beim Menschen reduziert Diclofenac entzündlich bedingte Schmerzen, Schwellungen und Fieber. Ferner hemmt Diclofenac die ADP- und kollageninduzierte Thrombozytenaggregation.

Omeprazol**Wirkmechanismus**

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.

Omeprazol ist eine schwache Base und wird im stark sauren Milieu der intrazellulären Canaliculi in der Parietalzelle, wo es das Enzym $H^+/K^+-ATPase$ – die Protonenpumpe – hemmt, konzentriert und in die aktive Form umgewandelt. Diese Wirkung auf den letzten Schritt der Magensäurebildung ist dosisabhängig und sorgt stimulusunabhängig für eine hochgradig wirksame Hemmung sowohl der basalen als auch der stimulierten Säuresekretion.

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 maxi-

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, Hypomagnesiämie kann auch mit einer Hypokaliämie verbunden sein.	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, akutes generalisiertes pustulöses Exanthem (AGEP), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)	Selten
	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Sehr selten
	Subakuter kutaner Lupus erythematosus (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

male 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.

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 Magendrüsenzysten 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 säure-reduzierenden 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 von Diclofenac 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.

Biotransformation

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 En-

zym und sind daher so genannte poor metabolisers (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 metabolisers ungefähr 5- bis 10-mal höher als bei Personen mit einem funktionstüchtigen CYP2C19 Enzym (extensive metabolisers). 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

Auf der Grundlage der konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum karzinogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, die über die bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation beschriebenen hinausgehen. In Tierversuchen zeigte sich die

chronische Toxizität von Diclofenac vor allem in Form von Läsionen und Ulzera im Magen-Darm-Trakt. In einer 2-Jahres-Toxizitätsstudie wurde bei Diclofenac-behandelten Ratten eine dosisabhängige Zunahme der Häufigkeit von thrombotischen Gefäßverschlüssen am Herzen beobachtet.

In tiereperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität führte Diclofenac zu einer Hemmung der Ovulation beim Kaninchen sowie zu einer Beeinträchtigung der Implantation und der frühen Embryonalentwicklung bei Ratten. Die Trächtigkeitsdauer und die Dauer der Geburt wurden durch Diclofenac verlängert. Das embryotoxische Potenzial von Diclofenac wurde an drei Tierarten (Ratte, Maus, Kaninchen) untersucht. Fruchttdot und Wachstumsverzögerung traten bei Dosen im maternal-toxischen Bereich auf. Auf Basis der verfügbaren Daten wird Diclofenac als nicht teratogen eingestuft. Dosen unterhalb der maternal-toxischen Schwelle hatten keinen Einfluss auf die postnatale Entwicklung der Nachkommen.

Diclofenac stellt ein Risiko für die Lebensgemeinschaft in Oberflächengewässern dar (siehe Abschnitt 6.6).

Omeprazol

In lebenslangen Studien an Ratten, die mit Omeprazol behandelt wurden, wurden gastrische ECL-Zell-Hyperplasien und Karzinome 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), neutralisiert mit (6 mol%) Natriumhydroxid
 Propylenglykol
 Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ A) (Ph. Eur.)
 Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B) (Ph. Eur.)
 Mannitol (Ph. Eur.)
 Schweres, basisches Magnesiumcarbonat
 Hyprolose (75–150 mPas/5 % sol.)
 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

Weißer 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

Dieses Arzneimittel stellt ein Risiko für die Umwelt dar (siehe Abschnitt 5.3).

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

Datum der Erteilung der Zulassung:
09. April 2019

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
29. März 2022

10. STAND DER INFORMATION

09/2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin