

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Napradiol 75 mg/20 mg capsules met gereguleerde afgifte, hard

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule met gereguleerde afgifte bevat 75 mg diclofenac natrium (25 mg onder de vorm van maagsapresistente korreltjes en 50 mg onder de vorm van korreltjes voor verlengde afgifte) en 20 mg omeprazol (maagsapresistente korreltjes).

Voor de hele lijst van hulpstoffen, zie paragraaf 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule met gereguleerde afgifte, hard.

Langwerpige 20,7 mm x 6,9 mm harde gelatinecapsules met roze ondoorzichtig dopje en geel ondoorzichtig lichaam, gevuld met witte tot lichtgele korrels.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Napradiol is bedoeld voor symptomatische behandeling van reumatoïde artritis, artrose en ankylose spondylitis bij volwassen patiënten met als risico om bij NSAID behorende maag en/of darmzweren te ontwikkelen, die adequaat met diclofenac en omeprazole worden bestreden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De dosering is één capsule dagelijks (diclofenac 75 mg/ omeprazol 20 mg).

Bij patiënten die overschakelen op Napradiol dienen de symptomen adequaat te worden bestreden met afzonderlijk toegediende monocomponent preparaten in dezelfde doses als in deze combinatie. Als de symptomen niet worden bestreden door een eenmaal daagse dosering, moet het behandelingsregime worden veranderd door over te schakelen op een of meer alternatieve producten. Patiënten mogen niet meer dan één capsule Napradiol per dag innemen, omdat dit zou leiden tot overblootstelling aan omeprazol.

Ongewenste effecten kunnen worden geminimaliseerd door gebruik te maken van de kortste tijd die nodig is om de symptomen te bestrijden (zie paragraaf 4.4).

De behandeling moet worden voortgezet om de individuele behandelingsdoelstellingen te bereiken, moet regelmatig worden beoordeeld en moet worden stopgezet als er geen verbetering wordt gezien.

Extra groepen

Patiënten met nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie dient Napradiol voorzichtig te worden gebruikt en de nierfunctie nauwlettend te worden gemonitord (zie paragraaf 5.2).

Napradiol is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie paragraaf 4.3 en 4.4).

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornissen dient Napradiol voorzichtig te worden gebruikt en dient de leverfunctie nauwlettend te worden gemonitord.

Napradiol is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (zie paragraaf 4.3 en 4.4).

Ouderen (> 65 jaar)

Ouderen lopen een verhoogd risico op de ernstige gevolgen van bijwerkingen. Indien een NSAID noodzakelijk wordt geacht, moet de laagste effectieve dosis worden gebruikt en wel voor de kortst mogelijke duur. De patiënt moet tijdens de NSAID-behandeling regelmatig worden gecontroleerd op GI-bloedingen. (zie paragrafen 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten (≤ 18 jaar)

Napradiol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen, vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Wijze van toedienen

Napradiol moet in zijn geheel worden ingeslikt met een royale hoeveelheid vloeistof.

Napradiol moet bij voorkeur met voedsel worden ingenomen.

Toezicht op de behandeling

Bij langdurige behandeling met Napradiol moeten het laboratoriumbloedbeeld en de lever- en nierfunctie worden gecontroleerd.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, gesubstitueerde benzimidazolen of voor een van de in paragraaf 6.1 vermelde hulpstoffen.

Eerdere overgevoeligheidsreacties (bv. astma, netelroos, angio-oedeem of rinitis) naar aanleiding van ibuprofen, aspirine of andere NSAID's.

Ernstig lever-, nier- en hartfalen (Zie paragraaf rubriek 4.4).

Tijdens het laatste trimester van de zwangerschap (zie paragraaf 4.6).

Actieve, of historie van terugkerende maagzweer of bloeding (twee of meer verschillende episodes van bewezen zweervorming of bloeding).

Voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding of perforatie, gerelateerd aan eerdere NSAIDs behandeling.

Napradiol mag net als andere medische protonpompremmers (PPI's) niet gelijktijdig met nelfinavir worden gebruikt (zie paragraaf 4.5)

Vastgesteld congestief hartfalen (NYHA II-IV), ischemische hartziekte, perifere arteriële ziekte en/of cerebrovasculaire ziekte.

Conditie gekenmerkt door een verhoogde bloedingsneiging.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Diclofenac (NSAID's)

Bij alle patiënten:

Ongewenste effecten kunnen worden geminimaliseerd door gebruik te maken van de laagste effectieve dosering gedurende de kortste tijd die nodig is om de symptomen onder controle te houden (zie paragraaf 4.2 en GI- en cardiovasculaire risico's hieronder).

Net als bij andere NSAID's kunnen allergische reacties, waaronder anafylactische/anafylactoïde reacties, zich ook in zeldzame gevallen voordoen zonder voorafgaande blootstelling aan het geneesmiddel. Overgevoeligheidsreacties kunnen ook leiden tot Kounis-syndroom, een ernstige allergische reactie die een hartinfarct kan veroorzaken. Een van de symptomen van dergelijke reacties is pijn op de borst die optreedt in samenhang met een allergische reactie op diclofenac. Napradiol kan de tekenen en symptomen van infectie maskeren vanwege zijn farmaco-dynamische eigenschappen.

Het gebruik van Napradiol met gelijktijdige NSAID's, waaronder cyclo-oxygenase 2 selectieve remmers, moet worden vermeden, omdat er geen aanwijzingen zijn voor synergetische voordelen en de mogelijkheid van ongewenste effecten van additieven (zie rubriek 4.5).

Ouderen:

Voorzichtigheid is geboden om medische basisredenen. Ouderen hebben een verhoogde frequentie van bijwerkingen van NSAID's, met name maag- en darmbloedingen en perforaties die dodelijk kunnen zijn (zie paragraaf 4.2). Aanbevolen wordt de laagste effectieve dosis te gebruiken bij kwetsbare oudere patiënten of patiënten met een laag lichaamsgewicht.

Ademhalingsstoornissen:

Bij patiënten met astma komen seizoensgebonden allergische rinitis, zwelling van het neusslijmvlies (d.w.z. neuspoliepen), chronische obstructieve longziekten of chronische infecties van de luchtwegen (vooral in combinatie met allergische rinitis-achtige symptomen), reacties op NSAID's zoals astma-verergeringen (zogenaamde intolerantie voor pijnstillers of pijnstillers-astma), Quincke's oedeem of netelroos vaker voor dan bij andere patiënten. Daarom wordt bij dergelijke patiënten een speciale voorzorgsmaatregel aanbevolen (paraatheid voor een medisch noodgeval). Dit geldt ook voor patiënten van wie bekend is dat ze allergisch zijn voor andere stoffen en die eerder huidreacties, pruritus of netelroos hebben gehad.

Hart- en vaatziekten, nier- en leveraandoeningen:

Patiënten met significante risicofactoren voor cardiovasculaire voorvallen (bijv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken) mogen alleen na zorgvuldige afweging met diclofenac worden behandeld.

Aangezien de cardiovasculaire risico's van diclofenac kunnen toenemen met de dosis en de duur van de blootstelling, moeten de kortst mogelijke duur en de laagste effectieve dagelijkse dosis worden gebruikt. De behoefte van de patiënt aan symptomatische hulp en de reactie op behandeling moet periodiek opnieuw worden beoordeeld.

Bij het voorschrijven van diclofenac aan patiënten met een verminderde leverfunctie is nauw medisch toezicht vereist, aangezien hun aandoening kan zijn verergerd.

Net als bij andere NSAID's kan de behandeling met diclofenac in verband worden gebracht met een toename van leverenzymen. Bij langdurige behandeling met Diclofenac is regelmatige controle van de leverfunctie aangegeven als voorzorgsmaatregel. Als de afwijkende tests van de leverfunctie voortduren of verergeren, als zich klinische tekenen of symptomen ontwikkelen die met de leverziekte overeenkomen, of als zich andere verschijnselen voordoen (bv. eosinofilie, huiduitslag), moet diclofenac worden gestaakt. Hepatitis kan optreden zonder prodromale symptomen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met leverporfyrie, omdat dit een aanval kan uitlokken.

Vloeistofretentie en oedeem zijn gemeld bij NSAID-therapie, met inbegrip van diclofenac; bijzondere voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie, een voorgeschiedenis van hypertensie, ouderen, patiënten die gelijktijdig worden behandeld met diuretica of geneesmiddelen die de nierfunctie aanzienlijk kunnen beïnvloeden, en bij patiënten met een aanzienlijke extracellulaire volumedaling door welke oorzaak dan ook, bijvoorbeeld vóór of na een grote operatie (zie 4.3). Als voorzorgsmaatregel wordt aanbevolen in dergelijke gevallen de nierfunctie te controleren bij het gebruik van diclofenac. Stopzetting van de behandeling wordt meestal gevolgd door herstel tot de situatie van voor de behandeling.

De toediening van een NSAID kan leiden tot een dosisafhankelijke vermindering van de prostaglandinevorming en het bespoedigen van nierfalen. Patiënten met het grootste risico op deze reactie zijn patiënten met een verminderde nierfunctie, hartafwijkingen, leverstoornissen, diuretica en ouderen. De nierfunctie moet bij deze patiënten worden gecontroleerd (zie paragraaf 4.3).

Cardiovascular en cerebrovascular effecten:

Passende monitoring en advies is vereist voor patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of licht tot matig congestief hartfalen, aangezien vochtretentie en oedeem zijn gemeld in combinatie met NSAID-therapie.

Uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens blijkt dat het gebruik van diclofenac, met name bij hoge dosering (150 mg per dag) en langdurige behandeling, gepaard kan gaan met een gering verhoogd risico op arteriële trombotische verschijnselen (bijvoorbeeld hartinfarct of beroerte).

Patiënten met onbeheersbare hypertensie, congestief hartfalen, vastgestelde ischemische hartziekte, perifere arteriële en/of cerebrovasculaire aandoeningen mogen alleen na zorgvuldige afweging met diclofenac worden behandeld. Soortgelijke aandacht dient te worden besteed aan de start van een langdurige behandeling van patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire gebeurtenissen (bijvoorbeeld hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken).

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie:

GI-bloeding, -ontsteking of -perforatie, die dodelijk kan zijn, is gemeld voor alle NSAID's op elk moment tijdens de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van ernstige GI-voorvallen.

Het risico op een GI-bloeding, -zweervorming of -perforatie is hoger bij een toenemende NSAID-dosis, bij patiënten met een voorgeschiedenis van maagzweren, in het bijzonder als dit gecompliceerd werd met een bloeding of perforatie (zie paragraaf 4.3), en bij ouderen. Om het risico van GI-toxiciteit bij deze patiënten te verminderen, moet de behandeling worden gestart en gehandhaafd op de laagste effectieve dosis.

Patiënten met een voorgeschiedenis van GI-toxiciteit, in het bijzonder ouderen, dienen ongebruikelijke buiksymptomen (met name GI-bloedingen) te melden, vooral in de eerste stadia van de behandeling. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die het risico op ulceratie of bloeding zouden kunnen verhogen, zoals systemische corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve remmers voor serotonine heropname of antibloedplaatjes-aggregantia zoals acetylsalicylzuur (zie paragraaf 4.5).

Wanneer GI bloedingen of ulceratie voorkomen bij patiënten die Napradiol ontvangen, zou de behandeling moeten worden teruggetrokken.

Nauwlettend medisch toezicht en voorzichtigheid dienen ook te worden betracht bij patiënten met colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn, aangezien hun aandoening kan verergeren (zie paragraaf 4.8).

NSAID's, waaronder diclofenac, kunnen in verband worden gebracht met een verhoogd risico op gastro-intestinale anastomoselek. Nauwlettend medisch toezicht en voorzichtigheid zijn geboden bij gebruik van diclofenac na gastro-intestinale chirurgie.

Zoals bij alle NSAID's, met inbegrip van diclofenac, is nauwlettend medisch toezicht noodzakelijk en moet bijzondere voorzichtigheid worden betracht bij het voorschrijven van diclofenac bij patiënten met symptomen die duiden op maag-darmstoornissen of met een voorgeschiedenis die wijst op maag- of darmzweren, bloedingen of perforatie (zie 4.8).

SLE en gemengd-bindweefsel ziekte

Bij patiënten met systemische lupus erythematosus (SLE) en gemengde bindweefselstoornissen kan er een verhoogd risico op aseptische meningitis zijn (zie paragraaf 4.8).

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's):

Ernstige huidreacties, waarvan sommige dodelijk zijn, waaronder exfoliërende dermatitis, het Stevens Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse, zijn zeer zelden gemeld in combinatie met het gebruik van NSAID's (zie paragraaf 4.8). Patiënten blijken in het begin van de behandeling het grootste risico te lopen op deze reacties: het begin van de reactie gebeurt in de meeste gevallen binnen de eerste maand van de behandeling. Napradiol moet worden gestaakt bij de eerste verschijning van huiduitslag, slijmvliesletsels of elk ander teken van overgevoeligheid.

Haematologische Effecten:

Net als andere NSAID's kan diclofenac de aggregatie van bloedplaatjes tijdelijk remmen. Patiënten met hemostasegebreken dienen zorgvuldig te worden gemonitord.

Het gebruik van Napradiol wordt alleen aanbevolen voor kortdurende behandeling. Tijdens langdurige behandeling met diclofenac, zoals bij andere NSAID's, wordt toezicht op het bloedbeeld aanbevolen.

Omeprazol

Bij aanwezigheid van een alarmsymptoom (bijv. aanzienlijk onbedoeld gewichtsverlies, herhaaldelijk braken, dysphagie, hematemesis of melena) en wanneer maagzweren worden vermoed of aanwezig zijn, dient kwaadaardigheid te worden uitgesloten, aangezien behandeling de symptomen kan verminderen en de diagnose kan vertragen.

Gelijktijdige toediening van atazanavir met protonpompremmers wordt niet aanbevolen (zie paragraaf 4.5). Als de combinatie van atazanavir met een protonpompremmer onvermijdelijk wordt geacht, wordt nauwlettend klinisch toezicht (bv. virusbelasting) aanbevolen in combinatie met een verhoging van de dosis atazanavir tot 400 mg met 100 mg ritonavir; omeprazol 20 mg mag niet worden overschreden.

Omeprazol kan, zoals alle zuurblokkerende geneesmiddelen, de opname van vitamine B12 (cyanocobalamine) door hypo- of achlorhydriën verminderen. Dit moet worden overwogen bij patiënten met verminderde lichaamsopname of risicofactoren voor verminderde vitamine B12 absorptie bij therapie op lange termijn.

Omeprazol is een CYP2C19-remmer. Wanneer de behandeling met omeprazol wordt gestart of beëindigd, moet de mogelijkheid voor interactie met geneesmiddelen die via CYP2C19 zijn gemetaboliseerd, worden onderzocht. Er is een wisselwerking waargenomen tussen clopidogrel en omeprazol (zie paragraaf 4.5). De klinische relevantie van deze interactie is onzeker. Gelijktijdig gebruik van omeprazol en clopidogrel moet uit voorzorg worden ontmoedigd.

Ernstige hypomagnesemie is gemeld bij patiënten die met proton pomp remmers (PPI's) zoals omeprazol werden behandeld gedurende minstens drie maanden, en in de meeste gevallen gedurende een jaar. Ernstige manifestaties van hypomagnesemie zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire aritmie kunnen voorkomen, maar ze kunnen sluipend beginnen en over het hoofd worden gezien. Bij de meest getroffen patiënten verbeterde de hypomagnesemie na magnesiumvervanging en stopzetting van de PPI. Voor patiënten van wie verwacht wordt dat ze langdurig behandeld zullen worden of die PPI's gebruiken met digoxine of geneesmiddelen die hypomagnesemie kunnen veroorzaken (bijv. diuretica), dienen zorgprofessionals te overwegen het magnesiumniveau te meten voordat ze beginnen met de PPI-behandeling en periodiek te meten tijdens de behandeling.

Protonpompremmers kunnen, vooral bij gebruik in hoge doseringen en over lange perioden (>1 jaar), het risico op heup-, pols- en rugfractuur licht verhogen, vooral bij ouderen of in aanwezigheid van andere erkende risicofactoren. Observatie-studies suggereren dat proton-pomp-remmers het algemene risico van breuk kunnen verhogen met 10-40%. Een deel van deze stijging kan het gevolg zijn van andere risicofactoren. Patiënten die het risico lopen op osteoporose moeten volgens de geldende klinische richtsnoeren zorg krijgen en voldoende vitamine D en calcium binnenkrijgen.

Behandeling met protonpompremmers kan leiden tot een licht verhoogd risico op gastro-intestinale infecties zoals *Salmonella* en *Campylobacter* en bij gehospitaliseerde patiënten, mogelijk ook *Clostridium difficile* (zie paragraaf 5.1).

Zoals bij alle langdurige behandelingen, in het bijzonder wanneer de behandelingsperiode van 1 jaar wordt overschreden, moeten patiënten onder regelmatig toezicht worden gehouden.

Subacute cutane lupus erythematosus (SCLE)

Protonpompremmers worden in verband gebracht met zeer zeldzame gevallen van SCLE. Als er laesie optreedt, vooral in de aan zon blootgestelde gebieden van de huid, en indien vergezeld van artralgie, dient de patiënt onmiddellijk medische hulp in te roepen en de zorgverlener moet overwegen te stoppen met omeprazol. SCLE na de vorige behandeling met een protonpompremmer kan het risico op SCLE met andere protonpompremmers verhogen.

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's)

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's), waaronder het Stevens-Johnson syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn respectievelijk zeer zelden en zelden gemeld in verband met de behandeling met omeprazol (zie rubriek 4.8).

Interferentie met laboratoriumtests

Verhoogd Chromogranine A (CgA)-niveau kan het onderzoek naar neuroendocriene tumoren storen. Om deze storing te voorkomen, moet de behandeling met omeprazol minstens 5 dagen worden gestaakt voordat CgA-metingen worden uitgevoerd (zie paragraaf 5.1). Als het CgA- en het gastrineniveau na de eerste meting niet zijn teruggekeerd tot het referentiebereik, moeten de metingen 14 dagen na stopzetting van de behandeling met een protonpompremmer worden herhaald.

Nierfunctie verminderd

Acute tubulo-interstitiële nefritis (TIN) is waargenomen bij patiënten die omeprazol gebruiken en kan op elk moment tijdens de behandeling met omeprazol optreden (zie rubriek 4.8). Acute tubulo-interstitiële nefritis kan leiden tot nierfalen.

Bij vermoedelijke TIN dient de behandeling met omeprazol te worden stopgezet en dient onmiddellijk een passende behandeling te worden ingesteld.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Diclofenac (NSAID's)

Andere analgetica waaronder cyclo-oxygenase-2 selectieve remmers: Vermijd gelijktijdig gebruik van twee of meer NSAID's (waaronder acetylsalicylzuur), aangezien dit het risico op bijwerkingen kan verhogen (zie paragraaf 4.4).

Diuretica, ACE-remmers en angiotensine-II-antagonisten: Een verminderd diureticum en antihypertensive effect kan zichtbaar worden.

De combinatie dient met voorzichtigheid te worden toegediend en de bloeddruk van patiënten, vooral ouderen, dient te worden gecontroleerd. Patiënten dienen voldoende gehydrateerd te worden en de nierfunctie dient te worden gemonitord na aanvang van gelijktijdige behandeling en daarna periodiek, met name voor patiënten met diuretica en ACE-remmers, vanwege het verhoogde risico op nefrotoxiciteit. Diuretica kunnen het risico van nefrotoxiciteit van NSAID's verhogen. Gelijktijdige behandeling met kaliumsparende diuretica kan gepaard gaan met verhoogde serumkaliumgehaltenes, vandaar dat serumkalium moet worden gemonitord.

Cardoglycosiden: NSAID's kunnen hartfalen verergeren, de GFR (Glomerulaire Filtratiesnelheid) verlagen en de glycosideniveaus in het plasma verhogen.

Lithium: Verminderde eliminatie van lithium kan optreden en controle van serum lithium niveaus is noodzakelijk.

Ciclosporine:

Vergroot risico op nefrotoxiciteit, daarom dient diclofenac te worden gegeven in doses die lager zijn dan de doses die zouden worden gebruikt bij patiënten die geen ciclosporine ontvangen.

Mifepriston: NSAID's mogen niet gebruikt worden tot 8-12 dagen na toediening van mifepriston, aangezien NSAID's het effect van mifepriston kunnen verminderen.

Corticosteroiden: Verhoogd risico op maag- en darmzweren of bloedingen (zie paragraaf 4.4).

Anticoagulantia en bloedplaatjesbestrijdingsmiddelen: Voorzichtigheid wordt aanbevolen, omdat gelijktijdige toediening het bloedingsrisico zou kunnen verhogen (zie 4.4). Hoewel klinisch onderzoek niet lijkt aan te geven dat diclofenac de werking van anticoagulantia beïnvloedt, zijn er geïsoleerde meldingen van een verhoogd risico op bloedingen bij patiënten die gelijktijdig diclofenac en anticoagulantia krijgen. Nauwlettende controle van dergelijke patiënten wordt daarom aanbevolen.

Quinolonen-antibiotica: Diergegevens geven aan dat NSAID's het risico op stuiptrekkingen in verband met quinolonen-antibiotica kunnen verhogen. Patiënten die NSAID's en quinolonen gebruiken, kunnen een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van stuiptrekkingen.

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's): Verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding (zie paragraaf 4.4).

Zidovudine:

Verhoogd risico op hematologische toxiciteit bij toediening van NSAID's met zidovudine. Er zijn aanwijzingen voor een verhoogd risico op hemartrose en hematoom bij HIV(+) hemofiliepatiënten die gelijktijdig worden behandeld met zidovudine en ibuprofen.

Colestipol en cholestyramine: Deze middelen kunnen een vertraging of afname van de absorptie veroorzaken, daarom wordt aanbevolen om diclofenac ten minste één uur voor of 4 tot 6 uur na toediening van colestipol/ cholestyramine toe te dienen.

Potente CYP2C9 remmers:

Aanbevolen voorzorgsmaatregel bij het gezamenlijk voorschrijven van diclofenac met krachtige CYP2C9 remmers (zoals sulfinepyrazon en voriconazool), wat zou kunnen resulteren in een significante toename van de plasmapiëpkoncentratie en de blootstelling aan diclofenac als gevolg van de remming van het metabolisme van diclofenac.

Antidiabetica:

Klinische studies hebben aangetoond dat diclofenac samen met orale antidiabetica kan worden toegediend zonder hun klinische effect te beïnvloeden. Er zijn echter geïsoleerde meldingen geweest van zowel hypoglykemische als hyperglykemische effecten die veranderingen in de dosering van de antidiabetische middelen tijdens de behandeling met diclofenac noodzakelijk maakten. Daarom wordt controle van het bloedglucosegehalte aanbevolen als voorzorgsmaatregel tijdens gelijktijdige behandeling.

Digoxine: Een stijging van plasmaconcentraties van digoxine kan worden waargenomen, daarom wordt controle van serum digoxine niveaus aanbevolen.

Methotrexaat:

Voorzichtigheid is geboden als NSAID's en methotrexaat binnen 24 uur na elkaar worden toegediend. Diclofenac kan de buisvormige nierontuiming van methotrexate remmen en daardoor methotrexate niveaus verhogen, wat leidt tot giftigheid.

Tacrolimus: Mogelijk verhoogd risico op nefrotoxiciteit bij toediening van NSAID's met tacrolimus.

Fenytoïne: Monitoren van fenytoïne plasmaconcentraties aanbevolen vanwege een verwachte toename van fenytoïne niveaus.

Omeprazol

Effecten van omeprazol op de farmacokinetiek van andere werkzame stoffen

Actieve stoffen met pH-afhankelijke absorptie De verlaagde intragastric zuurtegraad tijdens de behandeling met omeprazol kan de absorptie van werkzame stoffen met een pH-afhankelijke absorptie verhogen of verlagen.

Nelfinavir, atazanavir: De plasmawaarden van nelfinavir en atazanavir worden verlaagd bij gelijktijdige toediening met omeprazol.

Gelijktijdige toediening van omeprazol met nelfinavir is gecontra-indiceerd (zie paragraaf 4.3). Gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg eenmaal daags) verminderde de gemiddelde blootstelling aan nelfinavir met circa 40% en de gemiddelde blootstelling aan de farmacologisch werkzame metaboliet M8 met circa 75 - 90%. De interactie kan ook remming van CYP2C19 inhouden.

Gelijktijdige toediening van omeprazol met atazanavir wordt niet aanbevolen (zie paragraaf 4.4). Gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg eenmaal daags) en 300 mg/ritonavir atazanavir 100 mg aan gezonde vrijwilligers resulteerde in een 75% afname van de blootstelling aan atazanavir. De verhoging van de dosis atazanavir naar 400 mg compenseerde niet het effect van omeprazol op de blootstelling aan atazanavir. De gelijktijdige toediening van omeprazol (20 mg eenmaal daags) met atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg aan gezonde vrijwilligers resulteerde in een daling van de blootstelling aan atazanavir met ongeveer 30% in vergelijking met atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg eenmaal daags.

Digoxine: Gelijktijdige behandeling met omeprazol (20 mg per dag) en digoxine bij gezonde proefpersonen verhoogde de biobeschikbaarheid van digoxine met 10%. Digoxinetoxiciteit is zelden gemeld. Voorzichtigheid is echter geboden wanneer omeprazol wordt gegeven bij oudere patiënten. De controle van digoxine op het gebruik van therapeutische geneesmiddelen moet dan worden versterkt.

Clopidogrel: Uit onderzoek bij gezonde proefpersonen is gebleken dat er een farmacokinetische (PK)/farmacodynamische (PD)wisselwerking is tussen clopidogrel (ladingsdosis 300 mg/75 mg dagelijkse onderhoudsdosis) en omeprazol (80 mg oraal dagelijks), wat resulteert in een gemiddeld lagere blootstelling aan de actieve metaboliet van clopidogrel van 46% en een verminderde maximale remming van (door ADP opgewekte) trombocytenaggregatie met een gemiddelde van 16%. Uit observationele en klinische studies zijn inconsistente gegevens over de klinische implicaties van deze PK/PD-interactie in termen van belangrijke cardiovasculaire voorvallen gerapporteerd. Gelijktijdig gebruik van omeprazol en clopidogrel moet uit voorzorg worden ontmoedigd (zie paragraaf 4.4).

Andere werkzame stoffen: De absorptie van posaconazol, erlotinib, ketoconazol en itraconazol is aanzienlijk verminderd, waardoor de klinische werkzaamheid kan worden aangetast. Voor posaconazol en erlotinib dient gelijktijdig gebruik te worden vermeden.

Actieve stoffen gemetaboliseerd door CYP2C19: Omeprazol is een lichte remmer van CYP2C19, het belangrijkste omeprazolmetabolerende enzym. Bijgevolg kan het metabolisme van de gelijktijdige werkzame stoffen die ook door CYP2C19 worden gemetaboliseerd, worden verminderd en kan de systemische blootstelling aan deze stoffen toenemen. Voorbeelden van dergelijke drugs zijn R-warfarine en andere vitamine K antagonist, cilostazol, diazepam en fenytoïne.

Cilostazol: Omeprazol, gegeven in doses van 40 mg aan gezonde proefpersonen in een cross-over studie, verhoogde C_{max} en AUC voor cilostazol met respectievelijk 18% en 26%, en een van de actieve metabolieten met respectievelijk 29% en 69%.

Fhenytoïne:

Monitoring van de plasmaconcentratie van fenytoïne wordt aanbevolen gedurende de eerste twee weken na het begin van de behandeling met omeprazol en, indien een aanpassing van de dosis van fenytoïne wordt aangebracht, dient monitoring en een verdere aanpassing van de dosis plaats te vinden na beëindiging van de behandeling met omeprazol.

Onbekend mechanisme

Saquinavir:

Gelijktijdige toediening van omeprazol met saquinavir/ritonavir resulteerde in verhoogde plasmaconcentraties tot ongeveer 70% voor saquinavir in combinatie met een goede verdraagbaarheid bij HIV-geïnfecteerde patiënten.

Methotrexaat: Bij toediening samen met protonpompremmers zijn methotrexaatniveaus bij sommige patiënten gestegen. Bij toediening van een hoge dosis methotrexaat kan het nodig zijn een tijdelijke intrekking van omeprazol te overwegen.

Tacrolimus: Bij gelijktijdige toediening van omeprazol is gemeld dat de serumniveaus van tacrolimus verhogen. Een versterkte monitoring van tacrolimusconcentraties en nierfunctie (creatinineklaring) moet worden uitgevoerd en de dosering van tacrolimus moet indien nodig worden aangepast.

Effecten van andere werkzame stoffen op de farmacokinetiek van omeprazol

Inhibitoren CYP2C19 en/of CYP3A4: Aangezien omeprazol door CYP2C19 en CYP3A4 wordt gemetaboliseerd, kunnen werkzame stoffen waarvan bekend is dat zij CYP2C19 of CYP3A4 remmen (zoals claritromycine en voriconazool) leiden tot verhoogde omeprazolserumspiegels door het metabolisme van omeprazol te verlagen. Gelijktijdige behandeling met voriconazool resulteerde in meer dan een verdubbeling van de blootstelling aan omeprazol. Aangezien hoge doses omeprazol goed verdragen zijn, is aanpassing van de dosis omeprazol in het algemeen niet nodig. Dosisaanpassing dient echter te worden overwogen bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen en indien behandeling voor een lange periode geïndiceerd is.

Inductoren van CYP2C19 en/of CYP3A4: Werkzame stoffen waarvan bekend is dat zij CYP2C19 of CYP3A4 of beide (zoals rifampicine en sint-janskruid) induceren, kunnen leiden tot lagere niveaus van het omeprazolserum door het metabolisme van omeprazol te verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Diclofenac

Het remmen van de prostaglandine-synthese kan een nadelige invloed hebben op de zwangerschap en/of de embryo-foetale ontwikkeling.

Gegevens uit epidemiologische studies suggereren een verhoogd risico op miskramen en op hartmisvorming en gastroschisis na gebruik van een prostaglandine synthese remmer in de vroege zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire misvorming werd verhoogd van minder dan 1% naar ongeveer 1,5%. Aangenomen wordt dat het risico toeneemt met de dosis en de duur van de behandeling.

Bij dieren is aangetoond dat toediening van een prostaglandinesynthese-remmer leidt tot een toename van het verlies vóór en na de implantatie en van de embryofetale sterfte.

Bovendien zijn tijdens de organogenetische periode verhoogde gevallen van diverse misvormingen, waaronder cardiovasculaire misvormingen, gemeld bij dieren die een prostaglandinesynthese-remmer kregen.

Vanaf de 20e week van de zwangerschap kan Napradiol-gebruik oligohydramnios veroorzaken als gevolg van foetale nierdisfunctie. Dit kan kort na aanvang van de behandeling optreden en is gewoonlijk omkeerbaar na stopzetting. Bovendien zijn er meldingen van ductus arteriosus vernauwing na behandeling in het tweede trimester, waarvan de meeste verdwenen na stopzetting van de behandeling. Daarom mag Napradiol tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet worden gegeven, tenzij het duidelijk noodzakelijk is. Als Napradiol wordt gebruikt door een vrouw die zwanger wil worden, of tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, moet de dosis zo laag mogelijk worden gehouden en de duur van de behandeling zo kort mogelijk. Prenatale controle op oligohydramniosa en ductus arteriosus vernauwing moet worden overwogen na blootstelling aan Napradiol gedurende enkele dagen vanaf week 20 van de zwangerschap. Napradiol moet worden gestaakt indien oligohydramnio of ductus arteriosus vernauwing wordt geconstateerd.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonale toxiciteit (met voortijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);

- nierdisfunctie (zie hierboven);

de moeder en de pasgeborene, aan het einde van de zwangerschap, aan:

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een anti-aggregerende werking die zelfs bij zeer lage doses kan optreden;

- remming van de uteruscontracties met als gevolg een vertraagde of verlengde bevalling.

Derhalve is Napradiol gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

Omeprazol

Resultaten van drie prospectieve epidemiologische studies (meer dan 1000 nieuw gepubliceerde resultaten) wijzen erop dat omeprazol geen nadelige gevolgen heeft voor de zwangerschap of de gezondheid van de foetus/het pasgeboren kind. Omeprazol kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding:

Diclofenac

In een beperkt aantal tot nu toe beschikbare studies kunnen NSAID's in zeer lage concentraties in moedermelk voorkomen. NSAID's mogen niet tijdens de borstvoeding worden toegediend om ongewenste effecten bij de zuigeling te voorkomen.

Omeprazol

Omeprazol wordt uitgescheiden in moedermelk, maar zal waarschijnlijk geen invloed hebben op het kind wanneer therapeutische doses worden gebruikt.

Vruchtbaarheid:

Diclofenac

Het gebruik van diclofenac kan de vruchtbaarheid van vrouwen aantasten en wordt niet aanbevolen bij vrouwen die proberen zwanger te worden. Bij vrouwen die moeilijkheden hebben om zwanger te worden of die een onderzoek van onvruchtbaarheid ondergaan, zou stoppen met Napradiol moeten worden overwogen.

Omeprazol

Uit dierproeven met het racemisch mengsel omeprazol, gegeven bij orale toediening, blijkt geen effect met betrekking tot vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ongewenste effecten zoals duizeligheid, slaperigheid, vermoeidheid en visuele verstoringen, duizeligheid, slaperigheid of andere verstoringen van het centrale zenuwstelsel zijn mogelijk na inname van NSAID's.

Duizeligheid en visuele verstoringen kunnen optreden na inname van omeprazol (zie paragraaf 4.8). Indien dit het geval is, mogen patiënten niet met machines rijden of deze bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Als er ernstige bijwerkingen optreden, moet er worden gestopt met Napradiol.

De bijwerkingen van diclofenac en omeprazol bij klinische proeven, de epidemiologische gegevens en de resultaten na het in de handel brengen worden in onderstaande tabel samengevat.

Voor Diclofenac zijn de meest voorkomende bijwerkingen gastro-intestinaal van aard.

Voor Omeprazol bleken de geïdentificeerde bijwerkingen niet dosisgerelateerd te zijn. De meest voorkomende bijwerkingen (1-10% van de patiënten) zijn hoofdpijn, buikpijn, obstipatie, diarree, winderigheid en misselijkheid/overgeven. Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's), waaronder het Stevens-Johnson syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) zijn gemeld in verband met de behandeling met omeprazol (zie rubriek 4.4).

Om het optreden van bijwerkingen in te delen, zijn de volgende terminologieën gebruikt:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Niet vaak ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)

Zeldzaam ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)

Zeer zeldzaam ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Frequentie	Diclofenac	Omeprazol
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
Zeldzaam		Leukopenie, trombocytopenie
Zeer zeldzaam	Leucopenie, neutropenie, trombocytopenie, hemolytische anemie, aplastische anemie, agranulocytose.	Agranulocytose, pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen		
Zeldzaam	Niet-specifieke allergische reacties, anafylactoïde reacties (inclusief hypotensie en shock) en anafylaxie. reactiviteit van de ademhalingswegen bestaande uit astma, verhoogde astma, bronchospasme of dyspneu	Overgevoeligheidsreacties zoals koorts, angio-oedeem en anafylactische reactie/shock
Zeer zeldzaam	Angio-oedeem, angioneurotisch oedeem (inclusief gelaatsoedeem)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		
Zeldzaam		Hyponatraemia
Niet bekend		Hypomagnesiëmie, zware hypomagnesiëmie kan leiden tot hypokaliëmie Hypomagnesiëmie kan ook in verband worden gebracht met hypokaliëmie.
Psychiatrische stoornissen		
Niet vaak		Slapeloosheid
Zeldzaam		Agitatie, verwarring, depressie
Zeer zeldzaam	Depressie, desoriëntatie, slapeloosheid, prikkelbaarheid, psychotische reacties, nachtmerries	Aggressie, hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen		
Vaak	Hoofdpijn, duizeligheid	Hoofdpijn
Niet vaak		Duizeligheid, paresthesie, slaperigheid
Zeldzaam	Slaperigheid	Smaakstoornis

Frequentie	Diclofenac	Omeprazol
Zeer zeldzaam	Geheugenstoornissen, paresthesie, aseptische meningitis (vooral bij patiënten met bestaande auto-immuunziekten, zoals lupus erythematosus, gemengde bindweefselziekte) met symptomen zoals stijve nek, hoofdpijn, misselijkheid, braken, koorts of desoriëntatie. Verwarring, hallucinaties, malaise, vermoeidheid en slaperigheid, smaakstoornissen, tremor, stuiptrekkingen, angst, cerebrovasculair accident.	
Oogaandoeningen		
Zeldzaam		Wazig zicht
Zeer zeldzaam	Visuele stoornis (wazig zicht), diplopie, optische neuritis	
Oor- en labyrintaandoeningen Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		
Vaak	draaierigheid	
Niet vaak		draaierigheid
Zeer zeldzaam	Slechthorendheid, oorsuizen	
Hartaandoeningen		
Zeldzaam	Oedema	
Zeer zeldzaam	Hypertensie, vasculitis, hartkloppingen, pijn op de borst, hartfalen	
Niet bekend	Kounis-syndroom	
Bloedvataandoeningen		
Zeer zeldzaam	Klein verhoogd risico op arteriële trombotische gebeurtenissen (bijvoorbeeld hartinfarct of beroerte)	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
Zeldzaam	Asthma (inclusief dyspnoea)	Bronchospasme
Zeer zeldzaam	Pneumonitis	
Maagdarmsstelselaandoeningen		
Vaak	Misselijkheid, braken, diarree, dyspepsie, buikpijn, winderigheid, anorexia	Buikpijn, verstopping, diarree, winderigheid, misselijkheid/braken, borstklierpoliepen (goedaardig)
Zeldzaam	Gastritis, hematemese, hemorragische diarree, melaena, maagzweer (al dan niet met bloeding of perforatie), maagzweren, perforatie of GI-bloedingen, soms met dodelijke afloop, vooral bij ouderen	Droge mond, stomatitis, gastro-intestinale candidiasis
Zeer zeldzaam	Exacerbatie van colitis en de ziekte van Crohn, constipatie, ulceratieve stomatitis, glossitis, slokdarmziekte, middenrif zoals intestinale vernauwingen, pancreatitis	
Niet bekend		Microscopische dikkedarmontsteking
Lever- en gal aandoeningen		
Vaak	Verhoogde transaminasen	
Niet vaak		Toegenomen leverenzymen
Zeldzaam	Geelzucht, abnormale leverfunctie, hepatitis (in geïsoleerde gevallen zeer snel en fataal verlopend)	Hepatitis met of zonder geelzucht
Zeer zeldzaam	Levernecrose, leverfalen	Hepatisch falen, encefalopathie bij

Frequentie	Diclofenac	Omeprazol
		patiënten met een reeds bestaande leveraandoening
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>		
Vaak Niet vaak	Huiduitslag	Dermatitis, pruritus, huiduitslag, netelroos
Zeldzaam	Netelroos	Alopecia, lichtgevoeligheid, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), geneesmiddelenreactie met eosinofilie met systemische symptomen (DRESS)
Zeer zeldzaam	Lichtgevoeligheid, huid erupties, Bullous erupties, eczeem, erythema multiforme, syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell), haaruitval, dermatitis-exfoliatief, purpura, allergische purpura, pruritus	Erythema multiforme, syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse (TEN)
Niet bekend		Subacute cutane lupus erythematosus (zie paragraaf 4.4)
<i>Skeletspierstelsel-en bindweefsel-aandoeningen</i>		
Niet vaak		Brek van de heup, pols of wervelkolom
Zeldzaam Zeer zeldzaam		Arthralgie, myalgie Spierzwakte
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>		
Zeldzaam		Tubulo-interstitiële nefritis (met mogelijke progressie tot nierfalen)
Zeer zeldzaam	Nefrotoxiciteit in verschillende vormen, waaronder interstitiële nefritis, proteïnurie, nierpapillaire necrose, nefrotisch syndroom, acute nierfalen, urinewegafwijkingen (bijv. hematurie)	
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>		
Zeer zeldzaam		Gynaecomastie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>		
Niet vaak Zeldzaam		Malaise, perifeer oedeem Toename van zweeten

Klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens wijzen consequent op een verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte) in verband met het gebruik van diclofenac, in het bijzonder bij hoge dosis (150 mg per dag) en bij langdurige behandeling. (zie paragraaf 4.3 en 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Galileelaan 5/03
1210 BRUSSEL
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Diclofenac

Symptomen:

Symptomen omvatten hoofdpijn, misselijkheid, braken, epigastrische pijn, maag- en darmbloedingen, zelden diarree, desoriëntatie, opwinding, coma, slaperigheid, duizeligheid, oorsuizingen, flauwvallen en soms stuip trekkingen. Bij significante vergiftiging zijn acuut nierfalen en leverschade mogelijk.

Behandeling:

De behandeling van acute vergiftiging met NSAID's bestaat voornamelijk uit ondersteunende en symptomatische maatregelen. Binnen één uur na inname van een potentieel toxische hoeveelheid dient actieve kool te worden overwogen. Bij volwassenen kan maagspoeling ook worden overwogen binnen één uur na inname van een potentieel levensbedreigende overdosis.

Er moet voor een goede urinevolume worden gezorgd.

De nier- en leverwerking moeten nauwlettend in het oog worden gehouden.

Patiënten dienen gedurende minstens vier uur na inname van potentieel toxische hoeveelheden nauwlettend te worden gemonitord.

Frequente of langdurige stuip trekkingen moeten worden behandeld met intraveneuze diazepam.

Andere maatregelen kunnen wenselijk zijn door de klinische toestand van de patiënt. Specifieke behandelingen zoals geforceerde diurees, dialyse of hemoperfusie helpen waarschijnlijk niet bij het elimineren van NSAID's vanwege hun hoge mate van eiwitbinding en uitgebreide stofwisseling.

Ondersteunende maatregelen en symptomatische behandeling dienen te worden gegeven voor complicaties zoals hypotensie, nierfalen, convulsies, maag-darmstelselaandoeningen en ademhalingsdepressie.

Omeprazol

Er is beperkte informatie beschikbaar over de effecten van overdosering van omeprazol bij de mens. In de literatuur zijn doses tot 560 mg beschreven en af en toe zijn er meldingen ontvangen van enkelvoudige orale doses tot 2.400 mg omeprazol (120 keer de gebruikelijke aanbevolen klinische dosis). Misselijkheid, braken, duizeligheid, buikpijn, diarree en hoofdpijn zijn gemeld. Ook apathie, depressie en verwarring zijn beschreven in op zichzelf staande gevallen.

De beschreven symptomen zijn van voorbijgaande aard geweest en er is geen ernstig resultaat gemeld.

De eliminatiesnelheid was onveranderd (eerste-orde-kinetiek) met verhoogde doseringen. Indien nodig is de behandeling symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Azijnzuur derivaten en verwante stoffen

ATC code: M01AB55 (diclofenac, combinaties)

Diclofenac

Diclofenac is een niet-steroïde middel met uitgesproken pijnstillende/anti-inflammatoire eigenschappen. Het is een remmer van prostaglandine synthetase (cyclo-oxygenase).

Omeprazol

Werkingsmechanisme

Omeprazol, een racemisch mengsel van twee enantiomeren, vermindert de maagzuurafscheiding door een zeer gericht werkingsmechanisme. Het is een specifieke remmer van de zuurstuwning in de pariëtale cel. Het werkt snel en het blijft beheersbaar door omkeerbare remming van maagzuur afscheiding met eenmaal daagse dosering.

Omeprazol is een zwakke base en wordt geconcentreerd en omgezet in de werkzame vorm in de zeer zure omgeving van de intracellulaire canaliculi binnen de pariëtale cel, waar het het enzym $H^+ K^+ -ATPase$ - de zuurstuwning, remt. Dit effect op de laatste stap van het maagzuurvormingsproces is dosisafhankelijk

en zorgt voor een zeer effectieve remming van zowel basale zure afscheiding als gestimuleerde zure afscheiding, ongeacht de stimulus.

Farmacodynamische effecten

Alle waargenomen farmacodynamische effecten kunnen worden verklaard door het effect van omeprazol op zure afscheiding.

Effect op maagzuurafscheiding:

Orale dosering met omeprazol eenmaal daags zorgt voor een snelle en effectieve remming van de maagzuurafscheiding overdag en 's nachts waarbij het maximale effect wordt bereikt binnen 4 dagen na de behandeling. Met omeprazol 20 mg, een gemiddelde daling van minstens 80% in 24 uur, wordt de intragastrale zuurgraad vervolgens gehandhaafd bij patiënten met duodunale zweren, met de gemiddelde daling van de piek in zuurproductie na pentagastrine stimulatie van ongeveer 70%, 24 uur na toedienen.

Oraal doseren met omeprazol 20 mg handhaaft een intragastrische pH van ≥ 3 voor een gemiddelde tijd van 17 uur van een 24-uur periode bij patiënten met een darmzweer in de twaalfvingerige darm.

Als gevolg van verminderde zuurafscheiding en intragastric zuurgraad, verlaagt of normaliseert omeprazol afhankelijk van de dosis de blootstelling van de slokdarm bij patiënten met gastro-esofageale reflux ziekte. De remming van zure afscheiding is gerelateerd aan het gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) van omeprazol en niet aan de werkelijke plasmaconcentratie op een gegeven moment. Tijdens de behandeling met omeprazol is geen tachyfylixie waargenomen.

Andere effecten met betrekking tot zuur inhibitie:

Tijdens langdurige behandeling zijn maagklier cysten gemeld in een iets hogere frequentie. Deze veranderingen zijn een fysiologisch gevolg van uitgesproken remming van zuurafscheiding, zijn goedaardig en lijken omkeerbaar.

Verminderde zuurgraad van de maag als gevolg van allerlei middelen, met inbegrip van proton stuwingsremmers, verhoogt tellingen van bacteriën in de maag, die normaal aanwezig zijn in het maag-darmkanaal. Behandeling met zuur-reducerende geneesmiddelen kan leiden tot een licht verhoogd risico van gastro-intestinale infecties zoals *Salmonella* en *Campylobacter* en in gehospitaliseerde patiënten, mogelijk ook *Clostridium difficile*.

Tijdens de behandeling met antisecretoire geneesmiddelen neemt de serumgastrine toe als reactie op de verminderde zuurafscheiding. Ook verhoogt CgA wat is toe te schrijven aan een verminderde maagzuurgraad. De verhoogde CgA-waarde kan het onderzoek naar neuroendocriene tumoren verstoren. Beschikbaar gepubliceerd bewijsmateriaal suggereert dat protonpomprenners moeten worden gestopt tussen 5 dagen en 2 weken voorafgaand aan CgA metingen. Dit is om CgA-niveaus die na een PPI-behandeling schijnbaar verhoogd zouden kunnen zijn, terug te laten keren naar het referentiebepereik.

Een verhoogd aantal ECL-cellen dat mogelijk verband houdt met de verhoogde serum gastrine niveaus, zijn waargenomen bij sommige patiënten (zowel kinderen als volwassenen) tijdens langdurige behandeling met omeprazol. Van de bevindingen wordt gedacht dat ze geen klinische betekenis hebben.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Diclofenac

Diclofenac-natrium wordt snel geabsorbeerd uit de darm en is onderhevig aan first-pass-metabolisme. Therapeutische plasmaconcentraties treden ongeveer een ½ uur na toediening van diclofenac op. De werkzame stof is eiwit gebonden voor 99,7% en de plasma-halfwaardetijd voor de terminale eliminatiefase is 1-2 uur. Ongeveer 60% van de toegediende dosis wordt via de nieren uitgescheiden in de vorm van metabolieten en minder dan 1% in ongewijzigde vorm. De rest van de dosis wordt in gemetaboliseerde vorm via de gal uitgescheiden.

Na een snelle maagdoorgang zorgt de maagbestendige pelletcomponent van diclofenac voor een snelle beschikbaarheid van de actieve component in de bloedstroom. De korrels met verlengde afgifte veroorzaken een vertraagde afgifte van het werkzame bestanddeel, wat betekent dat één enkele dagelijkse dosis meestal voldoende is.

Extra groepen

Patiënten met nierfunctiestoornissen

Van Diclofenac is bekend dat het voor een groot gedeelte door de nier wordt uitgescheiden, daarom kan het risico van giftige reacties op Napradiol groter zijn bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Omeprazol

Absorptie

Omeprazol en omeprazol magnesium zijn zuurlabel en worden daarom als maagzuur-bestendige korrels oraal toegediend in capsules of tabletten. Omeprazol wordt snel geabsorbeerd, waarbij piekplasmaspiegels ongeveer 1-2 uur na de dosis optreden. De opname van omeprazol vindt plaats in de dunne darm en is meestal binnen 3-6 uur voltooid. Gelijktijdige inname van voedsel heeft geen invloed op de biobeschikbaarheid. De systemische beschikbaarheid (biobeschikbaarheid) van één orale dosis omeprazol bedraagt ongeveer 40%. Na herhaalde eenmalige toediening neemt de biobeschikbaarheid toe tot ongeveer 60%.

Distributie

Het schijnbare volume van de verdeling bij gezonde proefpersonen is ongeveer 0,3 l/kg lichaamsgewicht. Omeprazol is voor 97% plasma-eiwit gebonden.

Biotransformatie

Omeprazol wordt volledig gemetaboliseerd door het cytochroom P450-systeem (CYP). Het grootste deel van zijn metabolisme is afhankelijk van de polymorf tot expressie gebrachte CYP2C19, die verantwoordelijk is voor de vorming van hydroxyomeprazol, de belangrijkste metaboliet in plasma. Het resterende deel is afhankelijk van een andere specifieke isovorm, CYP3A4, die verantwoordelijk is voor de vorming van omeprazolsulfon. Als gevolg van de hoge affiniteit van omeprazol met CYP2C19 is er een potentieel voor competitieve remming en metabole geneesmiddel interacties met andere substraten voor CYP2C19. Echter, als gevolg van lage affiniteit met CYP3A4, heeft omeprazol geen mogelijkheid om het metabolisme van andere CYP3A4 substraten remmen. Bovendien ontbreekt bij omeprazol een remmend effect op de belangrijkste CYP-enzymen.

Ongeveer 3% van de Kaukasische en 15-20% van de Aziatische bevolking ontbreekt het aan een functioneel CYP2C19 enzym en wordt arme metabolisatoren genoemd. Bij dergelijke personen wordt het metabolisme van omeprazol waarschijnlijk voornamelijk gekatalyseerd door CYP3A4. Na herhaalde eenmaal-dagelijkse toediening van 20 mg omeprazol was de gemiddelde AUC 5 tot 10 keer hoger bij slechte metabolisatoren dan bij proefpersonen met een functioneel CYP2C19-enzym (extensieve metabolisatoren). Ook de gemiddelde piek plasmaconcentraties waren 3 tot 5 keer hoger. Deze bevindingen hebben geen gevolgen voor de dosering van omeprazol.

Eliminatie

De plasma eliminatiehalfwaardetijd van omeprazol is meestal korter dan een uur zowel na enkele als herhaalde orale eenmaal dagelijkse dosering. Omeprazol wordt volledig geëlimineerd uit het plasma tussen doses zonder neiging tot accumulatie tijdens eenmaal dagelijkse toediening. Bijna 80% van een orale dosis omeprazol wordt uitgescheiden als metabolieten in de urine, de rest in de feces, voornamelijk afkomstig van galafscheiding.

De AUC van omeprazol neemt toe met herhaalde toediening. Deze verhoging is dosisafhankelijk en resulteert in een niet-lineaire dosis-AUCrelatie na herhaalde toediening. Deze tijd- en dosisafhankelijkheid is toe te schrijven aan een afname van het metabolisme van de eerste dosis en de systemische klaring, waarschijnlijk veroorzaakt door een remming van het CYP2C19-enzym door omeprazol en/of de metabolieten ervan (bijv. de sulfon).

Er is geen metaboliet gevonden die enig effect heeft op de maagzuurafscheiding.

Extra groepen

Verstoorde leverfunctie

Het metabolisme van omeprazol bij patiënten met leverdisfunctie wordt verstoord, wat resulteert in een verhoogde AUC. Omeprazol heeft geen neiging getoond om zich te accumuleren met eenmaal daagse dosering.

Beschadigde nierfunctie

De farmacokinetiek van omeprazol, met inbegrip van de systemische biologische beschikbaarheid en eliminatiesnelheid, is ongewijzigd bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Ouderen

Het metabolisme van omeprazol is enigszins verminderd bij oudere proefpersonen (75-79 jaar).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Diclofenac

Er zijn geen preklinische gegevens die relevant zijn voor de voorschrijver en die een aanvulling vormen op de gegevens die reeds in andere delen van de spk zijn opgenomen.

Milieurisicobeoordeling (MRB)

Diclofenac vormt een risico voor de biotische gemeenschap in oppervlaktewateren (zie rubriek 6.6).

Omeprazol

Levenslange studies hebben maag-ECL-celhyperplasie en -carcinoids aangetoond bij ratten die met omeprazol zijn behandeld. Deze veranderingen zijn het resultaat van aanhoudende hypergastrinaemie secundair aan zuur inhibitie. Soortgelijke bevindingen zijn gedaan na behandeling met H₂-receptorantagonisten, protonstuwingsremmers en na partiële fundectomie. Deze veranderingen zijn dus niet het rechtstreekse gevolg van een of andere afzonderlijke werkzame stof.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule:

Microkristallijne cellulose

Povidon

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer (1:1), Type A

Propyleenglycol

Ammonio-methacrylaat copolymeer type A

Ammonio-methacrylaat copolymeer type B

Mannitol

Magnesiumcarbonaat zwaar

Hydroxypropylcellulose

Natriumlaurilsulfaat

Hypromellose

Polysorbaat 80

Triethylcitraat

Talk

Omhulsel van de capsule:

Titaandioxide (E171)

Rood ijzeroxide (E172)

Geel ijzeroxide (E172)

Gelatine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

HDPE fles/blisterverpakking: 4 jaar

Houdbaarheid na eerste opening

HDPE fles: 1 maand

Voor bewaarcondities na de eerste opening van het geneesmiddel, zie paragraaf 6.4.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

HDPE fles/blisterverpakking: Bewaren beneden 30 °C.
HDPE-fles: De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte HDPE fles met verzegelde polypropyleen schroefdop met geïntegreerd droogmiddel:
Oorspronkelijke verpakking van 30 capsules met gereguleerde afgifte, hard

oPA-Aluminium-PVC / Aluminium blisterverpakking:
Oorspronkelijke verpakkingen van 10, 20, 30, 50, 60, 100 capsules met gereguleerde afgifte, hard

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Dit geneesmiddel vormt een risico voor het milieu (zie rubriek 5.3).
Alle ongebruikte medicatie of afvalmateriaal moet worden vernietigd in overeenstemming met de plaatselijke voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aenova IP GmbH
Temmlerstrasse 2
35039 Marburg
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

HDPE fles: BE532240
Blisterverpakking: BE532231

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

17.07.2018 / 17.07.2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 05/2025